

ARCO
EDITORES ● ● ●

EXERCÍCIO FÍSICO E O ESTRESSE OXIDATIVO:

MECANISMOS E EFEITOS

Débora Tavares de Resende e Silva
Francini Franscescon
Josiano Guilherme Puhle
Matheus Chimelo Bianchini
Organizadores



ARCO
EDITORES ● ● ●

EXERCÍCIO FÍSICO E O ESTRESSE OXIDATIVO:

MECANISMOS E EFEITOS

Débora Tavares de Resende e Silva
Francini Franscescon
Josiano Guilherme Puhle
Matheus Chimelo Bianchini
Organizadores



Editor Chefe

Ivanio Folmer

Bibliotecária

Aline Grazielle Benitez

Revisora Técnica

Gabriella Eldereti Machado

Diagramação

Gabriel Eldereti Machado

Imagem capa

www.canva.com

Revisão

Organizadores e Autores(as)

Conselho Editorial

Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva - UNIDAVI

Prof. Dr. Astor João Schönnell Júnior - IFFAR

Prof. Dr. Alan Ricardo Costa - UFRR

Profa. Dra. Andréia Bulaty -UNESPAR

Profa. Dra. Carla da Conceição de Lima - UFVJM

Prof. Dr. Camilo Darsie de Souza - UNISC

Profa. Dra. Clarice Caldeira Leite - UFRGS

Profa. Dra. Cecilia Decarli - UFRGS

Prof. Dr. Carlos Adriano Martins - UNICID

Prof. Dr. Christian Dennys Monteiro de Oliveira - UFCE

Profa. Dra. Dayse Marinho Martins - UFMA

Prof. Dr. Deivid Alex dos Santos - UEL

Prof. Dr. Dioni Paulo Pastorio -UFRGS

Prof. Dr. Douglas Manoel Antonio de Abreu Pestana dos Santos - FASESP

Profa. Dra. Elane da Silva Barbosa - UERN

Profa. Dra. Elen Gomes Pereira - IFBA

Profa. Dra. Francielle Benini Agne Tybusch - UFN

Prof. Dr. Francisco Odécio Sales - IFCE

Prof. Dr. Francisco Ricardo Miranda Pinto - UFCAT

Prof. Dr. Gilvan Charles Cerqueira de Araújo - UCB

Prof. Dr. Ismar Inácio dos Santos Filho - UFAL

Prof. Dr. Leonardo Bigolin Jantsch -UFSM

Profa. Dra Liziany Müller Medeiros - UFSM

Profa. Dra Marcela Mary José - UFRB

Prof. Dr. Mateus Henrique Köhler - UFSM

Prof. Dr. Michel Canuto de Sena - UFMS

Profa. Dra. Mônica Aparecida Bortolotti - UNICENTRO

Prof. Nilton David Vilchez Galarza - UPLA

Prof. Dr. Olavo Barreto de Souza - UEPB

Prof. Dr. Rafael Nogueira Furtado - UFABC

Prof. Dr. Roberto Araújo da Silva Vasques Rabelo - UNILUS

Prof. Dr. Rodrigo Toledo - USCS

Prof. Dr. Rodolfo Rodrigues de Souza - UERJ

Prof. Dr. Sidnei Renato Silveira - UFSM

Prof. Dr. Thiago Ribeiro Rafagnin - UFOB

Prof. Dr Tomás Raúl Gómez Hernández - UCLV

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Exercícios físico e o estresse oxidativo [livro eletrônico] : mecanismos e feitos / [organizadores] Débora Tavares de Resende e Silva... [et al.]. -- Santa Maria, RS : Arco Editores, 2024.

PDF

Vários autores.

Outros organizadores: Francini Franscescon, Josiano Guilherme Puhle, Matheus Chimelo Bianchini.

Bibliografia.

ISBN 978-65-5417-369-8

1. Corpo humano - Aspectos de saúde 2. Corpo humano - Movimentos 3. Exercícios físicos - Aspectos fisiológicos 4. Treinamento físico
I. Silva, Débora Tavares de Resende e.
II. Franscescon, Francini. III. Puhle, Josiano Guilherme. IV. Bianchini, Matheus Chimelo.

24-233689

CDD-613. 71

Índices para catálogo sistemático:

1. Exercícios físicos : Promoção da saúde 613.71

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129



10.48209/978-65-5417-369-8

Esta obra é de acesso aberto.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e a autoria e respeitando a Licença Creative Commons indicada.



APRESENTAÇÃO

O livro *Exercício Físico e o Estresse Oxidativo: Mecanismos e Efeitos* traz uma contribuição importante para entender as relações entre o exercício físico e o estresse oxidativo no corpo humano. Com base nas pesquisas mais recentes, ele explora os mecanismos que levam à produção de espécies reativas de oxigênio durante o treinamento e como essas substâncias podem impactar tanto a saúde quanto o desempenho.

Dividido em capítulos que vão desde os conceitos básicos até as aplicações práticas na clínica e no esporte, a obra é voltada para profissionais da saúde, pesquisadores, professores e estudantes que desejam entender melhor o papel do estresse oxidativo na fisiologia do exercício. O livro reflete a qualidade da pesquisa nacional, ao mesmo tempo que dialoga com o cenário científico internacional, ampliando o debate sobre os efeitos positivos e negativos do estresse oxidativo gerado pelo exercício em diversas condições de saúde.

Os capítulos abordam temas como as adaptações do corpo ao estresse oxidativo em diferentes tipos de exercício, as implicações para doenças crônicas, e estratégias para minimizar os danos desse processo enquanto se aproveitam os seus benefícios para a saúde.

Com uma abordagem didática e fundamentada, *Exercício Físico e o Estresse Oxidativo: Mecanismos e Efeitos* é uma referência indispensável para aqueles que desejam aprofundar seus conhecimentos sobre a interação entre exercício físico e o estresse oxidativo, contribuindo para o avanço da ciência e para a promoção e reabilitação da saúde por meio do exercício.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

Os efeitos do exercício físico aeróbio e de resistência na produção de EROS, e no sistema de defesa antioxidante enzimático e não enzimático.....9

Josiano Guilherme Puhle

Matheus Chimelo Bianchini

Francini Francescon

Débora Tavares de Resende e Silva

doi: 10.48209/978-65-5417-369-0

CAPÍTULO 2

Estresse Oxidativo e o Impacto do Exercício Físico na Saúde Celular: Considerações da Literatura para um Equilíbrio Saudável.....26

Luís Alberto Garcia

Débora Tavares de Resende e Silva

doi: 10.48209/978-65-5417-369-1

CAPÍTULO 3

Efeito do Treinamento Físico sobre Perfil Inflamatório de Indivíduos Obesos.....40

Tiago Luan Labres de Freitas

Ramiro Barcos Nunes

André Luiz Silveira Mallmann

Pedro Dal Lago

Fabiana Brum Haag

Zuleide Maria Ignácio

doi: 10.48209/978-65-5417-369-2

CAPÍTULO 4

Estresse oxidativo, exercício físico e dor muscular crônica57

Fernando Schorr Grossl

Aline Manica

Clodoaldo Antônio de Sá

doi: 10.48209/978-65-5417-369-3

CAPÍTULO 5

Os Efeitos do Exercício Físico e a Modulação de Parâmetros Relacionados ao Estresse Oxidativo nos Transtornos Psiquiátricos71

Leonardo Magno Rambo

Adson de Souza Pereira

Jozyê Milena da Silva Guerra

Luan Machado Maidana

doi: 10.48209/978-65-5417-369-4

CAPÍTULO 6

Efeitos do Exercício Físico e a Modulação de Parâmetros Relacionados ao Estresse Oxidativo na Obesidade.....93

Leonardo Magno Rambo

Adson de Souza Pereira

Jozyê Milena da Silva Guerra

Luan Machado Maidana

doi: 10.48209/978-65-5417-369-5

CAPÍTULO 7

A Influência do Exercício Físico no Perfil Oxidativo da Diabetes Mellitus Tipo 2.....111

Leonardo Scherer

Arthur Felipe Garcia de Mattos

Gabrielli Cristina Basso

Vinícius Ansolin

Débora Tavares de Resende e Silva

Josiano Guilherme Puhle

doi: 10.48209/978-65-5417-369-6

CAPÍTULO 8

Os Efeitos do Exercício Físico na Modulação de Parâmetros Relacionados ao Estresse Oxidativo no Câncer do Sistema Nervoso Central (SNC).....131

Adinei Abadio Soares

Guilherme Fernando Nunes

Yghor Augusto da Rocha Ricardo

Lorraine Queiroz Oliveira Pereira

Silas Santos

Keroli Eloiza Tessaro da Silva

João Victor Garcia de Souza

Débora Tavares de Resende e Silva

doi: 10.48209/978-65-5417-369-7

CAPÍTULO 9

Estresse Oxidativo, Exercício Físico e Obesidade.....143

Eduardo Ottobelli Chielle

João Vitor Lewy Colibaba

Laysa Anacleto Schuh

Matheus Gonçalves Cavassin

Luciara Nunes Severo

Josiano Guilherme Puhle

doi: 10.48209/978-65-5417-369-9

Sobre os Organizadores.....165

Sobre as Autoras e os Autores.....169

CAPÍTULO 1

OS EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO E DE RESISTÊNCIA NA PRODUÇÃO DE EROS, E NO SISTEMA DE DEFESA ANTIOXIDANTE ENZIMÁTICO E NÃO ENZIMÁTICO

Josiano Guilherme Puhle

Matheus Chimelo Bianchini

Francini Francescon

Débora Tavares de Resende e Silva

Doi: 10.48209/978-65-5417-369-0

Resumo: A prática de exercício físico é reconhecida como uma estratégia eficaz para melhorar a saúde e prevenir doenças crônicas, com destaque para o treinamento aeróbico e o de resistência. Essas modalidades não apenas promovem a aptidão física, mas também têm efeitos profundos na biologia celular, especialmente na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Essas moléculas, resultantes do metabolismo energético durante o exercício, desempenham papéis cruciais na sinalização celular, mas seu excesso pode causar danos oxidativos e contribuir para diversas patologias. O objetivo deste estudo é explorar os efeitos do exercício físico aeróbico e de resistência na produção de EROs e na ativação do sistema de defesa antioxidante, buscando compreender como essas interações influenciam a saúde a longo prazo. Para atingir esse objetivo, será realizada uma revisão de literatura abrangente, com foco em estudos que investigam a relação entre diferentes modalidades de exercício e a produção de EROs, além da resposta do sistema antioxidante. O exercício aeróbico, caracterizado por atividades de longa duração e baixa a moderada intensidade, aumenta a produção controlada de EROs, estimulando a atividade de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase. Em contrapartida, o treinamento de resistência, que envolve exercícios de alta intensidade e curta duração, eleva a produção de EROs, mas promove adaptações crônicas que fortalecem o sistema an-

tioxidante do organismo. A combinação de ambas as modalidades se mostra eficaz na modulação da produção de EROs e na ativação do sistema de defesa antioxidante. O sistema antioxidante é composto por mecanismos enzimáticos e não enzimáticos, como as vitaminas C e E, que juntos protegem as células contra o estresse oxidativo. Esta revisão de literatura visa destacar as evidências atuais sobre os mecanismos envolvidos, contribuindo para a compreensão do papel do exercício físico na promoção da saúde e na prevenção de doenças relacionadas ao estresse oxidativo.

Palavras-chave: Exercício Físico. Estresse Oxidativo. Espécies Reativas. Antioxidantes.

Abstract: Physical exercise is recognized as an effective strategy to improve health and prevent chronic diseases, particularly aerobic and resistance training. These modalities not only promote physical fitness but also have profound effects on cellular biology, especially in the production of reactive oxygen species (ROS). These molecules, resulting from energy metabolism during exercise, play crucial roles in cellular signaling, but their excess can cause oxidative damage and contribute to various pathologies. The objective of this study is to explore the effects of aerobic and resistance exercise on ROS production and the activation of the antioxidant defense system, seeking to understand how these interactions influence long-term health. To achieve this objective, a comprehensive literature review will be conducted, focusing on recent studies investigating the relationship between different exercise modalities and ROS production, as well as the response of the antioxidant system. Aerobic exercise, characterized by prolonged activities of low to moderate intensity, increases the controlled production of ROS by stimulating the activity of antioxidant enzymes such as superoxide dismutase (SOD) and catalase. In contrast, resistance training, which involves high-intensity and short-duration exercises, elevates ROS production but promotes chronic adaptations that strengthen the body's antioxidant system. The combination of both modalities proves effective in modulating ROS production and activating the antioxidant defense system. The antioxidant system comprises enzymatic and non-enzymatic mechanisms, such as vitamins C and E, which together protect cells against oxidative stress. This literature review aims to highlight current evidence regarding the involved mechanisms, contributing to the understanding of the role of physical exercise in promoting health and preventing diseases related to oxidative stress.

Keywords: Physical Exercise; Oxidative Stress; Reactive Species; Antioxidants.

Introdução

A prática de exercício físico tem ganhado destaque como uma estratégia eficaz para melhorar a saúde e prevenir doenças crônicas. Entre os diversos tipos de exercícios, o treinamento aeróbico e o de resistência se destacam não apenas pela sua capacidade de promover a aptidão física, mas também por seus efeitos profundos na biologia celular. A produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que resulta do metabolismo energético durante o exercício, é uma área de crescente interesse na pesquisa científica (RICCI et al., 2023). As EROs desempenham papéis essenciais na sinalização celular, mas seu excesso pode levar a danos oxidativos e contribuir para diversas patologias. Assim, compreender como diferentes modalidades de exercício influenciam a produção de EROs e a resposta antioxidante é fundamental para a promoção da saúde (GARCÍA-BEAS et al., 2023; HERNÁNDEZ et al., 2023).

O exercício aeróbico, caracterizado por atividades de longa duração e baixa a moderada intensidade, tem demonstrado aumentar a produção de EROs de forma controlada. Essa produção é parte do processo adaptativo do corpo, que busca se ajustar às demandas metabólicas do exercício (ZHOU et al., 2023). Estudos recentes indicam que o exercício aeróbico pode induzir um aumento na atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase, que ajudam a neutralizar o excesso de EROs gerados durante a atividade física (HERNÁNDEZ et al., 2023). Essa adaptação é crucial para a proteção celular e pode resultar em melhorias na saúde cardiovascular e metabólica.

Por outro lado, o treinamento de resistência, que envolve exercícios de alta intensidade e curta duração, também tem um impacto significativo na produção de EROs e na defesa antioxidante. Pesquisas indicam que, embora o treinamento de resistência possa levar a um aumento agudo na produção de EROs, ele também promove adaptações crônicas que fortalecem o sistema antioxidante do organismo. Além disso, a combinação de exercícios aeróbicos e de

resistência tem se mostrado particularmente eficaz na modulação da produção de EROs e na ativação do sistema de defesa antioxidante, sugerindo que diferentes modalidades de exercício podem atuar de maneira complementar para otimizar a saúde (RICCI et al., 2023).

O sistema de defesa antioxidante é composto por mecanismos enzimáticos e não enzimáticos que protegem as células contra o estresse oxidativo. As defesas enzimáticas, que incluem SOD, catalase e glutathione peroxidase, desempenham um papel vital na neutralização das EROs e na manutenção da homeostase redox (MAO et al., 2023). Além disso, antioxidantes não enzimáticos, como a vitamina E e a vitamina C, contribuem para a proteção celular ao scavenger (neutralizar) os radicais livres. A interação entre o exercício e esses mecanismos de defesa é complexa e varia de acordo com a intensidade e a duração da atividade física, exigindo uma análise detalhada para entender suas implicações na saúde (GARCÍA-BEAS et al., 2023).

Diante do exposto, este estudo visa explorar os efeitos do exercício físico aeróbico e de resistência na produção de EROs e na ativação do sistema de defesa antioxidante. A compreensão dessas interações é fundamental para elucidar como a prática regular de exercícios pode promover adaptações benéficas, contribuindo para a saúde a longo prazo. Através da revisão da literatura existente, busca-se destacar as evidências atuais sobre os mecanismos envolvidos e suas implicações na prevenção de doenças relacionadas ao estresse oxidativo, oferecendo uma visão abrangente sobre a importância do exercício físico na saúde global.

Metodologia

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão narrativa da literatura, com a finalidade de investigar e discutir as evidências científicas sobre os efeitos do exercício físico aeróbico e de resistência na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e no sistema de defesa antioxidante, tanto enzimático

quanto não enzimático. A abordagem da revisão narrativa é útil para reunir e sintetizar a literatura existente, oferecendo uma visão ampla e crítica do conhecimento atual nesse campo.

A pesquisa bibliográfica foi realizada em bases de dados eletrônicas como PubMed, Scielo e Google Acadêmico, reconhecidas pela sua relevância e abrangência nas áreas da saúde e ciências biomédicas. Os descritores utilizados incluíram “exercício físico”, “aeróbio”, “resistência”, “estresse oxidativo”, “espécies reativas de oxigênio”, “marcadores antioxidantes”, “defesa antioxidante”, combinados por meio de operadores booleanos (“AND” e “OR”). Apenas publicações nos idiomas inglês e português foram consideradas. (GARCÍA-BEAS et al., 2023)

Os critérios de inclusão abrangeram artigos originais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais que abordassem a relação entre a prática de exercícios físicos e desfechos como a produção de EROs, marcadores de estresse oxidativo, composição corporal, defesa antioxidante e resistência à insulina. Foram excluídos da análise estudos que envolvessem intervenções farmacológicas ou cirúrgicas sem conexão direta com a prática de exercício físico.

A seleção dos artigos foi feita em três fases. Primeiramente, realizou-se a leitura de títulos e resumos para identificar estudos pertinentes. Na etapa seguinte, os artigos pré-selecionados foram lidos em detalhe, com atenção especial para os objetivos, métodos, resultados e conclusões. Apenas foram considerados os estudos que apresentavam dados relevantes sobre as intervenções com exercício físico e seus efeitos sobre a produção de EROs, defesa antioxidante. Finalmente, os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram analisados de forma crítica, considerando as metodologias aplicadas, a qualidade dos dados e as limitações identificadas nos estudos.

Exercício Físico: diferenças entre exercício aeróbico e de resistência

O exercício físico é uma parte fundamental de um estilo de vida saudável e pode ser classificado em várias modalidades. Entre as mais comuns, encontramos o exercício aeróbico e o exercício de resistência. O exercício aeróbico, como correr ou nadar, é caracterizado por atividades contínuas que demandam oxigênio para a produção de energia. Em contraste, o exercício de resistência, como levantar pesos, foca no fortalecimento muscular e na capacidade do corpo de suportar cargas. Essas duas formas de exercício não apenas diferem em sua execução, mas também em como impactam a saúde, especialmente em relação ao estresse oxidativo, um fenômeno que pode levar a danos celulares se não for bem regulado.

Diversos estudos sugerem que o exercício aeróbico desempenha um papel importante na diminuição do estresse oxidativo. Durante a prática de atividades aeróbicas, o corpo aumenta a circulação de sangue e oxigênio, o que ativa os mecanismos antioxidantes do organismo. Pesquisas recentes mostram que a prática regular de exercícios aeróbicos está associada a níveis mais baixos de marcadores de estresse oxidativo, como o malondialdeído, que indica dano celular. Isso sugere que, além de melhorar a aptidão física, o exercício aeróbico pode oferecer proteção contra o estresse oxidativo (ZHOU et al., 2022). Assim, ao integrar o exercício aeróbico na rotina, não só se melhora a saúde cardiovascular, mas também se combate o acúmulo de danos oxidativos.

Por outro lado, o exercício de resistência pode ter um efeito mais complexo em relação ao estresse oxidativo. Durante o treinamento de resistência, as fibras musculares sofrem microlesões, resultando em um aumento temporário na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Embora essa elevação possa ser preocupante, é importante notar que a resposta adaptativa do corpo inclui a ativação de sistemas antioxidantes, que ajudam a reparar

essas lesões e a promover o crescimento muscular. Portanto, a prática regular de exercícios de resistência, apesar do aumento inicial do estresse oxidativo, contribui para o fortalecimento muscular a longo prazo (LI et al., 2023).

A intensidade do exercício também é um fator determinante nos efeitos sobre o estresse oxidativo. Exercícios de alta intensidade, sejam eles aeróbios ou de resistência, geralmente levam a um aumento na produção de EROs. Entretanto, à medida que o corpo se adapta a um programa de treinamento regular, a capacidade antioxidante tende a melhorar, minimizando os efeitos adversos do estresse oxidativo. Assim, um regime de exercícios que combine atividades aeróbias e de resistência pode ser uma abordagem eficaz para otimizar a saúde geral e evitar o estresse oxidativo excessivo (MARCOS-PINTADO et al., 2023).

Em suma, tanto o exercício aeróbio quanto o de resistência possuem características únicas e efeitos distintos no organismo, especialmente em relação ao estresse oxidativo. O exercício aeróbio costuma proporcionar um ambiente mais favorável ao controle do estresse oxidativo, enquanto o exercício de resistência pode, inicialmente, aumentar os níveis de estresse oxidativo, mas também promove adaptações benéficas ao longo do tempo. Portanto, incorporar uma variedade de exercícios na rotina pode não apenas melhorar a saúde muscular e cardiovascular, mas também oferecer uma proteção abrangente contra os danos oxidativos (GARCÍA-BEAS et al., 2023; LI et al., 2023; MARCOS-PINTADO et al., 2023).

Atividade antioxidante e oxidante promovida através do exercício físico

Atividade antioxidante promovida através do exercício físico

A relação entre o exercício físico e o estresse oxidativo é extremamente complexo, devido às influências dos diferentes fatores que podem estar relacionados com o tipo, a intensidade e a duração do exercício físico. Também é im-

portante ressaltar que o exercício físico gera profundos impactos sobre o metabolismo dos indivíduos em relação ao aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) (MILA-KIERZENKOWSKA et al., 2024). Entretanto, por mais prejudicial que os níveis elevados de EROs e ERNs possam ser prejudiciais às células, são justamente eles que promovem a ativação das defesas antioxidantes e dos demais mecanismos de proteção celular (ZHOU et al., 2022). Porém, em situações em que os níveis de EROs e ERNs excedam os níveis toleráveis para o organismo, se faz necessário uma resposta ativa do sistema antioxidante para diminuir os efeitos deletérios. Dentre os mecanismos ativados pela prática do exercício físico está a ativação o fator nuclear eritroide 2 relacionado ao factor 2 (Nrf2) e o elemento de resposta antioxidante (ARE - do inglês antioxidant-responsive elements) quando ativados contribuem para o aumento das defesas antioxidantes (enzimáticas e não enzimáticas) e da homeostase celular (HE; RU; WEN, 2020; SOUZA et al., 2022).

Dentre os mecanismos de defesa antioxidante estimulados pela prática do exercício físico estão as defesas enzimáticas como a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathione peroxidase (GPX) e os não enzimáticos como a glutathione (GSH), e as vitaminas C e E. Importante ressaltar que essas defesas antioxidantes são de suma importância para neutralizar tanto as EROs/ERNs quanto os radicais livres. Os diferentes fatores que modulam o exercício físico como a intensidade podem modificar como o nosso corpo se comporta frente às alterações oxidativas. Exemplo disso, o aumento temporário das defesas antioxidantes para proteção imediata após um exercício físico agudo (ex.: como após o seu primeiro dia de academia), ou o estímulo de adaptações genéticas que aumentam progressivamente a capacidade antioxidante do corpo, um efeito conhecido como hormese através do exercício crônico de longo prazo. Dessa forma, níveis moderados de estresse oxidativo podem fortalecer as defesas do corpo ao longo do tempo (POWERS; JACKSON, 2008).

Existem diversas evidências que demonstram que o estresse oxidativo possui uma estreita relação com a patogênese de diferentes doenças crônicas, tais como, o infarto agudo do miocárdio (IAM) (YAN et al., 2018), problemas relacionados ao fígado (RUEGSEGGER; BOOTH, 2018), Diabetes Mellitus, doenças cardiovasculares e hipertensão (BRIONES; TOUYZ, 2010; LOCATELLI et al., 2003; NEWSHOLME et al., 2016). Entretanto, uma forma para combater os níveis elevados de EROs e os possíveis danos causados por esses altos níveis é a prática do exercício físico que é a intervenção não farmacológica, devido, aumentar as defesas antioxidantes do organismo. O exercício possui a capacidade de melhorar a saúde física e mental, logo, se tornando uma poderosa ferramenta para prevenir e tratar várias doenças crônicas não transmissíveis (RUEGSEGGER; BOOTH, 2018). Dessa forma, é relatado que pessoas que praticam exercício físico possuem uma menor taxa de mortalidade comparada com pessoas sedentárias (GULATI et al., 2003).

Para os atletas é crucial o balanço antioxidante, o equilíbrio entre o consumo de antioxidantes e o treinamento físico com o objetivo de otimizar tanto o desempenho quanto a recuperação. Esse equilíbrio é vital para ativar vias de sinalização que regulam a hipertrofia muscular, angiogênese e biogênese mitocondrial — processos fundamentais para a adaptação ao treinamento e o desempenho esportivo (MILA-KIERZENKOWSKA et al., 2024). Além de regimes rigorosos de treinamento e dieta, muitos atletas de alto nível ainda buscam uma vantagem extra para melhorar seu desempenho, muitas vezes recorrendo à suplementação de nutrientes como os antioxidantes (HIGGINS; IZADI; KAVIANI, 2020). Entretanto, uma consideração cuidadosa e importante é sobre a suplementação de antioxidantes, pois a ingestão excessiva pode interromper as respostas adaptativas naturais ao exercício e prejudicar o desempenho atlético (CLEMDENTE-SUÁREZ et al., 2023).

Atividade oxidante promovida através do exercício físico

Agentes oxidantes incluem, radicais livres, espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs). Radicais livres são moléculas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados, o que lhes confere alta reatividade em sistemas biológicos (VALKO et al., 2006). Devido ao fato de algumas espécies reativas não possuírem elétrons desemparelhados, por exemplo o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), sugere-se que o termo adequado para tais moléculas seja EROs e ERNs. Exemplos de EROs incluem o radical superóxido ($O_2^{\cdot -}$), o H_2O_2 e o radical hidroxila ($OH^{\cdot}$). Exemplos de (ERNs) incluem o óxido nítrico ($NO^{\cdot}$) e o peroxinitrito (ONOO) (BARBOSA et al., 2010). EROs e ERNs podem ser originados de fontes exógenas, incluindo exposição a xenobióticos. No entanto, também podem ser produzidos endogenamente, pelos processos fisiológicos do corpo, incluindo a atividade das mitocôndrias. O exercício físico aumenta o consumo de oxigênio e a produção de radicais livres e essas ações são atenuadas por adaptações no status antioxidante do organismo. Dependendo da intensidade do exercício, sendo leve ou moderado este pode exercer benefícios incluindo o aumento na razão antioxidantes/oxidantes no cérebro contribuindo para a neuroplasticidade (SPECK et al., 2014). Porém, o exercício quando intenso pode atuar como um agente oxidante do sistema nervoso prejudicando a função neurológica (SPECK et al., 2014).

Embora, o exercício regular ou de intensidade moderada auxilia a melhorar o status antioxidante em humanos. Quando intenso, o exercício pode contribuir para a geração de radicais livres e desencadear o estresse oxidativo. Estudos sugerem que o exercício extenuante pode atuar com um agente oxidante (BANERJEE et al., 2003; VIÑA et al., 2000). Em geral os efeitos do exercício físico são manifestados como hormese ou curva em “U” invertido onde a magnitude da atividade física contribui na produção de radicais livres, sendo que o sedentarismo tem efeito negativo, o exercício moderado melhora

o status antioxidante e a sobrecarga leva a um aumento das produção de EROs, redução da atividade antioxidante e aumento do dano oxidativo (PINGITORE et al., 2015). Foi demonstrado que os níveis de glutathione reduzida (GSH) e de glutathione oxidada (GSSG) no sangue são alterados sob condições de exercício extenuante, aumentando a razão de GSSG/GSH e que esse aumento correlaciona-se com uma elevada razão de lactato/piruvato (SASTRE et al., 1992). Além disso, o exercício pesado contribui para a redução dos níveis de vitamina E, o que pode aumentar o status oxidante nos tecidos corporais (BANERJEE et al., 2003). Dentre os mecanismos pelos quais o exercício extenuante pode aumentar os radicais livres está o aumento na atividade da xantina oxidase. A xantina oxidase é uma enzima que está envolvida no metabolismo das purinas, e tem como resultado a produção de xantina e ácido úrico. Foi demonstrado que o exercício extenuante resulta no aumento da atividade da xantina oxidase e que o tratamento com alopurinol previne a geração de radicais livres induzida pelo exercício físico extenuante em roedores (VIÑA et al., 2000).

Embora os mecanismos pelos quais o exercício físico pode contribuir para o aumento na produção de radicais livres ainda precisam de elucidação, sabe-se que a intensidade, regularidade e associação com a dieta podem ser variantes com potencial de alterar o status antioxidante dos indivíduos (PINGITORE et al., 2015). Apesar disso, os benefícios do exercício físico para uma ampla gama de condições têm sido reportados (ANGULO et al., 2020; LONGOBUCCO et al., 2022). O exercício melhora o status antioxidante em pacientes com câncer (LONGOBUCCO et al., 2022), tem sido indicado para melhorar a fragilidade (ANGULO et al., 2020), para manejo da sarcopenia e para melhorar a saúde mental, sendo uma forma para combater a depressão e ansiedade (SILVA et al., 2019). Em conclusão, o exercício pode ter papel bidirecional e quando extenuante contribui para o dano oxidativo, mas em níveis adequados é considerado um fator chave na prevenção e promoção da saúde.

Aplicações práticas do exercício físico

A adoção de uma vida saudável e a prática regular de exercício físico resistido, proporcionam efeitos agudos como aumento da função endotelial, débito cardíaco, fluxo sanguíneo, diminuição da glicemia e, crônicos como aumento do VO₂máx, proteção enzimática antioxidante, aumento da sensibilidade à insulina, aumento de massa magra e força (MARCOS-PINTADO et al., 2023).

Outra função do que a prática de exercício físico resistido ocasiona, é a ação de efeitos anti-inflamatórios ocasionados pela contração muscular, por conta da sua atividade mecânica e seu papel no metabolismo energético. Durante a contração muscular imposta pelo exercício, a produção, expressão e a liberação de miocinas e antioxidantes é estimulada e, podem exercer efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos em órgãos que os cercam ou distantes (DÍAZ et al., 2018).

O músculo esquelético contribui para metabolismo de proteínas, glicose corporal, fornecimento de nutrientes e também para a regulação do estresse oxidativo, pela ação das células imunológicas atuando em processos inflamatórios (DÍAZ et al., 2018). O processo que ocorre dentro dos tecidos, se deve pela diferenciação de monócitos em macrófagos adquirindo fenótipos pró ou anti-inflamatórios, sendo regulado pela interação que ocorre entre as fibras musculares e as células do sistema imune (PILLON et al., 2013). A contração muscular obtida pela prática do exercício físico resistido, gera a produção de antioxidantes no sangue, que pode influenciar no metabolismo em outros tecidos, tendo potencial efeito anti-inflamatório, imunoregulador e metabólico (DÍAZ et al., 2018).

Durante a prática de exercício físico resistido e também durante todos os processos fisiológicos do organismo, são regularmente gerados radicais livres, sendo caracterizados por tanto beneficiar quanto causar prejuízos ao corpo. Em

baixas quantidades são fatores importantes para a contração muscular, respostas imunológicas, promoção de apoptose e desintoxicação, porém quando esses radicais livres não conseguem ser eliminados ocorre o processo de acumulação desses compostos, os quais causam o estresse oxidativo, gerando danos a diversas biomoléculas e células, sendo, portanto, ponto chave para a ocorrência de diversas doenças. É nesse âmbito que o exercício físico pode se tornar uma grande ferramenta para reverter e prevenir esses processos (SIMIONI et al., 2018).

A realização do exercício físico resistido constitui um estresse fisiológico, em função do grande aumento da demanda energética em relação ao repouso, o que provoca liberação de calor e intensa modificação do ambiente muscular. Consequentemente, com o treinamento físico, que consiste na exposição regular ao exercício ao longo do tempo, são desencadeadas um conjunto de adaptações que conferem maior capacidade ao organismo para responder ao estresse proporcionado pelo exercício. É importante destacar que os efeitos crônicos do exercício dependem, de adaptações específicas da musculatura esquelética e também de uma adaptação periférica, que envolve tanto um melhor controle e uma distribuição do fluxo sanguíneo (PILLON et al., 2013; THIRUPATHI, PINHO, CHANG, 2020).

No entanto, o exercício físico resistido deve ser praticado corretamente para que ocorram esses benefícios, tudo depende do tipo, duração e intensidade da atividade, haja vista que o próprio exercício físico é capaz de gerar radicais livres como as espécies reativas de oxigênio. Sendo assim, um exercício físico muito longo ou muito intenso pode até contribuir para o estresse oxidativo, criando mais radicais livres. O exercício físico regular pode promover um aumento adaptativo dos mecanismos de defesa do músculo esquelético capaz de proteger contra as lesões produzidas pelas espécies reativas de oxigênio (THIRUPATHI, PINHO, CHANG, 2020).

Conclusão

A prática regular de exercícios físicos, tanto aeróbicos quanto de resistência, tem um impacto importante na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e na ativação do sistema de defesa antioxidante, que inclui tanto mecanismos enzimáticos quanto não enzimáticos. O exercício aeróbio, caracterizado por atividades de longa duração e intensidade moderada, pode aumentar a produção controlada de EROs, que atuam como sinalizadores celulares para promover adaptações benéficas. Essa produção é acompanhada pelo aumento da atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase, que são essenciais para neutralizar EROs e minimizar danos às células.

Por sua vez, o treinamento de resistência também leva a um aumento na produção de EROs, mas de uma maneira diferente. Embora esse tipo de exercício, que envolve esforços intensos, cause um estresse oxidativo agudo, ele também resulta em adaptações crônicas que fortalecem o sistema antioxidante do corpo. Além das enzimas antioxidantes, nutrientes não enzimáticos, como as vitaminas C e E, desempenham um papel vital na proteção celular contra o estresse oxidativo, aumentando a capacidade do organismo de lidar com o excesso de EROs gerados durante o exercício.

Portanto, tanto o exercício aeróbio quanto o de resistência têm funções complementares na regulação da produção de EROs e na ativação do sistema antioxidante. Essa combinação não só melhora a aptidão física, mas também tem consequências significativas para a saúde celular e a prevenção de doenças relacionadas ao estresse oxidativo. Entender esses mecanismos é fundamental para criar programas de exercício físico que promovam a saúde e o bem-estar, contribuindo para um envelhecimento saudável e a prevenção de doenças crônicas.

Referências

ANGULO, J. et al. Physical activity and exercise: strategies to manage frailty. **Redox Biology**, v. 35, p. 101513, ago. 2020.

BANERJEE, A. K. et al. Oxidant, antioxidant and physical exercise. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 253, n. 1–2, p. 307–312, nov. 2003.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 629–643, ago. 2010.

BRIONES, A. M.; TOUYZ, R. M. Oxidative stress and hypertension: current concepts. **Current Hypertension Reports**, v. 12, n. 2, p. 135–142, abr. 2010.

CLEMENTE-SUÁREZ, V. J. et al. Antioxidants and sports performance. **Nutrients**, v. 15, n. 10, 1 maio 2023.

DÍAZ, B. B. et al. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. **Immunology Letters**, v. 203, p. 1–5, nov. 2018.

GARCÍA-BEAS, F. J. et al. Mechanisms of oxidative stress and antioxidant defense in mitochondria. **Antioxidants**, v. 12, n. 2, p. 259, 2023. DOI: 10.3390/antiox12020259.

GULATI, M. et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James Women Take Heart Project. **Circulation**, v. 108, n. 13, p. 1554–1559, 30 set. 2003.

HE, F.; RU, X.; WEN, T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 13, p. 1–23, 1 jul. 2020.

HERNÁNDEZ, A. et al. Lifestyle interventions for obesity and chronic disease prevention: A systematic review. **Obesity Reviews**, v. 24, n. 2, Article e13302, 2023. DOI: 10.1111/obr.13302.

HIGGINS, M. R.; IZADI, A.; KAVIANI, M. Antioxidants and exercise performance: With a focus on vitamin E and C supplementation. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 22, p. 1–26, 2 nov. 2020.

LI, L. et al. Resistance exercise training and its effects on oxidative stress: A review of the current literature. **Journal of Sports Sciences**, v. 41, n. 2, p. 135-146, 2023.

LONGOBUCCO, Y. et al. Exercise and oxidative stress biomarkers among adults with cancer: A systematic review. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, p. 2097318, 2022.

MAO, Y. et al. Physical exercise and neuroprotection: Evidence from experimental studies. **Neuroscience Letters**, v. 782, p. 136758, 2023. DOI: 10.1016/j.neulet.2023.136758.

MARCO-PINTADO, J. et al. The role of exercise intensity in oxidative stress and muscle adaptation: Implications for training strategies. **Sports Medicine**, v. 53, n. 6, p. 1211-1225, 2023.

MILA-KIERZENKOWSKA, C. et al. The impact of physical exercise on oxidative and nitrosative stress: Balancing the benefits and risks. **Antioxidants**, v. 13, n. 5, p. 573, 7 maio 2024.

NEWSHOLME, P. et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. **The Biochemical Journal**, v. 473, n. 24, p. 4527–4550, 2016.

PINGITORE, A. et al. Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. **Nutrition**, v. 31, n. 7, p. 916–922, 1 jul. 2015.

POWERS, S. K.; JACKSON, M. J. Exercise-induced oxidative stress: Cellular mechanisms and impact on muscle force production. **Physiological Reviews**, v. 88, n. 4, p. 1243, out. 2008.

RICCI, L. A. et al. Exercise and oxidative stress: A review of the interactions between oxidative stress and physical activity. **Frontiers in Physiology**, v. 14, Article 1143152, 2023. DOI: 10.3389/fphys.2023.1143152.

RUEGSEGGER, G. N.; BOOTH, F. W. Health benefits of exercise. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 7, 1 jul. 2018.

SASTRE, J. et al. Exhaustive physical exercise causes oxidation of glutathione status in blood: Prevention by antioxidant administration. **The American Journal of Physiology**, v. 263, n. 5 Pt 2, p. R992-995, nov. 1992.

SILVA, L. A. DA et al. Effects of aquatic exercise on mental health, functional autonomy and oxidative stress in depressed elderly individuals: A randomized clinical trial. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 74, p. e322, 2019.

SPECK, A. E. et al. The dose-dependent antioxidant effects of physical exercise in the hippocampus of mice. **Neurochemical Research**, v. 39, n. 8, p. 1496–1501, 1 ago. 2014.

THIRUPATHI, A.; PINHO, R. A.; CHANG, Y. Z. Physical exercise: An inducer of positive oxidative stress in skeletal muscle aging. **Life Sciences**, v. 252, n. 2020, p. 1-11, 2020.

VALKO, M. et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, n. 1, p. 1–40, 10 mar. 2006.

VIÑA, J. et al. Mechanism of free radical production in exhaustive exercise in humans and rats; role of xanthine oxidase and protection by allopurinol. **IUBMB Life**, v. 49, n. 6, p. 539–544, 2000.

YAN, S. H. et al. Modulations of Keap1-Nrf2 signaling axis by TIIA ameliorated the oxidative stress-induced myocardial apoptosis. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 115, p. 191–201, 1 fev. 2018.

ZHOU, B. et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic complications and the effects of exercise. **Journal of Diabetes Research**, 2022, 9745658.

ZHOU, Z. et al. Intracellular oxidative stress induced by physical exercise in adults: Systematic review and meta-analysis. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 9, 1 set. 2022.

CAPÍTULO 2

ESTRESSE OXIDATIVO E O IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO NA SAÚDE CELULAR: CONSIDERAÇÕES DA LITERATURA PARA UM EQUILÍBRIO SAUDÁVEL

Luís Alberto Garcia

Débora Tavares de Resende e Silva

Doi: 10.48209/978-65-5417-369-1

Introdução

Ao utilizar um rigoroso método de análise, Dasso (2019) atribuiu uma definição conceitual acerca do exercício físico, elucidada e empregada neste estudo de forma sucinta como sendo àquela que decorre de atividades complexas envolvendo o(s) elemento(s) da aptidão física ao mesmo passo em que requer ações de planejamento, estruturação e repetição, salvaguardadas para prescrições de educadores físicos responsáveis pela supervisão/acompanhamento da aplicação dos exercícios físicos a cada indivíduo. Essa definição é importante para compreender o objeto deste estudo no concernente estresse oxidativo (EO).

Nesta perspectiva conceitual, o exercício físico é uma forma de manutenção da saúde e bem-estar, mas sua importância vai muito além da estética e da tratativa de prevenção de doenças (Deslandes *et al.*, 2009). Gradualmente, os estudos (como os de Haleng *et al.*, 2007; e os de Silva *et al.*, 2022) apontam maneiras de como o exercício físico impacta diretamente sobre a qualidade de

vida. Visto isso, a emergente conscientização da importância do mesmo para uma saúde crônica é um passo positivo em direção a abordagens mais profundas a cerca de um tratamento preventivo, sobre os aspectos de enfermidades humanas.

Além disso, de forma não medicamentosa, os benefícios dos exercícios físicos rumam à reversão de muitos dos efeitos adversos associados por sua inatividade, tornando-se um componente vital para uma saúde estável. Considerando também que a prática regular de exercícios físicos abrande as implicações desfavoráveis dos radicais livres (Sachdev *et al.*, 2008). Contudo, a busca pelo aprofundamento do EO induzido pelo exercício físico e as intervenções para atenuá-lo é fundamental devido ao impacto dos radicais livres no corpo, que podem causar danos celulares, inflamação e fadiga muscular, fatores críticos para a saúde metabólica¹. Desse modo, tal análise oferece subsídios importantes para a comunidade científica e para profissionais da saúde.

Neste contexto, a gênese de pensar este tema com maior profundidade trouxe o ensejo desta pesquisa, a qual emerge do seguinte problema: O que a literatura científica descreve acerca da aplicação do exercício físico na atenuação dos efeitos nocivos do EO no organismo humano? Para responder ao problema acima descrito, e circunscrever o objeto de estudo, as consecutivas questões serão basilares para o desenvolvimento da pesquisa: 1) Quais são as evidências científicas que descrevem os mecanismos responsáveis pela produção de radicais livres durante a prática de exercício físico?; 2) Como diferentes modalidades de exercício (aeróbico², anaeróbico³ e de resistência⁴) influenciam

1 A saúde metabólica refere-se ao bom funcionamento dos processos que convertem alimentos em energia e regulam funções corporais essenciais, como o controle da glicose no sangue, o equilíbrio lipídico e a pressão arterial.

2 Exercício aeróbico é uma atividade física que aumenta a frequência cardíaca e a respiração, como correr, nadar ou andar de bicicleta. Ele melhora a resistência cardiovascular, aumenta a capacidade pulmonar e promove a queima de calorias. (Spurway, 1992).

3 Exercício anaeróbico é uma atividade de alta intensidade e curta duração, como levantamento de peso ou sprints. Foca no aumento da força muscular e na capacidade de realizar esforços rápidos e intensos, melhorando a massa muscular e a força. (Spurway, 1992).

4 Exercício de resistência refere-se a atividades que desafiam os músculos a se contrair contra uma força, melhorando a força, a resistência muscular e a massa. É essencial para o desenvolvimento muscular, a manutenção da densidade óssea, ajuda a aumentar o metabolismo e a manter a saúde do sistema cardiovascular. (Nery *et al.*, 2017).

os níveis de EO e a capacidade antioxidante do organismo?; 3) Quais são as estratégias de intervenção, propostas na literatura para reduzir o impacto do EO associado ao exercício físico?

Delineando caminhos metodológicos e dando guarida às questões de pesquisa, foram constituídos os seguintes objetivos específicos: 1) Explorar as evidências científicas que descrevem os mecanismos responsáveis pela produção de radicais livres durante a prática de exercício físico; 2) Investigar como diferentes modalidades de exercício (aeróbico, anaeróbico e de resistência) influenciam os níveis de EO e a capacidade antioxidante do organismo. 3) Identificar e analisar as estratégias de intervenção propostas na literatura para reduzir o impacto do EO associado ao exercício físico.

Esta pesquisa possui caráter bibliográfico, com abordagem qualitativa e de cunho exploratório (Severino, 2007). Considerando as contribuições de Vieira e Hossne (2021), uma revisão de literatura na área da saúde permite identificar, avaliar e interpretar o teórico empírico, possibilitando a construção de uma síntese teórica. A revisão visa não apenas sistematizar o conhecimento existente, mas também servir de fomento a futuras pesquisas e intervenções na área de saúde. Neste cenário, a busca por estudos tem sua realização na base de dados da PubMed, não delimitando recorte temporal para contemplar uma maior abrangência do conhecimento historicamente produzido.

Radicais Livres no que Concerne aos Exercícios Físicos

Tendo contextualizado o objeto de estudo, é anunciado neste corrente tópico que os radicais livres⁵ e os exercícios físicos estão interligados de maneira complexa. Para explicitar, durante o exercício físico, o corpo aumenta sua produção de radicais livres devido ao aumento da taxa de metabolismo e ao

5 Os radicais livres são moléculas instáveis com elétrons não pareados, produzidos de forma natural durante processos metabólicos normais no corpo (como a respiração celular), mas também podem ser gerados por fatores externos (como poluição, radiação, fumo e exposição a produtos químicos). Eles podem causar danos às células e ao *deoxyribonucleic acid* (DNA), acarretando envelhecimento e doenças crônicas. (Zaric *et al.*, 2023).

consumo elevado de oxigênio. No entanto, o impacto pode ser tanto benéfico quanto prejudicial, dependendo de fatores como a intensidade e duração do exercício, e o estado geral de saúde do indivíduo, exercendo influência direta sobre tal prisma.

Para iniciar os embasamentos, é fundante salientar que, durante o exercício físico e especialmente àqueles que são aeróbicos e de alta intensidade (Ye *et al.*, 2023), o corpo aumenta a demanda de oxigênio para os músculos em atividade. Por conseguinte, esse aumento na oxigenação pode levar a um aumento na produção de radicais livres (Boccatonda *et al.*, 2016) como superóxido⁶, peróxido de hidrogênio⁷ e hidroxila radical⁸, sendo subprodutos normais do metabolismo celular. É por isso que, os fatores atribuídos aos exercícios físicos em níveis de alta intensidade e longa duração, tendem⁹ a gerar mais radicais livres do que exercícios leves ou moderados (Powers *et al.*, 2011).

Por serem altamente instáveis e reativos devido a imparidade numeral de elétrons em sua camada externa, os leva a buscarem uma situação de estabilidade através da interação com outras moléculas, o que pode causar danos a estruturas celulares importantes, como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos (Zaric *et al.*, 2023). Incluídas no processo de dano, efetuam tal ação também em componentes celulares, como lipídios das membranas celulares (lipoperoxidação), proteínas (desnaturalização e perda de função) e DNA (mutações e

6 O superóxido é um radical livre altamente reativo, caracterizado por ter um elétron extra que o torna sujeito a reações químicas com outras moléculas. Este radical livre é um subproduto natural do metabolismo celular, especialmente da cadeia respiratória mitocondrial, e desempenha um papel fundamental no estresse oxidativo. (Zaric *et al.*, 2023).

7 O peróxido de hidrogênio é um composto químico que consiste em dois átomos de hidrogênio e dois átomos de oxigênio. É um líquido incolor e levemente viscoso que é amplamente conhecido por suas propriedades oxidantes e desinfetantes. (Zaric *et al.*, 2023).

8 A hidroxila radical é uma das espécies reativas mais reativas e instáveis encontradas na química e na biologia. Consiste em um átomo de oxigênio e um átomo de hidrogênio, e é conhecido por seu alto potencial oxidativo. (Zaric *et al.*, 2023).

9 Para uma leitura com um grau de profundidade maior, é importante acessar na íntegra o estudo de Pingitore (*et al.*, 2015), pois suas contribuições apresentam discussões ponderadas quanto aos resultados de pesquisas, tendo em vista que as variáveis podem causar interferências e expor diferenças no desenho experimental, sendo essas, de mecanismos fisiológicos interligados, de biomarcadores diferentes e da aplicabilidade diversa de métodos.

quebras) (Powers *et al.*, 2011). Esses danos podem levar a disfunções celulares e ao envelhecimento precoce (Bouzid *et al.*, 2015; Birch-Machin *et al.*, 2016).

Apesar dos danos¹⁰ potenciais, existem efeitos positivos quando há um equilíbrio, e estes fazem parte de estudos contemporâneos que versam os radicais como moléculas de sinalização (Palmer *et al.*, 1987). À vista disso, a exposição controlada desses radicais durante o exercício pode desencadear mecanismos de estimulação adaptativos no corpo. Esse EO¹¹ pode induzir a produção de antioxidantes endógenos¹² e melhorar a capacidade do corpo de lidar com estresses oxidativos futuros, constituindo-se agentes significativos para uma regulação não só da expressão gênica como também da homeostase celular (Sen *et al.*, 1996).

À vista do explicitado, o corpo humano possui mecanismos naturais de controle que são denominados antioxidantes exógenos¹³ e antioxidantes endógenos, responsáveis por neutralizar radicais livres e atenuar seus efeitos nocivos (Phaniendra *et al.*, 2015). Em situação de desequilíbrio, se excede a capacidade de defesa antioxidante, resultando em EO que pode contribuir para o desenvolvimento e agravamento de várias condições de saúde como câncer, doenças cardiovasculares, Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) e doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson (Liguori *et al.*, 2018). Assim, a manutenção

10 O estresse oxidativo e o dano oxidativo, embora relacionados, possuem características distintas. Assim, essa nota explicativa busca nos aportes de Gomez-Cabrera (*et al.*, 2021) a contextualização. O estresse oxidativo envolve alterações reversíveis no estado redox dos compartimentos celulares, afetando os pares redox, como a razão entre glutathiona diminuta (GSH) e oxidada (GSSG), sem causar danos permanentes a moléculas importantes, como DNA, lipídeos ou proteínas. Já o dano oxidativo resulta em alterações irreversíveis, a menos que os mecanismos de reparo celular, como os sistemas de reparo de DNA ou a manipulação de proteínas oxidadas pelo proteassoma, atuem eficazmente. O dano oxidativo ocorre quando o sistema antioxidante do corpo não consegue acompanhar a taxa de produção de espécies reativas, causando danos aos componentes celulares.

11 Estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre radicais livres e antioxidantes no corpo. (Pangitore *et al.*, 2015).

12 Os antioxidantes endógenos são substâncias produzidas pelo próprio organismo, como glutathiona, superóxido dismutase (SOD) e catalase, que ajudam a neutralizar radicais livres. (Zaric *et al.*, 2023).

13 Os antioxidantes exógenos são substâncias obtidas externamente, geralmente através de uma alimentação equilibrada e saudável, com vitaminas C e E, beta-caroteno, selênio e polifenóis, auxiliando a neutralizar radicais livres e proteger as células e também contribuem para neutralizar radicais livres e outros compostos reativos no organismo. (Zaric *et al.*, 2023).

da saúde está no equilíbrio entre a produção desses radicais e a capacidade do organismo de neutralizá-los.

A ingestão adequada de antioxidantes através da dieta também desempenha um papel crucial na proteção contra o EO. Em consonância com isso, um importante estudo desenvolvido por Pingitore (*et al.*, 2015) estimou a eficácia da ingestão de antioxidantes, destacando a importância da especificidade da construção de uma dieta tendo em vista, além do indivíduo, o esporte praticado e o período de treinamento. Contudo, mantendo um estilo de vida saudável através da prática regular de exercícios físicos, somado a uma dieta equilibrada e rica em antioxidantes, minimizar-se-á o impacto dos radicais livres e promover-se-á saúde a longo prazo.

Resultados e Discussão

A literatura revisada ao caráter bibliográfico possibilitou identificar as estratégias de intervenção para reduzir o impacto do EO associado ao exercício físico, visando contribuir com o avanço do conhecimento acerca da saúde celular atribuída a um equilíbrio saudável. Os achados foram organizados e sintetizados teoricamente, suscitando a produção do corrente subtópico, sendo possível destacar a adaptação dos processos redox, promovendo a saúde e o desempenho muscular a longo prazo.

Mudanças no Estado Redox Provenientes do Exercício: O Encontro do Equilíbrio no Estresse Oxidativo

O exercício físico provoca mudanças significativas no estado redox celular¹⁴, induzindo um aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Essas mudanças são essenciais para a ativação de vias de sinalização que regulam a expressão de genes envolvidos na adaptação ao EO, reparo ce-

¹⁴ O estado redox celular refere-se ao equilíbrio entre os processos de oxidação e redução (redox) que ocorrem dentro das células. Esses processos envolvem a transferência de elétrons entre moléculas, desempenhando um papel essencial no metabolismo e em diversas funções celulares. (Caporossi *et al.*, 2024).

lular e regeneração tecidual. De acordo com estudos recentes, os ROS atuam como mensageiros intracelulares que ativam fatores de transcrição redox-sensíveis, como o fator nuclear kappa B (NF- κ B)¹⁵ e a proteína ativada 1 (AP-1)¹⁶, responsáveis por promover a expressão de genes relacionados à inflamação, ao metabolismo e à proteção antioxidante (Powers *et al.*, 2008). Assim, o estado redox modificado pelo exercício desempenha um papel regulador da biologia celular e na adaptação muscular ao treinamento.

Essas mudanças no estado redox também estão associadas à ativação da via de sinalização do fator de transcrição nuclear eritróide 2 (Nrf2)¹⁷, que regula a expressão de genes antioxidantes. O Nrf2 é responsável por promover a transcrição de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD)¹⁸, catalase e glutathione peroxidase, que neutralizam os efeitos das ROS geradas durante o exercício físico (Gomez-Cabrera *et al.*, 2008). Por conseguinte, a ativação dessa via protege as células musculares contra danos oxidativos, promovendo a homeostase redox e facilitando a recuperação após o exercício. Cabe salientar que esse controle gênico, mediado por Nrf2, se faz fundante para o processo adaptativo ao treinamento, tanto no que tange ao melhoramento da resistência ao EO quanto na redução do risco de lesões celulares.

Além da regulação dos sistemas antioxidantes, o estado redox alterado pelo exercício também influencia a biogênese mitocondrial, ativo da proteína

15 O fator nuclear kappa B (NF- κ B) é uma família de proteínas que funcionam como fatores de transcrição, regulando a expressão de genes envolvidos em respostas imunológicas, inflamatórias, crescimento celular, e sobrevivência. É um dos principais reguladores do sistema imune e também desempenha um papel importante em processos inflamatórios e no desenvolvimento de diversas doenças. (Di *et al.*, 2024).

16 A proteína ativada 1 (AP-1) é um complexo de proteínas que atua como um fator de transcrição, regulando a expressão de genes envolvidos em processos fundamentais, como crescimento, diferenciação, proliferação celular e resposta ao estresse. (Jackson *et al.*, 2016).

17 O fator de transcrição nuclear eritróide 2 (Nrf2) é um fator de transcrição essencial que regula a expressão de genes envolvidos na defesa antioxidante, desintoxicação e resposta ao estresse celular. (Mallard *et al.*, 2020).

18 A superóxido dismutase (SOD) é uma enzima antioxidante crucial para a defesa celular contra o estresse oxidativo. Sua principal função é catalisar a conversão do radical superóxido (O_2^-), uma espécie reativa de oxigênio (ERO) altamente tóxica, em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio molecular (O_2). (Bresciani *et al.*, 2015).

coativadora 1-alfa do receptor γ e ativado pelo proliferador de peroxissoma (PGC-1 α)¹⁹, que é um regulador mestre da biogênese mitocondrial. Por conseguinte, a ativação do PGC-1 α resulta em um aumento na quantidade e eficiência das mitocôndrias nas células musculares, o que melhora a capacidade de geração de energia e a resistência muscular (St-Pierre *et al.*, 2006). Esse mecanismo, portanto, é importante para as adaptações ao exercício aeróbico, promovendo o aumento da capacidade oxidativa muscular e a eficiência do metabolismo energético.

Estudos indicam que a ativação da via PGC-1 α também está relacionada à redução da síndrome crônica de baixo grau associada a muitas doenças metabólicas, como DM2 e obesidade (Hood, 2001). Diante do exposto, ao induzir a produção controlada de ROS, o exercício regular promove a ativação dessas vias de sinalização que não apenas melhoram a função muscular e a eficiência mitocondrial, como também exercem efeitos anti-inflamatórios. Nesta conjuntura é que o exercício físico emerge como uma ferramenta terapêutica eficaz no controle de condições associadas ao EO e à inflamação sistêmica.

Em paralelo, pesquisas demonstram que o estado redox alterado pelo exercício não apenas regula a biogênese mitocondrial e a resposta antioxidante, mas também afeta diretamente a regeneração muscular. Isso porque, durante o exercício, os ROS ativam fatores de crescimento e citocinas, como o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1)²⁰ e a interleucina-6 (IL-6)²¹, que

19 O PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-alpha) é uma coativadora de transcrição que desempenha um papel crucial na regulação do metabolismo energético, especialmente na biogênese mitocondrial, na oxidação de ácidos graxos e na resposta ao exercício físico. Ele não se liga diretamente ao DNA, mas interage com vários fatores de transcrição para promover a expressão de genes que controlam o metabolismo e o consumo de energia. (Mozaffaritabar *et al.*, 2024).

20 O IGF-1 é um fator de crescimento essencial para o desenvolvimento e manutenção dos tecidos corporais. Ele desempenha papéis fundamentais no crescimento celular, no anabolismo muscular e na regeneração tecidual. A regulação adequada dos níveis de IGF-1 é essencial para a saúde e o crescimento, mas seu desequilíbrio pode levar a distúrbios do crescimento, doenças metabólicas e até aumento do risco de câncer. (Pedersen *et al.*, 2007).

21 A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina multifuncional que atua em diversos processos biológicos, incluindo a resposta inflamatória, regulação do sistema imune, reparo tecidual e metabolismo energético. Embora seja essencial para a defesa do organismo, sua desregulação pode contribuir para uma variedade de doenças inflamatórias crônicas, condições metabólicas e câncer. (Wedell-Neergaard *et al.*, 2019).

são essenciais para a regeneração de fibras musculares e o reparo de tecidos danos (Peake *et al.*, 2017). A IL-6, por exemplo, é liberada em resposta ao estresse mecânico e oxidativo imposto ao músculo durante o exercício, desempenhando um papel crucial na regeneração e na hipertrofia muscular.

Portanto, o exercício induz uma complexa rede de sinalização redox que modula a expressão de genes e regula processos fisiológicos e, desde a adaptação antioxidante até a regeneração muscular e a biogênese mitocondrial, os ROS desempenham um papel duplo tanto na promoção de adaptações benéficas quanto na indução de danos celulares. Contudo, quando controlados especificamente, a produção de ROS durante o exercício pode ser vista como um mediador de processos adaptativos essenciais para a saúde e o desempenho físico.

Diante do explicitado na literatura, o impacto do EO na saúde celular depende do tipo, intensidade e duração do exercício. Exercícios aeróbicos de intensidade moderada estimulam a ativação de vias de sinalização que promovem a biogênese mitocondrial e aumentam a expressão de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (Gomez-Cabrera *et al.*, 2008). Essas adaptações fortalecem a capacidade celular de neutralizar o excesso de ROS, o que contribui para a redução do risco de doenças crônicas, como algumas já abordadas.

Conclusão

Esta pesquisa apresentou uma revisão bibliográfica sobre os mecanismos físicos subjacentes à produção de radicais livres e ao EO induzido pelo exercício físico. Na busca por responder ao problema de pesquisa, sobre quais intervenções, descritas na literatura científica, demonstram eficácia na atenuação dos efeitos nocivos desses processos no organismo humano, foram percorridos caminhos metodológicos que possibilitaram o alcance da tratativa. Os resultados mostraram que o equilíbrio entre o EO e a produção de radicais livres durante o exercício físico desempenha um papel central na saúde celu-

lar. Isso, pois, o exercício regular e moderado pode promover um ambiente redox favorável, fortalecendo os sistemas de defesa celular e reduzindo o risco de danos oxidativos. Por outro lado, a sobrecarga de treinamento sem períodos de recuperação adequada pode resultar em EO excessivo, comprometendo a função celular e aumentando o risco de lesões e doenças crônicas.

Em suma, é preciso ponderar que, embora níveis elevados e descontrolados de radicais livres possam causar danos às estruturas celulares, incluindo lipídeos, proteínas e DNA, a produção controlada desses radicais é essencial para desencadear adaptações benéficas. Essas adaptações incluem a melhora da função mitocondrial, a remodelação muscular e a ativação de vias de sinalização que promovem a resistência celular e a regeneração tecidual. Portanto, a abordagem do EO gerado pelo exercício precisa considerar os fatores de controle. Tendo isso em vista, entender os mecanismos que regulam essa oscilação entre o EO e a adaptação celular é essencial para aprimorar práticas de treinamento físico e intervenções terapêuticas. Em relação, estratégias que visam equilibrar a produção de radicais livres situam-se por intermédio de ajustes na intensidade e tipo de exercício e/ou pela administração de antioxidantes específicos.

Referências

BIRCH-MACHIN, M A; BOWMAN, A. Oxidative stress and ageing. 175 Suppl 2:26-29. DOI: 10.1111/bjd.14906. **Br J Dermatol**, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27667312/>. Acesso em: 14 set. 2024.

BOCCATONDA, Andréa; TRIPALDI, Romina; DAVI, Giovanni *et al.* Modulation of oxidative stress through habitual physical activity. 22(24):3648-80. DOI: 10.2174/1381612822666160413123806. **Curr Pharm Des**, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27072166/>. Acesso em: 14 set. 2024.

BOUZID, Mohamed Amine; FILAIRE, Edith; MCCALL, Alan *et al.* Radical Oxygen Species, Exercise and Aging: An Update. 45(9):1245-1261. DOI: 10.1007/s40279-015-0348-1. **Sports Med**, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26119427/>. Acesso em: 14 set. 2024.

BRESCIANI, Guilherme; CRUZ, Ivana Beatrice Mânica da; GONZÁLEZ-GALLEGO, Javier. Manganese superoxide dismutase and oxidative stress modulation. 68:87-130. DOI: 10.1016/bs.acc.2014.11.001. **Adv Clin Chem**, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25858870/>. Acesso em 28 set. 2024.

CAPOROSSI, Daniela; DIMAURO, Ivan. Exercise-induced redox modulation as a mediator of DNA methylation in health maintenance and disease prevention. 213:113-122. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.01.023. **Free Radic Biol Med**, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38242245/>. Acesso em: 28 set. 2024.

DASSO, Nancy A. How is exercise different from physical activity? A concept analysis. 54(1):45-52. DOI: 10.1111/nuf.12296. **Nurs Forum**, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30332516/>. Acesso em: 14 set. 2024.

DESLANDES, Andréa; MORAES, Helena; FERREIRA, Camila *et al.* Exercise and mental health: many reasons to move. 59(4):191-8. DOI: 10.1159/000223730. **Neuropsychobiologia**, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19521110/>. Acesso em: 13 set. 2024.

DI, Chenna; JIA, Wei. Food-derived bioactive peptides as momentous food components: Can functional peptides passed through the PI3K/Akt/mTOR pathway and NF- κ B pathway to repair and protect the skeletal muscle injury? 64(25):9210-9227. DOI: 10.1080/10408398.2023.2209192. **Crit Rev Food Sci Nutr**, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37171059/>. Acesso em: 28 set. 2024.

GOMEZ-CABRERA, Mari Carmen; CARRETERO, Aitor; MILLAN-DO-MINGO, Fernando *et al.* Redox-related biomarkers in physical exercise. 42:101956. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101956. **Redox Biol**, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33811000/>. Acesso em: 15 set. 2024.

GOMEZ-CABRERA, Mari-Carmen; DOMENECH, Elena; VIÑA, Jose. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. 15;44(2):126-31. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.001. **Free Radic Biol Med**, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191748/>. Acesso em: 20 set. 2024.

HALENG, J; PINCEMAIL, J; DEFRAIGNE, JO; *et al.* [Oxidative stress]. 62(10):628-38. **Rev Med Liège**, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18069575/>. Acesso em: 14 set. 2024.

HOOD, D. A. Invited Review: contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle. 90(3):1137-57. DOI: 10.1152/jappl.2001.90.3.1137. **J Appl Physiol**, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11181630/>. Acesso em: 20 set. 2024.

JACKSON, Malcolm J.; MCARDLE, Anne. Role of reactive oxygen species in age-related neuromuscular deficits. 15;594(8):1979-88. doi: 10.1113/JP270564. **J Physiol**, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26870901/>. Acesso em 29 set. 2024.

LIGUORI, Ilaria; RUSSO, Gennaro; CURCIO, Francesco *et al.* Oxidative stress, aging, and diseases. 26:13:757-772. DOI: 10.2147/CIA.S158513. **Clin Interv Aging**, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731617/>. Acesso em: 15 set. 2024.

MALLARD, Alistair R.; SPATHIS, Jemima G.; COOMBES, Jeff S. Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) and exercise. 20:160:471-479. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.08.024. **Free Radic Biol Med**, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871230/>. Acesso em: 29 set. 2024.

MOZAFFARITABAR, Soroosh; KOLTAI, Erika; ZHOU, Lei *et al.* PGC-1 α activation boosts exercise-dependent cellular response in the skeletal muscle. 80(2):329-335. DOI: 10.1007/s13105-024-01006-1. **J Physiol Biochem**, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38261146/>. Acesso em: 28 set, 2024.

NERY, Cybelle; MORAES, Silvia Regina Arruda de; NOVAES, Karyne Albino *et al.* Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. 21(6):400-415. DOI: 10.1016/j.bjpt.2017.06.004. **Braz J Phys Ther**, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28728958/>. Acesso em: 16 set. 2024.

PALMER, R. M.; FERRIGE, A. G.; MONCADA, S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. 327(6122):524-6. DOI: 10.1038/327524a0. **Nature**, 1987. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3495737/>. Acesso em 14 set. 2024.

PEAKE, Jonathan M.; NEUBAUER, Oliver; GATTA, Paul A. *et al.* Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. 1;122(3):559-570. DOI: 10.1152/japplphysiol.00971.2016. **J Appl Physiol**, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11181630/>. Acesso em: 20 set. 2024.

PEDERSEN, Bente Klarlund; AKERSTRÖM, Thorbjörn C. A.; NIELSEN, Anders R. *et al.* Role of myokines in exercise and metabolism. 103(3):1093-8. DOI: 10.1152/japplphysiol.00080.2007. **J Appl Physiol**, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17347387/>. Acesso em: 28 set. 2024.

PHANIENDRA, Aluguju; JESTADI, Dinesh Babu; PERIYASAMY, Latha. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. 30(1):11-26. DOI: 10.1007/s12291-014-0446-0. **Indian J Clin Biochem**, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25646037/>. Acesso em: 14 set. 2024.

PINGITORE, Alessandro; LIMA, Giuseppina Pace Pereira; MASTORCI, Francesca *et al.* Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sport. 31(7-8):916-22. DOI: 10.1016/j.nut.2015.02.005. **Nutrição**, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26059364/>. Acesso em: 13 set. 2024.

POWERS, Scott K.; JACKSON, Malcolm J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. 88(4):1243-76. doi: 10.1152/physrev.00031. **Physiol Rev**, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18923182/>. Acesso em: 20 set. 2024.

POWERS, Scott K.; NELSON, W. Bradley; HUDSON, Matthew B. *et al.* Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences. 1;51(5):942-50. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.009. **Free Radic Biol Med**, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21167935/>. Acesso em: 14 set. 2024.

SACHDEV, Sean; DAVIES, Kelvin J. A. Production, detection and adaptive responses to free radicals in exercise. 44(2): 215-23. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.07.019. **Radico livre Biol Med**, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191757/>. Acesso em: 13 set. 2024.

SEN, C. K.; EMPACOTADOR, L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription. 10(7):709-20. DOI: 10.1096/fasebj.10.7.8635688. **FASEB J**, 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8635688/>. Acesso em: 14 set. 2024.

SEVERINO, Antonio Joaquim. **Metodologia do trabalho científico**. São Paulo, SP: Cortez, 2007.

SILVA, Marcela Maria Carvalho da; ARCURI, Juliano Ferreira; POTT JÚNIOR, Henrique. Health-related quality of life and daily physical activity level in patients with COPD: a cluster analysis. 19(1):309-314. DOI: 10.1080/15412555.2022.2071244. **DPOC**, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35829649/>. Acesso em: 13 set. 2024.

SPURWAY, N. C. Aerobic exercise, anaerobic exercise and the lactate threshold. 48(3):569-91. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072564. **Br Med Bull**, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1450885/>. Acesso em: 15 set. 2024.

ST-PIERRE, Julie, DRORI, Stavit; ULDRY, Marc *et. al.* Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. 20;127(2):397-408. DOI: 10.1016/j.cell.2006.09.024. **Cell**, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17055439/>. Acesso em: 20 set. 2024.

VIEIRA, Sonia; HOSSNE, Saad. **Metodologia científica para a área da saúde**. 3 ed. 248 p. Rio de Janeiro-RJ: GEN | Grupo Editorial Nacional S/A, publicado pelo selo Editora Guanabara Koogan Ltda, 2021.

WEDELL-NEERGAARD, Anne-Sophie; LEHRSKOV, Louise Lang; CHRISTENSEN, Regitse Højgaard *et al.* Exercise-Induced Changes in Visceral Adipose Tissue Mass Are Regulated by IL-6 Signaling: A Randomized Controlled Trial. 2;29(4):844-855.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.12.007. **Cell Metab**, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30595477/>. Acesso em: 28 set. 2024.

YE, Mengxin; DEWI, Luthfia; LIAO; Yu-Chieh *et al.* DNA oxidation after exercise: a systematic review and meta-analysis. Oct 31:14:1275867. DOI: 10.3389/fphys.2023.1275867. **Front Physiol**, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38028771/>. Acesso em: 14 set. 2024.

ZARIC, Bozidarka L; MACVANIN, Mirjana T; ISENOVIC, Esma R. Free radicals: relationship with human diseases and potential therapeutic applications. 154:106346. DOI: 10.1016/j.biocel.2022.106346. **Int J Biochem Biologia Celular**, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36538984/>. Acesso em: 13 set. 2024.

CAPÍTULO 3

EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO SOBRE PERFIL INFLAMATÓRIO DE INDIVÍDUOS OBESO

Tiago Luan Labres de Freitas

Ramiro Barcos Nunes

André Luiz Silveira Mallmann

Pedro Dal Lago

Fabiana Brum Haag

Zuleide Maria Ignácio

Doi: 10.48209/978-65-5417-369-2

Introdução

Ao longo dos últimos anos, estudos têm apontado a obesidade como um distúrbio inflamatório no organismo, além de estar associada a outros tipos de distúrbios, como a síndrome metabólica e o diabetes tipo 2 (Cimini et al, 2017) (Laakson, 2019). Além disso, há relação entre biomarcadores inflamatórios e obesidade, resistência à insulina e condições de doenças cardiovasculares e inclui os estudos em que esses achados são descritos (Cimini et al, 2017).

A literatura tem demonstrado a relação entre inatividade física, obesidade e o aumento da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e, por isso, há necessidade de exercício físico e alimentação saudável na prevenção de DCNTs como obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e complicações cardiovasculares de longo prazo (LDF, 2019).

Atualmente, a prática de atividades físicas, quando implementada ao cotidiano, comprovadamente aumenta a qualidade de vida, tanto em pessoas saudáveis como em pessoas que sofrem de qualquer tipo de doença, como a obesidade (Laakson, 2019). Estudos mostraram relações significativas entre o exercício físico e uma melhora no controle glicêmico e na resposta insulínica, além dos efeitos anti-inflamatórios e de redução de gordura proporcionados pela atividade física regular (Batista; Haider; Kahn, 2021).

No entanto, a falta de tempo ainda é o principal motivo que leva à baixa adesão ao exercício, por isso novas modalidades de exercício físico foram desenvolvidas para reduzir a duração da sessão como é o caso do *High-Intensity Interval Training* (HIIT), garantindo eficácia e otimização na saúde dos indivíduos (Wahl; Bloch; Proschinger, 2021).

Essa modalidade de treinamento consiste em alternar repetidos períodos curtos ou longos de exercício de alta intensidade com períodos de recuperação, atingindo pelo menos 90% do consumo de volume máximo de oxigênio (VO_{2max}) nos períodos de trabalho (Banitalebi et al, 2019). Atualmente, esta é uma das modalidades de treino mais populares e eficazes para melhorar, tanto o condicionamento cardiorrespiratório, quanto a resposta metabólica e, quando comparado ao treinamento aeróbico contínuo tradicional, que se caracteriza por sessões de exercícios de longa duração em intensidades moderadas, o HIIT também parece ser uma ferramenta eficaz para melhorar a saúde, porém com sessões mais curtas (Batista; Haider; Kahn, 2021).

O exercício regular parece, segundo alguns estudos, atuar como um agente anti-inflamatório crônico, diminuindo os marcadores plasmáticos de inflamação como TNF- α e IL-6 (Wen, 2019). A elevação dos biomarcadores anti-inflamatórios circulantes após uma sessão aguda de exercício parece ser dependente da intensidade, com uma resposta maior após o HIIT em compa-

ração com o exercício contínuo de intensidade moderada, entretanto não há evidências claras e consenso sobre os benefícios exatas do treinamento HIIT no perfil inflamatório (Thompson, 2019). O HIIT depende mais da oxidação de carboidratos do que o Treinamento Resistido (TR), que tem sido relacionado com uma resposta inflamatória aguda pouco eficaz, no entanto, este achado não tem sido consistentemente demonstrado na literatura (Pedersen et al, 2019).

A utilização do HIIT como modalidade de exercício alternativa ao tradicional treinamento aeróbico e resistido vem crescendo ultimamente (Wen, 2019). A verdade é que ainda poucas informações são encontradas nas bases de dados sobre os efeitos desta modalidade de exercícios sobre o perfil inflamatório em comparação com o TR.

Assim, o objetivo deste artigo foi verificar os efeitos do HIIT e do TR sobre o perfil inflamatório em indivíduos obesos. Adicionalmente, buscou-se avaliar os efeitos do HIIT comparados aos efeitos do Treinamento Resistido sobre o perfil inflamatório em indivíduos obesos; e avaliar os efeitos do HIIT comparados aos efeitos do Treinamento Resistido sobre a gordura corporal em indivíduos obesos.

Método

Este estudo caracteriza-se como uma Revisão Sistemática da Literatura de Ensaio Clínicos Randomizados publicados em periódicos indexados em bases de dados internacionais voltadas a área das Ciências da Saúde.

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* – PRISMA (Page et al, 2021), checklist podendo ser consultado no material suplementar desse manuscrito. O registro dessa revisão foi realizado na plataforma *International Prospective Review Record* – PROSPERO (Higgins, 2019) em 01 de maio de 2022, sob ID de registro 20228130241347.

A busca para compor esta revisão objetivou encontrar estudos que respondessem a seguinte pergunta “Para pessoas obesas o emprego de uma modalidade de treinamento nova, como o HIIT, apresentaria melhor resposta no perfil inflamatório do que um treino já consolidado a tempos, como o TR?”.

Para guiar esse protocolo, construiu-se a estratégia PICOT, que representa acrônimo para: **P**opulação: obesos adultos; **I**ntervenção: *High Intensity Interval Training*; **C**omparação: Treinamento Resistido; “**O**utcomes”: perfil inflamatório e **T**ipos de estudos: ensaios clínicos randomizados.

Para responder a PICOT proposta, foi realizada a busca nas bases de dados PubMed, Scopus e Medline, via portal de periódicos da Capes. A busca, que não foi acrescida de filtros, como filtro temporal, retornou com um montante de 1368 títulos, conforme consta na figura 1.

As buscas e seleção dos estudos elegíveis para revisão sistemática foram selecionados por dois revisores (T.L.L.F. e R.B.N.), como sugerido pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Tanto a seleção como a revisão dos estudos foram feitas de forma independentes, através da análise dos títulos, resumos e posteriormente leitura na íntegra, dos estudos elegíveis. As discrepâncias encontradas foram resolvidas por consenso e as divergências por um terceiro revisor (A.L.S.M.).

Os termos gerais utilizados para a busca nas bases de dados foram: “Obesity” AND “High Intensity Interval Training” AND “Resistance Training” AND “Inflammatory Profile”, posteriormente foram inseridos sinônimos desses termos com o intuito de ampliar os resultados indexados nas bases de dados, constituindo uma estratégia de busca que contou com: 9 sinônimos para o termo Obesity; 9 para HIIT; 8 para Resistance Training e 5 para Inflammatory Profile, seguindo a utilização do operador booleano “OR”. A estratégia de busca geral está apresentada na tabela 1.

Tabela 1 – Acrônimos e combinações utilizados para busca em bases de dados

(((((“obesity” OR “adiposity” OR “adipose” OR “adipose tissue” OR “Obesity Abdominal” OR “Obesity Morbid” OR “Obesity Metabolically Benign” OR “Obesity Management” OR “Abdominal obesity metabolic syndrome”)))) AND (((“High intensity interval training” OR “interval training” OR “high intensity intermittent training” OR “sprint interval training”)))) AND (((“Resistance training” OR “strength training” OR “weight lifting” OR “weight bearing”)))) AND (((“inflammatory profile” OR “Systemic Inflammatory” OR “Inflammation” OR “profile inflammatory”))))

Fonte: Os autores

Com base nos critérios de inclusão, foram selecionados estudos publicados em inglês, espanhol e português, caracterizados como Ensaio Clínico Randomizado, com população estudada de indivíduos obesos adultos, que apresentavam IMC maior que 30 Kg/m², que apresentassem a avaliação do perfil inflamatório, que incluíssem como intervenção o HIIT em comparação ao TR.

Foram excluídos protocolos de ensaios clínicos, revisões da literatura, estudos de caso e artigos que não respondessem à estratégia PICOT proposta.

Ressalta-se que para a organização e gerenciamento das referências foi utilizado o *software Mendeley*®.

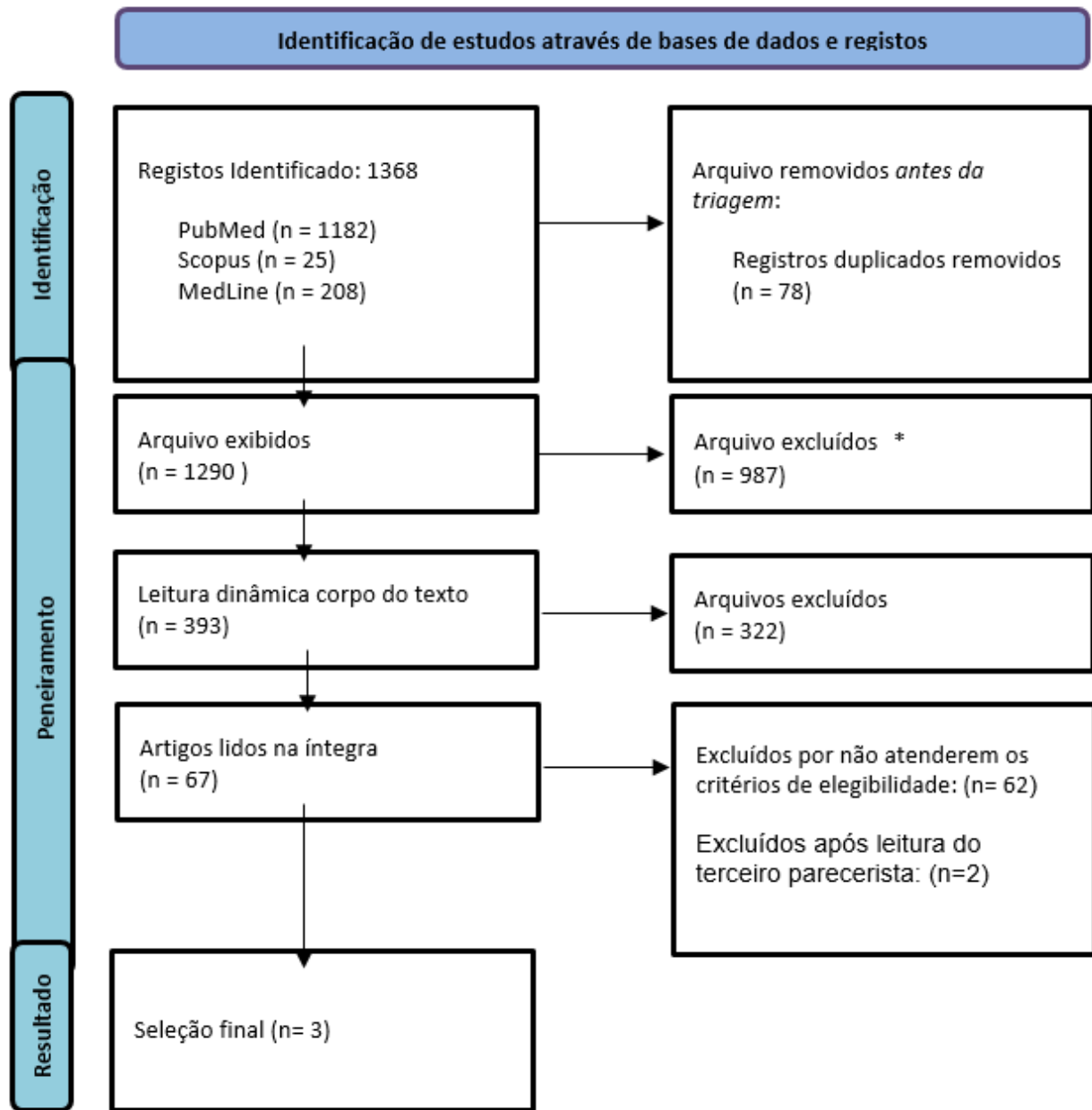
O risco de viés dos estudos elencados foi avaliado com a utilização da ferramenta RoB 2. Dos 3 estudos incluídos, somente 1 relata a sequência de randomização completa e nenhum informou o cegamento dos participantes bem como dos avaliadores. Como resultado geral, os estudos foram classificados como “algumas preocupações”. Todos os estudos trouxeram resultados pontuais quanto a seus resultados.

A qualidade geral dos estudos foi avaliada pela ferramenta GRADE. Encontramos “baixa qualidade”, levando em consideração que apenas 1 dos artigos trouxe o processo de randomização completo, e os demais não relataram o cegamento.

Resultados

Um total de 1368 estudos foram identificados na busca inicial. Setenta e oito foram excluídos devido a publicações duplicadas nas bases. A partir dos 1.290 remanescentes, 987 foram excluídos após leitura do título e resumo (tipos de estudos que não eram ECR, crianças ou experimentação animal, uso de intervenções concomitantes ao programa de exercício físico, e que não correspondiam aos critérios PICOT, etc.). Dos 393 estudos restantes, foram realizadas leituras no corpo do texto na tentativa de identificar aqueles que não traziam claramente nos resumos os critérios inclusão. Assim, 322 estudos foram excluídos, restando 67 artigos os quais foram lidos na íntegra. Após a leitura integral deste montante, foram excluídos 62 artigos. Para a leitura final dos 5 últimos artigos, foi necessária a avaliação de um terceiro parecerista para sanar as dúvidas encontradas pelos dois avaliadores cegados.

Figura 1 – Fluxograma das etapas e critérios adotados para revisão sistemática da literatura segundo o PRISMA



Fonte: PRISMA (2022)

Por fim, 3 estudos foram incluídos para esta revisão, somando 167 participantes, no total. Dos 5 últimos estudos, 2 foram excluídos pois apresentavam intervenções diretamente ligadas ao perfil lipídico e secundariamente, apenas citado o perfil inflamatório em indivíduos obesos. Ressalta-se que houve grande dificuldade em encontrar estudos que incluíssem a comparação entre HIIT e TR em pacientes obesos. Foram realizadas várias tentativas de combinações de

acrônimos, emergindo muitos estudos que utilizaram os treinamentos de forma individualizada, sem que houvesse comparação entre eles. Também foram encontrados estudos que avaliaram apenas um tipo de treinamento comparado a um grupo controle.

Assim, os 3 estudos selecionados, após aplicação de todos os critérios propostos, seguem apontados da forma descritiva abaixo e também apresentados na tabela 2.

Tabela 2 - Artigos analisados neste estudo e caracterização da amostra

Autor/ Ano	País	N	Idade	Composição Corporal	Treinos Empregados	Frequência e Duração	Biomarcadores Analisados
Stensvol, Slordahl e Wisloff (2012)	Noruega	31	Média 49,9 anos	IMC médio de 31,9kg/m ²	HIIT e TR	3 x semana 12 semanas	IL-18, IL-6 e TNF- α
Nikse- resht <i>et al.</i> (2014)	Irã	32	Meia idade	Massa gor- da média 30,3%	HIIT e TR	3 x semana 12 semanas	TNF- α , IL-6, PCR e Adiponectina
Reijic <i>et al.</i> (2022)	Alemanha	104	Média 53,7 anos	IMC médio 37,8kg/m ²	LOW-HIIT e TR	2 x semana 12 semanas	IL-6, PCR e Adiponectina

Legenda: *High Intensity Interval Training (HIIT)*; *Treinamento Resistido (TR)*; *Índice de massa corporal (IMC)*; *Interleucina 6 e 18 (IL)*; *Fator de Necrose Tumoral (TNF- α)*; *Proteína C reativa (PCR)*

Fonte: Os autores

O estudo realizado pelos autores Stensvold, Slordahl e Wisloff, no ano de 2012 (Stensvold; Slordahl; Wisloff, 2012), na Noruega, objetivou avaliar o HIIT x TR e suas alterações em marcadores inflamatórios interleucina-18 (IL-18), interleucina-6 (IL-6) e Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em 31 indivíduos

com índice de massa corporal (IMC) médio de $31,9\text{kg/m}^2$, bem como avaliar massa gorda e circunferência abdominal, sendo randomizados em grupo controle (GC): $n=10$, HIIT: $n=11$ e TR: $n=10$. As intervenções foram realizadas 3 vezes por semana durante 12 semanas, com protocolo: HIIT: aquecimento de 10 minutos, 4 séries de 4 minutos a 90% da $FC_{\text{máx}}$ com intervalo de 3 minutos a 70% da $FC_{\text{máx}}$ e desaquecimento de 5 minutos.

O TR durou aproximadamente 40 minutos com a realização de 2 séries de 15 a 20 repetições à 40-50% de 1 Repetição Máxima (RM) como aquecimento, seguido do treino com carga de 80% de 1 RM. Os exercícios direcionados para os seguintes grupos musculares: peito, costas, coxa, tríceps, bíceps e ombro. Após 12 semanas de intervenção, ambos os treinamentos (HIIT e TR) foram capazes de reduzir o percentual de gordura nos indivíduos obesos (HIIT: de $33,9\pm 7,3\%$ para $32,9\pm 7,9\%$; TR: de $31,2\pm 3,9\%$ para $29,7\pm 3,4\%$). Apenas o HIIT foi capaz de reduzir em 43% os níveis séricos de IL-18 ($p<0,001$). Além disso, o HIIT foi capaz de aumentar o consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$) em 11%.

Não foram observadas alterações significativas nos valores de IL-6, insulina e proteína C reativa (PCR) e TNF- α entre os grupos.

Por sua vez, no estudo de Nikseresht e colaboradores, realizado em 2014 (Nikseresht et al, 2014), no Irã, objetivou comparar os efeitos do TR e do HIIT observando possíveis alterações de marcadores pró-inflamatórios: TNF- α , IL-6 e PCR, além do marcador anti-inflamatório adiponectina em 32 indivíduos obesos, com massa gorda média de 30,3%. A randomização foi feita em 3 grupos, GC: $n=11$, HIIT $n=10$ e TR $n=12$. As intervenções foram realizadas 3 vezes por semana por 12 semanas de treinamento seguido de 4 semanas de destreino. O TR foi realizado com a utilização de 10 exercícios com periodização variada em relação à volume (1 a 4 series de 20 a 2 repetições) e intensidade (de 40 a 95% de 1RM), com sessões de 40 a 65 minutos de duração 3 vezes por semana. O HIIT foi realizado em esteira elétrica com protocolo de 4 séries de

4 min a 80-90% da $FC_{\text{máx}}$ intercalados com 3min de recuperação ativa a uma intensidade de 55 a 65% da $FC_{\text{máx}}$, seguido de desaquecimento de 5 minutos.

Após 12 semanas de intervenção ambos os métodos de treinamento foram incapazes de alterar os valores $TNF-\alpha$, IL-6 e PCR. Entretanto, o HIIT foi capaz de aumentar as concentrações séricas de adiponectina de $4,36 \pm 0,84 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ para $5,09 \pm 2,29 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ($p=0,03$). Além disso, o HIIT também foi capaz de diminuir a massa gorda corporal em 3,3% comparado ao TR.

Os autores concluíram que o período de 12 semanas de treinamento não foi capaz de alterar significativamente os biomarcadores pró-inflamatórios. No entanto, em relação ao marcador anti-inflamatório (adiponectina), esse período de 12 semanas já é capaz de produzir mudanças significativas ao utilizar o método HIIT.

Já no estudo realizado por Reijic e colaboradores, em 2022 (Reijic et al, 2022), na Alemanha, teve como objetivo analisar os efeitos do treinamento físico sobre biomarcadores pró-inflamatórios IL-6 e PCR em 104 pacientes com obesidade (IMC médio de $37,8 \text{kg/m}^2$) e síndrome metabólica já diagnosticada. Foi realizada randomização em: GC: $n=22$; LOW-HIIT: $n=26$; TR: 17 (apresentou desistência de alguns participantes). O protocolo LOW-HIIT consistiu em 2 minutos de aquecimento seguido de 9 minutos de exercício $5 \times 1 \text{min}$ a 80-90% da $FC_{\text{máx}}$ intercalado por 1 min de recuperação ativa e 3 minutos de resfriamento, totalizando 14 minutos/sessão. Programa de TR constituiu em 12 semanas de treinamento com 5 min de aquecimento em cicloergômetro, exercícios para peito, costas, abdominais, lombar e pernas. Protocolos de 1 série de 15 repetições e 3 séries de 15 repetições com carga progressiva de 50 a 80% de 1 RM, 2 vezes por semana. Os resultados apontaram uma redução média de 3,6% Qdo peso corporal para todos os grupos. Apenas o grupo LOW-HIIT apresentou redução dos níveis de PCR ($p=0,001$) e IL-6= 0,020. Foi observado também aumento nos níveis de adiponectina no grupo LOW- HIIT: de 2,2 u/ml para 2,3 u/ml e no grupo TR: de 3,8u/ml para 3,9 u/ml. O estudo sugeriu que o LOW-HIIT parece ter uma maior eficácia na melhora do perfil inflamatório.

Discussões

Em nossa revisão sistemática, frente aos critérios estabelecidos na estratégia PICOT, foram encontrados 1368 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, três artigos foram incluídos neste trabalho. Os estudos selecionados para essa revisão compararam os efeitos do HIIT e TR sobre o perfil inflamatório em indivíduos obesos. Os treinamentos tiveram a duração de 12 semanas e foram realizados de 2 a 3 vezes por semana. Avaliando os 3 estudos incluídos aqui, podemos observar alguns resultados importantes dessas intervenções, onde, nos 3 estudos, o HIIT apresentou maior eficácia para a melhora do perfil inflamatório, bem como para a melhora do IMC e da gordura corporal na população estudada.

A inflamação sistêmica é um quadro característico na obesidade e está diretamente relacionada ao desenvolvimento de outras doenças crônicas como resistência à insulina, diabetes, hipertensão e dislipidemia. Os autores Osadnik e colaboradores observaram uma forte correlação entre fibronogênio, interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α) e a condição de obesidade (Osadnik, 2019).

O primeiro artigo elencado na revisão, Stensvold, Slordahl e Wisloff (2012), mostrou que apenas o HIIT foi capaz de reduzir os valores IL-18, comparado ao demais grupos do estudo. Também nesse mesmo estudo o HIIT ainda foi capaz de reduzir a gordura corporal e aumentar o $VO_{2\text{máx}}$, significando circunstâncias positivas pelo desenvolvimento dessa modalidade.

Corroborando com estes achados, uma revisão de literatura demonstrou que o aumento da obesidade estava associado à inflamação sistêmica medida por IL-18 (Brooks; Blaha; Blumenthal, 2010). Uma vez que, existe claramente uma relação direta entre obesidade e inflamação sistêmica, não é surpreendente que, mesmo reduções modestas no tecido adiposo, promovam melhoras no cenário metabólico de indivíduos obesos. A redução de risco cardiovascular

é evidente nessa população, após uma intervenção de treinamento físico de alta intensidade, como o HIIT, levando a melhoras no perfil inflamatório principalmente pela redução de marcadores pró-inflamatórios e pelo aumento de citocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina (Brooks; Blaha; Blumenthal, 2010).

No segundo estudo elencado nessa revisão, Nikseresht e colaboradores (2014), apresentam em suas conclusões que somente o HIIT foi capaz de aumentar a adiponectina comparado aos demais grupos, além de reduzir a gordura corporal. Mostrou nesse estudo que os marcadores inflamatórios, TNF- α , IL-6 e PCR, não sofreram mudança em todos grupos.

Assim, outro estudo de revisão realizado em 2009 destaca as repercussões que a adiponectina presente nos organismos pode favorecer a diminuição da inflamação. Essa citocina também conhecida como proteína complementar relacionada com o adipócito é o mais abundante fator produzido exclusivamente pelo tecido adiposo de humanos, macacos e ratos, principalmente quando os mesmos realizem atividades físicas regulares. Assim, envolvida na resposta inflamatória e regulação do balanço energético, desenvolvendo um papel anti-inflamatório (Prado; Lofrano; Oyama, 2009).

Os mesmos autores, trazem como conclusão dos estudos analisados em sua revisão, que cada vez mais está sendo investigado a associação entre os níveis de adiponectina e de marcadores inflamatórios em diferentes populações. Afirmam ainda, que a resposta anti-inflamatória da adiponectina parece diminuir concentrações de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas e a proteína C reativa (PCR) (Prado; Lofrano; Oyama, 2009).

O terceiro estudo dessa revisão, de Reijic e colaboradores (2022), conclui que apenas o HIIT foi capaz de reduzir os níveis séricos de PCR e IL-6 e aumentar os níveis de adiponectina comparado aos demais grupos, embora todos os grupos tenham sido hábeis em reduzir gordura corporal.

O efeito do treinamento físico na PCR foi investigado em uma revisão sistemática que considerou um total de 83 estudos de diferentes tipos, com intervenções superiores a 12 meses. Verificou-se que o treinamento físico levou a uma maior redução da PCR quando acompanhada por uma diminuição do IMC, mas que reduções significativas da PCR também ocorreram sem perda de peso (Fedewa; Hathaway; Ward-Ritacco, 2017).

A IL-6 e a PCR são moléculas fáceis de detectar no soro e são secretadas em grandes quantidades durante as infecções (Baumeister et al, 2016). No estudo conduzido por Baumeister e colaboradores (2016), IL-6 e PCR são unanimemente considerados como biomarcadores inflamatórios e ambos são comumente usados para avaliar a presença e gravidade de inflamação de baixo grau. O TNF- α e PCR foram associados a função e estado de mobilidade deficientes, menor força muscular, massa muscular e fragilidade em outro estudo realizado em 2018 (Pérez et al., 2018). Este mesmo autor traz que exercícios regulares possuem um grande potencial para diminuição de tais biomarcadores inflamatórios presentes no organismo humano, principalmente em treinos de intensidade alta (Pérez et al., 2018).

O estudo de Gremeaux e colaboradores (2012) aponta que o treinamento intervalado de menor duração e maior intensidade (HIIT) seja benéfico. Nas descobertas sugerem que os programas HIIT são eficazes na redução da síndrome metabólica e redução de marcadores inflamatórios, combinados com altas taxas de adesão. O autor ainda traz em seus argumentos, que a incorporação de programas HIIT se encaixe melhor na vida diária devido ao tempo, menor fadiga do indivíduo (pelo fato de ser intervalado) e maior eficácia. Este estudo utilizou-se do treinamento HIIT em uma amostra de 62 adultos com sobrepeso ou obesos que estavam acima do limiar de obesidade abdominal recomendado. Todos os participantes completaram 2 a 3 sessões semanais de HIIT de curta duração a 80% de seu limiar aeróbico. Verificou-se que a prevalência de síndrome metabólica, e também marcadores inflamatórios, apresentou diminuição em 32,5% no período de 9 meses.

Por fim, os três estudos concatenam seus resultados de que o HIIT apresenta melhora no perfil metabólico quando realizado em pacientes obesos, mostrando sua possível superioridade aos TR. A literatura ainda não apresenta um consenso desse ponto, mas muitos estudos apontam para a direção do HIIT ser melhor, hipoteticamente.

Conclusões

A presente revisão sistemática apresentou os resultados de 3 estudos que foram incluídos para análise através da estratégia PICOT. Devido a heterogeneidade dos dados não foi possível a realização de Metanálise. Os estudos avaliaram os efeitos de dois métodos de treinamento físico (HIIT x TR) sobre o perfil inflamatório e gordura corporal em indivíduos obesos.

Os resultados encontrados nos estudos parecem evidenciar uma superioridade do método de treinamento HIIT para a redução de citocinas pró-inflamatórias comparado ao TR. Essa consideração esta pautada na observação dos resultados encontrados no estudo de Stensvold, Slordahl e Wisloff (2012), onde apenas o HIIT foi capaz de reduzir os valores IL-18 comparado aos demais grupos do estudo. Nesse mesmo estudo o HIIT ainda foi capaz de reduzir a gordura corporal e aumentar o $VO_{2\text{máx}}$. No estudo de Nikseresht *et al.* (2014), somente o HIIT foi capaz de aumentar a adiponectina comparado aos demais grupos, além de reduzir a gordura corporal. Ainda, no estudo de Reijic *et al.* (2022), apenas o HIIT foi capaz de reduzir os níveis séricos de PCR e IL-6 e aumentar os níveis de adiponectina comparado aos demais grupos, embora todos os grupos tenham sido hábeis em reduzir gordura corporal.

Dessa forma, com base nesses achados, o treinamento HIIT parece apresentar uma superioridade, comparado aos demais métodos de treinamento, na modulação positiva do perfil inflamatório de indivíduos obesos. No entanto, é importante ressaltar que o método de TR, embora não tenha sido hábil em modular significativamente o perfil inflamatório, demonstrou uma grande ca-

pacidade de alterar a composição corporal pela redução de massa de gordura, provavelmente pelo aumento da massa muscular.

Assim, concluímos que, com bases nessa revisão sistemática, o método HIIT parece ser mais eficaz no controle da inflamação sistêmica relacionada a obesidade.

Referências

BANITALEBI, E. et al. Effects of sprint interval or combined aerobic and resistance training on myokines in overweight women with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. **Life Sciences**, v. 217, p. 101-109, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508516/>>.

BATISTA, T. M.; HAIDER, N.; KAHN, C. R. Defining the underlying defect in insulin action in type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 64, n. 5, p. 994–1006, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730188/>>. Acesso em: 22 out. 2022.

BAUMEISTER, D.; AKHTAR, R.; CIUFOLINI, S.; PARIANTES, C. M.; MONDELLI, V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . **Molecular Psychiatry**, v. 21, n. 5, p. 642-649, 2016 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26033244/>.

BROOKS, G. C.; BLAHA, M. J.; BLUMENTHAL, R. S. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. **American Journal of Cardiology**, v. 106, n. 1, p. 56-61, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.02.017>.

CIMINI, F. A.; BARCHETTA, I.; PORZIA, A.; MAINIERI, F.; COSTANTINO, C. Níveis circulantes de IL-8 estão aumentados em pacientes com diabetes tipo 2 e associados a um pior perfil inflamatório e cardiometabólico. **Acta Diabetol.**, v. 54, n. 10, p. 961–967, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28836077>

FEDEWA, M. V.; HATHAWAY, E. D.; WARD-RITACCO, C. L. Effect of exercise training on C reactive protein: a systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised controlled trials. **British Journal of Sports Medicine**, v. 51, n. 8, p. 670-676, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-095999>.

GREMEAUX, V. et al. Long-term lifestyle intervention with optimized high-intensity interval training improves body composition, cardiometabolic risk, and exercise parameters in patients with abdominal obesity. **American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation**, v. 91, n. 11, p. 941-950, 2012. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3182643ce0. Disponível em: <<https://doi.org/10.1097/PHM.0b013e3182643ce0>>.

HIGGINS, J.; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LIT, T.; PAGE, M. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions**. 2019.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **International IDF Diabetes Atlas**, 9. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2019. p. 1-176. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf>. Acesso em: 22 out. 2022.

LAAKSO, M. Biomarkers for type 2 diabetes. **Molecular Metabolism**, v. 27, p. 139-146, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500825/>>. Acesso em: 22 out. 2022.

NIKSERESHT, M.; SADEGHIFARD, N.; AGHA-ALINEJA, H.; EBRAHIM, K. Inflammatory markers and adipocytokine responses to exercise training and detraining in men who are obese. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 28, n. 12, p. 3399-3410, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25028994/>>.

OSADNIK, T.; BUJAK, K.; OSADNIK, K.; CZARNECKA, H.; PAWLAS, N. Novel inflammatory biomarkers may reflect subclinical inflammation in young healthy adults with obesity. **Endokrynologia Polska**, v. 70, n. 2, p. 135-142, 2019. Disponível em: <https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2019.0002/48339>.

PEDERSEN, L. R.; OLSEN, R. H.; ANHOLM, C.; ASTRUP, A.; EUGEN, J. Effects of 1 year of exercise training versus combined exercise training and weight loss on body composition, low-grade inflammation and lipids in overweight patients with coronary artery disease: A randomized trial. **Cardiovascular Diabetology**, v. 18, n. 1, p. 1-13, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31575375/>.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71. PMID: 33782057.

PRADO, W. L.; LOFRANO, M.; OYAMA, L. M. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 5, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/8Nydb6F3BjyRRsqDDMdm7pD/>.

PÉREZ, D. et al. Frailty in older adults is associated with plasma concentrations of inflammatory mediators but not with lymphocyte subpopulations. **Frontiers in Immunology**, v. 9, n. 1056, p. 1-9, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964167/pdf/fimmu-09-01056>>.

RELJIC, D.; DIETERICH, W.; HERRMANN, H. J.; NEURATH, M. F.; ZOPF, Y. “HIIT the Inflammation”: Comparative Effects of Low-Volume Interval Training and Resistance Exercises on Inflammatory Indices in **Obese Metabolic Syndrome Patients Undergoing Caloric Restriction**. **Nutrients**, v. 14, n. 10, p. 1996, 2022. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/14/10/1996>>.

STENSVOLD, D.; SLORDAHL, S. A.; WISLOFF, U. Effect of Exercise Training on Inflammation Status Among People with Metabolic Syndrome. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 10, n. 4, p. 267-272, 2012. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/met.2011.0140>.

THOMPSON, W. R. Worldwide survey of fitness trends for 2020. **ACSM's Health & Fitness Journal**, v. 23, n. 6, p. 10–18, 2019. Disponível em: <https://journals.lww.com/acsmhealthfitness/fulltext/2019/11000/worldwide_survey_of_fitness_trends_for_2020.6.aspx>.

WAHL, P.; BLOCH, W.; PROSCHINGER, S. The molecular signature of high-intensity training in the human body. **International Journal of Sports Medicine**, v. 42, n. 2, p. 101-109, 2021. Disponível em: <URL do artigo>. Acesso em: 22 out. 2022.

WEN, D. et al. Effects of different protocols of high intensity interval training for VO2max improvements in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 22, n. 8, p. 941–947, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30733142/>>.

CAPÍTULO 4

ESTRESSE OXIDATIVO, EXERCÍCIO FÍSICO E DOR MUSCULAR CRÔNICA

Fernando Schorr Grossl

Aline Manica

Clodoaldo Antônio de Sá

Doi: 10.48209/978-65-5417-369-3

Introdução

O que é Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo é um fenômeno biológico complexo que desempenha um papel crucial em diversos processos fisiológicos e patológicos do organismo humano. É caracterizado quando ocorre um desequilíbrio metabólico, com produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) em relação à capacidade antioxidante celular, levando a danos oxidativos em biomoléculas essenciais como proteínas, lipídios e no DNA (MASENGA et al., 2023).

As EROs são moléculas altamente reativas derivadas do oxigênio, incluindo o ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila ($OH^{\bullet}$). Em condições fisiológicas normais, as EROs desempenham funções importantes na sinalização celular e na defesa contra patógenos, no entanto, quando produzidas em excesso, podem causar danos oxidativos significativos (MASENGA et al., 2023). Além das EROs, existem também as espécies reativas de nitrogênio (ERNs), como o óxido nítrico ($\bullet NO$) e o peroxi-

nitrito (ONOO-), que podem contribuir para o estresse oxidativo (MASENGA et al., 2023; ABDELAZIM; ABOMUGHAID, 2024).

O estresse oxidativo pode afetar diversos processos fisiológicos, comprometendo o funcionamento normal dos sistemas do organismo. Os danos oxidativos às biomoléculas podem levar à disfunção celular, alterações na expressão gênica, ativação de vias inflamatórias e, em última instância, à morte celular, condições que estão intimamente relacionadas ao desenvolvimento e/ou piora de diversas condições patológicas como as doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, câncer e a síndrome metabólica (Simioni et al., 2018).

A dor crônica está frequentemente associada a processos inflamatórios que levam ao aumento do estresse oxidativo. As células inflamatórias produzem EROs que causam danos teciduais, perpetuando a dor (Grace et al., 2021). O aumento do estresse oxidativo pode aumentar a sensibilidade dos receptores da dor (nociceptores), levando a uma percepção de dor ampliada, um fenômeno conhecido como sensibilização central (Gilstrap et al., 2023).

A compreensão dos mecanismos subjacentes ao estresse oxidativo é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes no manejo de condições associadas, como a dor muscular crônica (Simioni et al., 2018).

Definição e características da dor muscular crônica

A dor muscular crônica é uma condição que afeta músculos, ligamentos e fáscias, caracterizada principalmente pela presença de pontos gatilho, que são nódulos sensíveis que encurtam as fibras contráteis dos músculos (Bennett, 2007; Giamberardino et al., 2011). Esses pontos podem estar associados a comorbidades de dores somáticas ou neuropáticas (Saxena et al., 2015). Historicamente, o entendimento da dor muscular evoluiu significativamente desde o século XVI, desde o termo “reumatismo muscular” cunhado por Guillaume

de Baillou, até o reconhecimento dos pontos gatilho pela Dra. Janet Travel e David Simons durante a Segunda Guerra Mundial (Li et al., 2020). A importância dessa contextualização histórica está na compreensão dos mecanismos envolvidos na sensação de dor, tanto aguda quanto crônica, especialmente na sua relação com os processos inflamatórios e com outros fatores biológicos que influenciam na forma como a dor é percebida.

A transição da dor aguda para crônica envolve uma complexa interação entre os sistemas periférico e central. Biomarcadores como substância P (neuropeptídeo com papel importante na transmissão de sinais de dor e na inflamação), o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), e citocinas pró-inflamatórias, desempenham um papel crucial nesse processo, que potencializam a inflamação muscular (Sluka; Law; Bement, 2018).

A prática regular de exercícios físicos desempenha um papel essencial na modulação dos marcadores biológicos associados à dor crônica, promovendo um ambiente anti-inflamatório e auxiliando na recuperação muscular (Kiguchi et al., 2010; Gong et al., 2016). Contudo, em determinadas circunstâncias, a prática excessiva ou inadequada pode gerar respostas inflamatórias indesejadas, como o aumento de macrófagos pró-inflamatórios e citocinas, o que pode comprometer os benefícios do exercício (Dina; Levine; Green, 2011). Esse fenômeno está frequentemente associado ao estresse oxidativo e à fadiga muscular causada por esforços intensos, ressaltando a importância de explorar intervenções, como a suplementação de micronutrientes e nutracêuticos, que possam mitigar esses efeitos adversos (Dina; Levine; Green, 2011; Valeria; Berenilde et al., 2021).

A dor muscular crônica está intimamente relacionada ao estresse oxidativo (Masenga et al., 2023; Dos Santos et al., 2022). As EROs em excesso, podem levar a danos em biomoléculas essenciais, contribuindo para a inflamação crônica que pode potencializar a dor muscular. Embora o exercício físico seja

um dos fatores que contribuem para o aumento do estresse oxidativo devido à produção de radicais livres, ele também desempenha um papel fundamental na adaptação do organismo, aprimorando as defesas antioxidantes naturais e ajudando a modular processos inflamatórios (Sluka; Law; Bement, 2018). Dessa forma, a prática controlada e equilibrada de atividades físicas pode minimizar os impactos negativos do estresse oxidativo, promovendo a redução da dor muscular crônica.

Estresse Oxidativo e Exercício Físico

O exercício físico é vastamente reconhecido por seus benefícios à saúde, contudo, também é uma fonte significativa de produção de EROs. Durante a contração muscular, especialmente em exercícios intensos ou de resistência, geralmente ocorre um aumento na demanda de oxigênio pelas células musculares, o que leva a um aumento na produção de EROs, como o ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Este processo é exacerbado pela maior atividade das mitocôndrias, onde a maior parte das EROs é gerada devido ao desacoplamento parcial da cadeia de transporte de elétrons (Margaritelis, N. V. et al., 2020; Gomez-Cabrera, M. C. et al., 2015).

Além das mitocôndrias, outras fontes de EROs durante o exercício incluem as enzimas xantina oxidase, NADPH oxidase, e as células inflamatórias ativadas, como os neutrófilos, que migram para o tecido muscular em resposta ao dano muscular induzido pelo exercício (Bouviere et al., 2021). A xantina oxidase, por exemplo, converte hipoxantina em xantina, produzindo superóxido como subproduto, especialmente durante a reperfusão pós-exercício. O exercício, portanto, cria um ambiente celular onde a produção de EROs pode superar as defesas antioxidantes endógenas, levando a um estado transitório de estresse oxidativo (Vargas-Mendoza, et al., 2021; Kawamura, T; Muraoka, I., 2018). Esse estresse oxidativo, embora temporário, pode causar danos às proteínas, lipídios e DNA, contribuindo para a fadiga muscular e outras adaptações

ao treinamento físico. No entanto, é importante destacar que o estresse oxidativo induzido pelo exercício também atua como um sinalizador crucial para a ativação de vias de sinalização celular, como a via Nrf2/Keap1, que regula a expressão de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (Fisher-Wellman K; Bloomer, R. J., 2009). Portanto, enquanto a geração de EROs durante o exercício pode inicialmente parecer prejudicial, ela desempenha um papel essencial na adaptação fisiológica e na promoção da saúde muscular a longo prazo.

Mecanismos celulares de defesa contra o estresse oxidativo

Os mecanismos celulares de defesa contra o estresse oxidativo são essenciais para a manutenção da homeostase e da integridade celular, especialmente durante a prática de exercício físico, que aumenta a produção de EROs. Uma das principais defesas antioxidantes endógenas é composta por enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutathione peroxidase (GPx). A SOD catalisa a dismutação do ânion superóxido em peróxido de hidrogênio, que é subsequentemente decomposto em água e oxigênio pela catalase e pela GPx, protegendo as células contra o dano oxidativo (Powers & Jackson, 2021; Gomez-Cabrera et al., 2019). Essas enzimas antioxidantes desempenham um papel crucial na modulação do estresse oxidativo induzido pelo exercício, permitindo adaptações benéficas ao treinamento físico.

Além das enzimas antioxidantes, o sistema de defesa antioxidante celular também envolve moléculas não enzimáticas, como a glutathione (GSH), vitaminas C e E, e polifenóis, que atuam neutralizando diretamente as EROs. A glutathione, um tripeptídeo composto por glicina, cisteína e ácido glutâmico, é um dos antioxidantes mais abundantes nas células e desempenha um papel central na proteção contra o estresse oxidativo. Ela funciona como substrato para a GPx, que reduz o peróxido de hidrogênio e os hidroperóxidos lipídicos,

minimizando o dano oxidativo (Wang et al., 2021; Fisher-Wellman & Bloomer, 2019). Além disso, a suplementação com micronutrientes e nutracêuticos que aumentam os níveis de GSH tem sido explorada como uma estratégia potencial para melhorar a capacidade antioxidante em indivíduos fisicamente ativos (Tryfidou et al., 2020; Thirupathi et al., 2021).

Outro mecanismo celular importante envolve a ativação da via de sinalização Nrf2/Keap1, que regula a expressão de genes antioxidantes. O fator de transcrição Nrf2 é normalmente inibido pela proteína Keap1 no citoplasma, mas sob condições de estresse oxidativo, ele é liberado e transloca-se para o núcleo, onde se liga ao elemento de resposta antioxidante (ARE) para promover a transcrição de genes antioxidantes, como a hemeoxigenase-1 (HO-1) e a NAD (P) Hoxidoreductase 1 (NQO1) (Ngo & Duennwald, 2022; Thirupathi et al., 2021). A ativação dessa via é fundamental para a adaptação ao exercício, pois aumenta a resistência celular ao estresse oxidativo, promovendo a sobrevivência celular e a redução de danos teciduais.

Em resumo, os mecanismos celulares de defesa contra o estresse oxidativo, incluindo enzimas antioxidantes, moléculas não enzimáticas e a ativação da via Nrf2/Keap1, são cruciais para atenuar os efeitos adversos do exercício físico intenso. Essas defesas permitem que o exercício funcione como um estímulo adaptativo, promovendo saúde muscular e reduzindo o risco de patologias associadas ao estresse oxidativo (Powers & Jackson, 2021; Gomez-Cabrera et al., 2019).

Exercício Físico e Modulação do Estresse Oxidativo na Dor Muscular Crônica

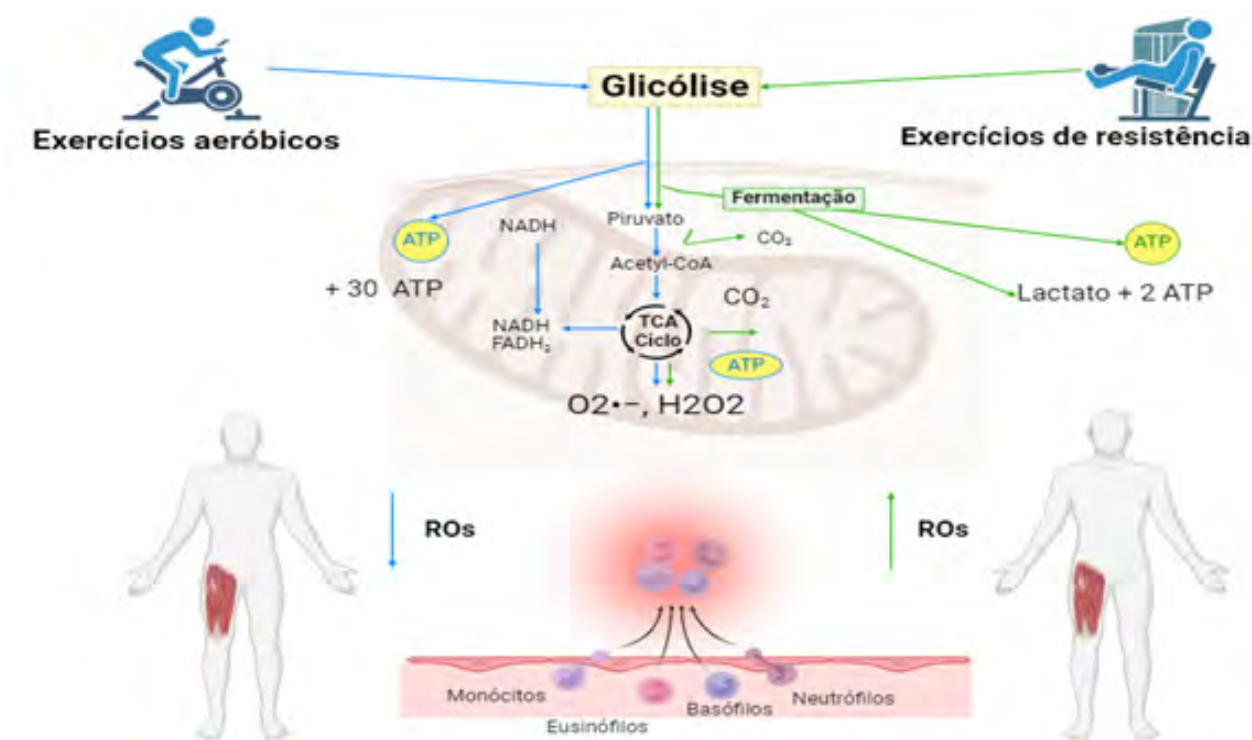
O tipo de exercício físico, bem como o volume e a intensidade são determinantes em relação a produção de EROs e na resposta antioxidante. Os exercícios aeróbicos, como corrida e ciclismo, são conhecidos por aumentar

significativamente o consumo de oxigênio, levando a uma maior produção de EROs nas mitocôndrias, resultando em um estado temporário de estresse oxidativo, que pode ser prejudicial se não for acompanhado por uma resposta antioxidante adequada (Gomez-Cabrera et al., 2019), como mostra a figura 1.

No entanto, a prática regular de exercício aeróbico modula essa resposta, promovendo adaptações que resultam na melhora da capacidade antioxidante no músculo esquelético, como o aumento na atividade de enzimas antioxidantes, incluindo a superóxido dismutase (SOD) e a glutathione peroxidase (GPx) (Powers; Jackson, 2021; Tryfidou et al., 2020; Thirupathi et al., 2021).

O exercício anaeróbico, como levantamento de peso, também promove a produção de EROs, porém por mecanismos diferentes, como a ativação da enzima xantina oxidase durante a ressíntese de ATP e a mobilização de células inflamatórias para o tecido muscular lesionado. Embora o exercício anaeróbico cause um aumento inicial nas EROs, ele também induz adaptações que fortalecem o sistema antioxidante endógeno ao longo do tempo (Vargas-Mendoza et al., 2021). Protocolos de treinamento, que combinem componentes aeróbicos e anaeróbicos, promovem um equilíbrio ideal entre a produção de EROs e a capacidade antioxidante, sendo particularmente eficazes na modulação do estresse oxidativo e na prevenção de danos musculares a longo prazo (Fisher-Wellman; Bloomer, 2019).

Figura 1 - Efeitos dos exercícios na produção de energia e ROs durante a glicólise.



Fonte: Autores, imagem criada no BioRender.com

* O diagrama ilustra como exercícios aeróbicos e de resistência agem na dor muscular crônica via produção de ATP e ROs.

Relação entre estresse oxidativo e sensibilização nociceptiva e o papel do exercício

O estresse oxidativo desempenha um papel crítico na sensibilização nociceptiva, contribuindo para o desenvolvimento e manutenção da dor, incluindo a dor muscular crônica. A produção excessiva de EROs no tecido muscular pode levar à ativação de vias pró-inflamatórias, como a via do fator nuclear kappa B (NF-κB), que promove a liberação de citocinas inflamatórias, como a interleucina-1β (IL-1β) e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α). Estas citocinas, por sua vez, aumentam a excitabilidade dos nociceptores periféricos, resultando em maior sensibilidade à dor (Sluka; Law; Bement, 2018).

Além disso, as EROs podem danificar diretamente os lipídios da membrana celular, levando à disfunção dos canais iônicos envolvidos na transmis-

são da dor. Este efeito é particularmente evidente em condições de estresse oxidativo crônico, como as associadas ao exercício físico intenso ou à inflamação muscular prolongada (Kawamura; Muraoka, 2018). A interação entre o estresse oxidativo e a sensibilização nociceptiva é complexa, e o equilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade antioxidante do corpo determina se o exercício físico terá um efeito benéfico ou prejudicial na modulação da dor muscular crônica (Dina; Levine; Green, 2011).

Estudos recentes têm demonstrado que o exercício físico pode ser uma intervenção eficaz no manejo da dor muscular crônica associada ao estresse oxidativo (Moayedi et al., 2023; Valeria et al., 202; Bouviere et al., 2021). Ensaios clínicos randomizados duplo cegos indicam que programas de exercício aeróbico e de resistência moderados podem reduzir os níveis de marcadores de estresse oxidativo, como o malondialdeído (MDA), e aumentar a capacidade antioxidante total (TAC) em pacientes com dor muscular crônica (Moayedi et al., 2023; Valeria et al., 2021; Gonzáles-Bartholin et al., 2019). A combinação de exercício físico com suplementação antioxidante, como vitamina E ou coenzima Q10, mostrou-se particularmente eficaz na redução da dor e da inflamação muscular em comparação com o exercício isolado (Zhou, Yanling; Liang, Li. et al., 2022).

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados duplo cegos também sugerem que o exercício de baixa a moderada intensidade, realizado regularmente, pode prevenir a exacerbação dos sintomas de dor muscular crônica ao modular as vias de sinalização relacionadas ao estresse oxidativo (Canals-Garzón et al., 2022; Tan et al., 2021; . Estudos demonstram que o exercício aeróbico de intensidade moderada, realizado de 3 a 5 vezes por semana, em sessões de 30 a 45 minutos, tem sido eficiente na redução da dor crônica, ao passo que exercícios de resistência de baixa intensidade, com 2 a 3 séries de 8 a 12 repetições, também se mostraram eficazes para atenuar os sintomas de dor muscular e melhorar a função física (Vargas-Mendoza et al., 2021; Bouviere et al., 2021).

Considerações Finais

Embora o exercício físico aumente a produção de EROs, ele também induz respostas adaptativas antioxidantes que podem modular o estresse oxidativo e, conseqüentemente, reduzir a sensibilização nociceptiva. Estudos recentes sugerem que a prática de exercícios de intensidade moderada, aliada a estratégias antioxidantes, pode ser eficaz no manejo da dor muscular crônica. No entanto, há uma necessidade clara de ensaios clínicos bem conduzidos que comparem diferentes tipos de exercício e em diferentes doses, considerando a resposta antioxidante e a modulação da dor.

Adicionalmente, estudos que combinem protocolos de exercícios com outras terapias comprovadamente eficazes são necessários para o desenvolvimento de estratégias de intervenção cada vez mais eficazes na melhora ou na redução da dor crônica.

Referências

ABDELAZIM, Aaser M.; ABOMUGHAID, Mosleh M. Oxidative stress: an overview of past research and future insights. **All Life**, v. 17, n. 1, p. 2316092, 2024.

BENNETT, R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 21, n. 3, p. 427-445. 2007.

DINA, O. A.; LEVINE, J. D.; GREEN, P. G. Enhanced cytokine-induced mechanical hyperalgesia in skeletal muscle produced by a novel mechanism in rats exposed to unpredictable sound stress. **European Journal of Pain**, v. 15, n. 8, p. 796-800. 2011.

MASENGA, Sepiso K. et al. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. *International journal of molecular sciences*, v. 24, n. 9, p. 7898, 2023.

NGO, Vy; DUENNWALD, Martin L. Nrf2 and oxidative stress: A general overview of mechanisms and implications in human disease. **Antioxidants**, v. 11, n. 12, p. 2345, 2022.

SIMIONI, Carolina et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. **Oncotarget**, v. 9, n. 24, p. 17181, 2018.

Grace, P. M., Tawfik, V. L., Svensson, C. I., Burton, M. D., Loggia, M. L., & Hutchinson, M. R. (2021). The Neuroimmunology of Chronic Pain: From Rodents to Humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 41(5), 855–865. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1650-20.2020>

Gilstrap, S. R., Hobson, J. M., Owens, M. A., White, D. M., Sammy, M. J., Ballinger, S., Sorge, R. E., & Goodin, B. R. (2023). Mitochondrial reactivity following acute exposure to experimental pain testing in people with HIV and chronic pain. *Molecular pain*, 19, 17448069231195975. <https://doi.org/10.1177/17448069231195975>

GIAMBERARDINO, M. A.; AFFAIATATI, G.; FABRIZIO, A.; COSTANTINI, R. Myofascial pain syndromes and their evaluation. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 25, n. 2, p. 185-198, apr. 2011.

SAXENA, A.; CHANSORIA, M.; TOMAR, G.; KUMAR, A. Myofascial pain syndrome: an overview. **Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy**, v. 29, n. 1, p. 16-21, jan. 2015.

LI, L.; STOOP, R.; CLIJSEN, R.; HOHENAUER, E.; FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS, C.; HUANG, Q. *et al.* Criteria used for the diagnosis of myofascial trigger points in clinical trials on physical therapy: updated systematic review. **The Clinical Journal of Pain**, v. 36, n. 12, p. 955-967, dec. 2020.

SLUKA, K. A.; LAW, L. F.; BEMENT, M. H. Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. **Pain**, v. 159, n. Suppl 1, p. S91-S97, sep. 2018.

KIGUCHI, N.; MAEDA, T.; KOBAYASHI, Y.; FUKAZAWA, Y.; KISHIOKA, S. Macrophage inflammatory protein-1 α mediates the development of neuropathic pain following peripheral nerve injury through interleukin-1 β up-regulation. **PAIN®**, v. 149, n. 2, p. 305-315, may. 2010.

MOAYEDI, Fatemeh et al. Cumulative effects of exercise training and consumption of propolis on managing diabetic dyslipidemia in adult women: a single-blind, randomized, controlled trial with pre–post-intervention assessments. **The Journal of Physiological Sciences**, v. 73, n. 1, p. 17, 2023.

VALERIA OLIVEIRA DE SOUSA, Berenilde et al. Physical exercise, obesity, inflammation and neutrophil extracellular traps (NETs): a review with bioinformatics analysis. **Molecular Biology Reports**, v. 48, n. 5, p. 4625-4635, 2021.

GONZÁLEZ-BARTHOLIN, Roberto et al. Changes in oxidative stress, inflammation and muscle damage markers following eccentric versus concentric cycling in older adults. **European Journal of Applied Physiology**, v. 119, p. 2301-2312, 2019.

DOS SANTOS, Jousielle Marcia et al. Oxidative stress biomarkers and quality of life are contributing factors of muscle pain and lean body mass in patients with fibromyalgia. **Biology**, v. 11, n. 6, p. 935, 2022.

MASENGA, Sepiso K. et al. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 9, p. 7898, 2023.

SLUKA, Kathleen A.; FREY-LAW, Laura; BEMENT, Marie Hoeger. Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. **Pain**, v. 159, p. S91-S97, 2018.

MARGARITELIS, N. V. et al. Redox basis of exercise physiology. **Redox biology**, v. 35, p. 101499, 2020.

BOUVIERE, Jessica et al. Exercise-stimulated ROS sensitive signaling pathways in skeletal muscle. **Antioxidants**, v. 10, n. 4, p. 537, 2021.

GOMEZ-CABRERA, Mari Carmen et al. Redox modulation of mitochondrial biogenesis in exercise. Does antioxidant supplementation blunt the benefits of exercise training?. **Free radical biology and medicine**, v. 86, p. 37-46, 2015.

VARGAS-MENDOZA, Nancy et al. Oxidative stress, mitochondrial function and adaptation to exercise: new perspectives in nutrition. **Life**, v. 11, n. 11, p. 1269, 2021.

KAWAMURA, Takuji; MURAOKA, Isao. Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. **Antioxidants**, v. 7, n. 9, p. 119, 2018.

FISHER-WELLMAN, Kelsey; BLOOMER, Richard J. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. **Dynamic medicine**, v. 8, p. 1-25, 2009.

WANG, Fan et al. Effects of exercise-induced ROS on the pathophysiological functions of skeletal muscle. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2021, n. 1, p. 3846122, 2021.

QUINN, Karlee M. et al. Blood oxidative stress biomarkers in women: influence of oral contraception, exercise, and N-acetylcysteine. **European Journal of Applied Physiology**, v. 122, n. 8, p. 1949-1964, 2022.

TRYFIDOU, Despoina V. et al. DNA damage following acute aerobic exercise: a systematic review and meta-analysis. **Sports medicine**, v. 50, p. 103-127, 2020.

THIRUPATHI, Anand et al. Effect of different exercise modalities on oxidative stress: A systematic review. **BioMed Research International**, v. 2021, n. 1, p. 1947928, 2021.

NGO, Vy; DUENNWALD, Martin L. Nrf2 and oxidative stress: A general overview of mechanisms and implications in human disease. **Antioxidants**, v. 11, n. 12, p. 2345, 2022.

THIRUPATHI, Anand et al. Effect of running exercise on oxidative stress biomarkers: a systematic review. **Frontiers in physiology**, v. 11, p. 610112, 2021.

KAWAMURA, Takuji; MURAOKA, Isao. Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. **Antioxidants**, v. 7, n. 9, p. 119, 2018.

POWERS, Scott K.; JACKSON, Malcolm J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. **Physiological reviews**, v. 88, n. 4, p. 1243-1276, 2008.

SLUKA, Kathleen A.; FREY-LAW, Laura; BEMENT, Marie Hoeger. Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. **Pain**, v. 159, p. S91-S97, 2018.

KAWAMURA, Takuji; MURAOKA, Isao. Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. **Antioxidants**, v. 7, n. 9, p. 119, 2018.

SALVEMINI, Daniela et al. Roles of reactive oxygen and nitrogen species in pain. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 51, n. 5, p. 951-966, 2011.

RAUT, Atul; RATKA, Anna. Oxidative damage and sensitivity to nociceptive stimulus and opioids in aging rats. **Neurobiology of aging**, v. 30, n. 6, p. 910-919, 2009.

CANALS-GARZÓN, Cristina et al. Effect of antioxidant supplementation on markers of oxidative stress and muscle damage after strength exercise: a systematic review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 3, p. 1803, 2022.

PERNA, Simone et al. Evidence-based role of utrientes and antioxidants for chronic pain management in musculoskeletal frailty and sarcopenia in aging. **Geriatrics**, v. 5, n. 1, p. 16, 2020.

POWERS, Scott K.; JACKSON, Malcolm J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. **Physiological reviews**, v. 88, n. 4, p. 1243-1276, 2008.

ZHOU, Yanling; LIANG, Li. The vitamin E consumption effect on muscle damage and oxidative stress: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 28, n. 5, p. 602-608, 2022.

CANALS-GARZÓN, Cristina et al. Effect of antioxidant supplementation on markers of oxidative stress and muscle damage after strength exercise: a systematic review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 3, p. 1803, 2022.

TAN, Lynn et al. Does aerobic exercise effect pain sensitisation in individuals with musculoskeletal pain? A systematic review. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 23, n. 1, p. 1-21, 2022.

CAPÍTULO 5

OS EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO E A MODULAÇÃO DE PARÂMETROS RELACIONADOS AO ESTRESSE OXIDATIVO NOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Leonardo Magno Rambo

Adson de Souza Pereira

Jozyê Milena da Silva Guerra

Luan Machado Maidana

Doi: 10.48209/978-65-5417-369-4

Introdução

Os transtornos psiquiátricos, como depressão, ansiedade e transtorno bipolar (TB), representam um desafio significativo para a saúde pública global. Estudos recentes têm destacado o envolvimento do estresse oxidativo na fisiopatologia desses transtornos, sugerindo que o desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo pode contribuir para a neurodegeneração e disfunção neuronal observadas nesses pacientes (Salim, 2017). Nesse contexto, o exercício físico emerge como uma intervenção potencialmente benéfica, capaz de modular parâmetros relacionados ao estresse oxidativo e, conseqüentemente, melhorar os sintomas psiquiátricos.

O exercício físico regular é amplamente reconhecido por seus efeitos benéficos na saúde mental e física. A prática de exercícios físicos tem sido asso-

ciada à redução dos níveis de cortisol, um hormônio relacionado ao estresse, e ao aumento da produção de endorfinas, que promovem sensações de bem-estar (Pedersen and Saltin, 2015). Além disso, o exercício pode induzir adaptações no sistema antioxidante endógeno, aumentando a expressão de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a Glutathione Peroxidase (GPx), que desempenham um papel crucial na neutralização das EROs (Radak et al., 2017).

A relação entre exercício físico e estresse oxidativo é complexa e bidirecional. Por um lado, uma única sessão de exercício pode aumentar a produção de EROs devido à maior demanda metabólica e ao aumento do consumo de oxigênio (Powers and Jackson, 2008). Por outro lado, a prática regular de exercícios moderados pode fortalecer o sistema antioxidante, promovendo uma adaptação que resulta em menor dano oxidativo em longo prazo (Gomez-Cabrera et al., 2008). Essa adaptação é particularmente relevante para indivíduos com transtornos psiquiátricos, que frequentemente apresentam níveis elevados de estresse oxidativo (Ng et al., 2008).

Portanto, este capítulo tem como objetivo explorar os mecanismos pelos quais o exercício físico pode modular os parâmetros relacionados ao estresse oxidativo em indivíduos com transtornos psiquiátricos. Serão discutidos os efeitos do exercício sobre a produção de EROs, a capacidade antioxidante endógena e os marcadores de estresse oxidativo, bem como as implicações clínicas dessas interações. A compreensão desses mecanismos pode fornecer insights valiosos para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas para a população psiquiátrica.

Depressão

A depressão é um transtorno mental prevalente, caracterizado por sintomas como humor deprimido, perda de interesse em atividades, anedonia, fadiga, e dificuldades cognitivas. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo aspectos

genéticos, ambientais e biológicos. Estudos sugerem que alterações nos níveis de neurotransmissores, como serotonina e dopamina, desempenham um papel central na regulação do humor e na manifestação dos sintomas depressivos (Li et al., 2021; Remes et al., 2021). Além dos fatores neuroquímicos, o estresse oxidativo e a inflamação também têm sido associados à fisiopatologia da depressão (Lindqvist et al., 2017).

Tratamentos como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e a terapia cognitivo-comportamental (TCC), mostram-se eficazes na redução dos sintomas. Há também evidências crescentes de que a prática regular de exercícios físicos contribui para a melhoria do quadro depressivo (Schuch et al., 2016).

Envolvimento da Produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), Estresse Oxidativo e Defesas Antioxidantes na Depressão

Evidências indicam que o estresse oxidativo desempenha um papel crucial na fisiopatologia da depressão. Uma meta-análise (Jimenez-Fernandez et al., 2015) mostrou níveis elevados de malondialdeído (MDA) e redução significativa nas enzimas antioxidantes SOD, CAT e GPx em pacientes com depressão. Esse desequilíbrio entre EROs e antioxidantes contribui para danos neurais e favorece o desenvolvimento da depressão.

As enzimas SOD, CAT e GPx são essenciais para neutralizar EROs e proteger as células de danos oxidativos (Bukunmi Ogunro et al., 2023). Estudos indicam que a redução dessas defesas antioxidantes é comum em indivíduos com depressão (Jimenez-Fernandez et al., 2015; Vavakova et al., 2015), especialmente em casos graves, como evidenciado por Tuura e colaboradores (2023), que observaram níveis baixos de glutathione no córtex pré-frontal de pacientes.

O desequilíbrio redox pode prejudicar a neurogênese, plasticidade sináptica e a resposta ao estresse, agravando a depressão (Leonard and Maes, 2012). Intervenções antioxidantes, como N-acetilcisteína (NAC) e vitaminas C, D e

E, têm mostrado potenciais benefícios no tratamento da depressão (Berk et al., 2014; Ding and Zhang, 2022; Vellekkatt and Menon, 2019). Apesar dos resultados promissores, os efeitos das intervenções antioxidantes ainda não são totalmente compreendidos. Fatores como a heterogeneidade da depressão e a variabilidade nos níveis de estresse oxidativo entre diferentes subtipos de depressão podem influenciar a eficácia desses tratamentos. Ainda assim, o exercício físico pode atuar como uma intervenção antioxidante, induzindo aumento nas defesas antioxidantes e neutralizando o dano oxidativo induzido pelas EROs, sendo esse um dos mecanismos pelo qual o exercício físico pode promover efeitos benéficos em indivíduos com depressão.

Efeitos gerais do Exercício Físico sobre a Depressão

Estudos têm consistentemente demonstrado que a prática de exercício físico regular está associada a uma redução significativa nos sintomas depressivos (Josefsson et al., 2014). Exercícios aeróbicos, como caminhar, correr ou andar de bicicleta, e exercícios de força, como musculação, foram investigados em diferentes populações com depressão. Schuch e colaboradores (2016), em uma meta-análise, destacam que o exercício aeróbico moderado a vigoroso pode ser tão eficaz quanto intervenções psicológicas e farmacológicas no tratamento da depressão leve a moderada.

Os mecanismos envolvidos nesses benefícios incluem a modulação dos níveis de neurotransmissores, como serotonina e dopamina, que estão diretamente implicados no humor e na motivação. Além disso, o exercício físico promove a liberação de endorfinas e melhora a neuroplasticidade por meio do aumento do fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF, do inglês Brain-Derived Neurotrophic Factor), uma proteína essencial para a sobrevivência e crescimento neuronal (Pedersen and Saltin, 2015).

O exercício de força também tem mostrado importantes benefícios na redução dos sintomas depressivos, especialmente em adultos mais velhos.

Singh e colaboradores (2005) mostraram que programas de treinamento de força, quando realizados de forma regular, podem melhorar o humor e reduzir a ansiedade, sugerindo que esse tipo de exercício pode ser uma intervenção eficaz para melhorar a saúde mental em indivíduos deprimidos.

Efeitos do Exercício Físico sobre Parâmetros de Estresse Oxidativo e Defesas Antioxidantes na Depressão

O estresse oxidativo, associado à depressão, contribui para a neurodegeneração e disfunção neuronal (Maes et al., 2011). O exercício físico é uma estratégia promissora para controlar esses efeitos, com estudos mostrando que tanto o exercício aeróbico quanto o de força podem aumentar a atividade de enzimas antioxidantes, reduzir o acúmulo de EROs e estresse oxidativo (Radak et al., 2008).

O exercício aeróbico aumenta a atividade das enzimas SOD, CAT e GPx no cérebro, cruciais na neutralização de EROs (Aguilar Jr. and Pinho, 2007). Da Silva e colaboradores (2019) observaram que o exercício aquático em idosos deprimidos reduziu a carbonilação proteica e aumentou os níveis de GSH e SOD. Outro estudo mostrou que o exercício aeróbico em pacientes com depressão severa reduziu os níveis de MDA e aumentou o BDNF, sugerindo proteção cerebral contra danos oxidativos (Schuch et al., 2014).

Assim como o exercício aeróbico, o exercício de força também tem mostrado potencial para reduzir o estresse oxidativo. Monteiro-Junior e colaboradores (2015) relataram aumento nos níveis de SOD e glutathiona, além de redução no MDA. Esse efeito antioxidante é particularmente relevante em populações idosas, que são mais suscetíveis ao estresse oxidativo e à sarcopenia, um fator frequentemente relacionado à piora dos sintomas depressivos. Além disso, diferentes modalidades de exercício físico têm o potencial de reduzir a inflamação sistêmica, outro fator associado ao estresse oxidativo que pode estar envolvido no efeito protetor e terapêutico do exercício físico na depressão (Guimarães et al., 2024; Xie et al., 2021).

Os efeitos do exercício físico, seja aeróbico ou de força, sobre a depressão e o estresse oxidativo são amplamente reconhecidos na literatura científica. Além de melhorar os sintomas depressivos pelas vias discutidas aqui, o exercício ativa diversos outros mecanismos que convergem para o seu efeito antidepressivo, sendo uma intervenção não farmacológica eficaz. Contudo, mais estudos são necessários clarear ainda mais os mecanismos envolvidos nesses efeitos, assim como para determinar as modalidades e intensidades de exercício mais eficazes em diferentes populações deprimidas.

Ansiedade

A ansiedade é uma resposta natural ao estresse, mas quando exacerbada e persistente, pode se manifestar como transtorno de ansiedade, caracterizado por preocupação excessiva, inquietação e dificuldades de concentração (DSM-V, 2013). Esse transtorno é um dos mais comuns no mundo, com prevalência crescente em todas as faixas etárias.

A etiologia da ansiedade é multifatorial, envolvendo tanto fatores genéticos quanto ambientais. Disfunções no sistema neurotransmissor, especialmente em circuitos que envolvem serotonina, GABA e noradrenalina, são centrais para a compreensão da fisiopatologia da ansiedade (Craske et al., 2017). Além disso, o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), responsável pela resposta ao estresse, frequentemente apresenta hiperatividade em indivíduos ansiosos, resultando na liberação prolongada de cortisol, o que pode agravar os sintomas (Tafet and Nemeroff, 2020).

Os tratamentos para a ansiedade têm evoluído com base em abordagens farmacológicas e psicoterapêuticas. Recentemente, o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) tem sido considerado de primeira linha para o manejo de transtornos de ansiedade (Bandelow et al., 2017). Além disso, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) continua a ser uma abordagem psicoterapêutica

eficaz, com evidências crescentes sobre os benefícios da terapia de exposição e da aceitação e compromisso (Arch and Craske, 2008). Pesquisas recentes também sugerem que a prática regular de exercícios físicos pode complementar o tratamento, reduzindo significativamente os sintomas de ansiedade (Stubbs et al., 2017).

Envolvimento da produção de EROs, estresse oxidativo e defesas antioxidantes na Ansiedade

A ansiedade, caracterizada por preocupação excessiva e hipervigilância, tem sido amplamente investigada por suas bases neurobiológicas e fatores ambientais. Estudos recentes sugerem que o estresse oxidativo, mediado pela produção excessiva de EROs e redução nas defesas antioxidantes, pode desempenhar um papel importante na patogênese da ansiedade (Fedoce et al., 2018).

As EROs, que são subprodutos do metabolismo celular, estão normalmente envolvidas em processos de sinalização celular e homeostase redox. No entanto, em situações de estresse crônico, comuns em indivíduos com transtornos de ansiedade, a produção de EROs pode aumentar significativamente, levando a danos em lipídios, proteínas e DNA (Bouayed et al., 2009). Em um recente estudo, Cui e colaboradores (2024) encontraram níveis elevados de MDA, peróxidos lipídicos (LPO), e cortisol, assim como redução na atividade das enzimas antioxidantes SOD, GPx e CAT, enzimas responsáveis pela neutralização de EROs. Outro estudo encontrou níveis reduzidos das vitaminas A, C e E (Gautam et al., 2012). Este ambiente pró-oxidativo no cérebro tem sido relacionado à disfunção de redes neuronais, particularmente nas regiões límbicas, que regulam respostas emocionais (Salim, 2014). A redução na capacidade antioxidante exacerba os efeitos nocivos do estresse oxidativo, contribuindo para a disfunção cerebral e agravando os sintomas ansiosos.

O estresse oxidativo também pode induzir inflamação crônica de baixo grau, um fator também implicado na ansiedade. EROs excessivas ativam vias pró-inflamatórias, que resultam na produção de citocinas como a IL-6 e o TN-

F- α , que estão elevadas em pessoas com ansiedade (Hou et al., 2017). Essas citocinas inflamatórias, por sua vez, podem aumentar ainda mais a produção de EROs, criando um ciclo vicioso que perpetua o estresse oxidativo e a disfunção emocional.

Dado o papel central do estresse oxidativo na ansiedade, estratégias terapêuticas que aumentem as defesas antioxidantes podem ter benefícios significativos (Wang et al., 2023). Estudos sugerem que o uso de antioxidantes, como a N-acetilcisteína (NAC) e a suplementação com vitaminas antioxidantes, como as vitaminas A, C e E, pode reduzir os sintomas de ansiedade ao aumentar a capacidade do organismo de neutralizar EROs (Gautam et al., 2012; Salim, 2016). Nesse contexto, o exercício físico parece ter grande potencial de atuar como um agente terapêutico na ansiedade.

Efeitos gerais do Exercício Físico sobre a Ansiedade

O exercício físico, tanto aeróbico quanto de força, tem sido amplamente reconhecido como uma estratégia eficaz para o manejo da ansiedade. A prática regular de exercícios físicos não apenas melhora a saúde física, mas também traz benefícios substanciais para a saúde mental, particularmente no alívio dos sintomas de ansiedade. Estudos demonstram que indivíduos que se envolvem em exercícios físicos experimentam reduções significativas nos níveis de ansiedade em comparação com aqueles que são sedentários (Anderson and Shivakumar, 2013).

O envolvimento regular em atividades aeróbicas aumenta a produção de neurotransmissores, como serotonina e dopamina, que estão diretamente ligados à regulação do humor (Carek et al., 2011). Além disso, o exercício aeróbico reduz a concentração de cortisol, um hormônio relacionado ao estresse, que está elevado em indivíduos ansiosos (Wipfli et al., 2008). Esse tipo de exercício também aumenta a liberação de endorfinas, que promovem a sensação de bem-estar (Boecker et al., 2008).

Os exercícios de força, como musculação, também têm efeitos benéficos sobre a ansiedade. Estudos mostram que o treinamento de força pode levar a reduções significativas na ansiedade, além de melhorar a autoestima e a sensação de controle pessoal (Gordon et al., 2018). Esses benefícios podem estar relacionados tanto às adaptações fisiológicas, como o aumento da força muscular, quanto às adaptações psicológicas, como o aumento da percepção de autossuficiência.

Efeitos do Exercício Físico sobre Parâmetros de Estresse Oxidativo e Defesas Antioxidantes na Ansiedade

Pesquisas apontam que o estado pró-oxidante na ansiedade pode afetar sistemas neuroquímicos importantes, como o sistema monoaminérgico e a sinalização GABAérgica, influenciando diretamente os estados emocionais e comportamentais dos indivíduos (Hovatta et al., 2005). Portanto, a modulação do estresse oxidativo por meio de intervenções que aumentem as defesas antioxidantes, como o treinamento físico, tem sido considerada uma abordagem promissora para o tratamento da ansiedade. De fato, não restam dúvidas dos benefícios do exercício físico – aeróbico e de força – nos transtornos de ansiedade, contudo, até o momento, não existem artigos científicos explorando a relação de causalidade entre os efeitos terapêuticos do exercício físico na ansiedade e seu efeito sobre parâmetros de estresse oxidativo e/ou defesas antioxidantes.

Transtorno Bipolar

O transtorno bipolar (TB) é um distúrbio psiquiátrico caracterizado por oscilações extremas de humor, variando entre episódios de mania e depressão. Estudos recentes indicam que a prevalência global do TB é de aproximadamente 1-2% da população, afetando igualmente homens e mulheres (Grande et al., 2016). A etiologia do transtorno é multifatorial, envolvendo fatores genéticos, neuroquímicos e ambientais. Evidências sugerem que desequilíbrios nos

neurotransmissores, como a serotonina e a dopamina, desempenham um papel crucial na patogênese do transtorno (Berk et al., 2014).

Os episódios maníacos são caracterizados por euforia, hiperatividade e impulsividade, enquanto os episódios depressivos envolvem tristeza profunda, perda de interesse e energia reduzida (DSM-V, 2013). O diagnóstico é clínico, baseado nos critérios do DSM-5, e o tratamento inclui estabilizadores de humor, antipsicóticos e psicoterapia (Geddes and Miklowitz, 2013). A identificação precoce e o manejo adequado são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e reduzir o risco de comorbidades, como abuso de substâncias e suicídio (Vieta et al., 2018).

Envolvimento da produção de EROs, estresse oxidativo e defesas antioxidantes no Transtorno Bipolar

Nos últimos anos, tem-se aprofundado a investigação sobre os mecanismos biológicos subjacentes a esse transtorno, com destaque para o papel das EROs, estresse oxidativo e defesas antioxidantes em sua fisiopatologia (Berk et al., 2014). Evidências sugerem que pacientes com TB apresentam níveis aumentados de marcadores de estresse oxidativo, como MDA, e redução de antioxidantes endógenos, como a GSH (Andreazza et al., 2007). Esse desequilíbrio pode contribuir para alterações na plasticidade neuronal e na neurotransmissão, influenciando os sintomas clínicos do transtorno (Kudryavtseva et al., 2016).

A disfunção mitocondrial é outro aspecto relevante, uma vez que as mitocôndrias são as principais fontes de EROs na célula (Kato, 2017). Alterações na função mitocondrial em pacientes com TB podem levar ao aumento da produção de EROs e ao subsequente estresse oxidativo, agravando a neurodegeneração associada a essa disfunção (Stork and Renshaw, 2005).

A inflamação também está intimamente ligada ao estresse oxidativo no TB. Citocinas pró-inflamatórias podem induzir a produção de EROs, enquanto o estresse oxidativo pode ativar vias inflamatórias, criando um ciclo vicioso que perpetua o dano neuronal (De Lima Rosa et al., 2022). Portanto, aborda-

gens terapêuticas que visam tanto o estresse oxidativo quanto a inflamação, podem ser particularmente eficazes. De fato, a NAC, um precursor da GSH, demonstrou benefícios como adjuvante no tratamento do TB, melhorando sintomas depressivos e funcionais (Berk et al., 2008). Além disso, estabilizadores de humor tradicionais, como o lítio e o ácido valpróico, apresentam propriedades antioxidantes que podem contribuir para sua eficácia terapêutica (Yao et al., 2012).

A compreensão do papel das EROs, estresse oxidativo e defesas antioxidantes no TB oferece insights valiosos para o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento. Terapias antioxidantes e moduladoras da função mitocondrial representam áreas promissoras de pesquisa, com potencial para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes (Sigitova et al., 2017). Nesse contexto, o exercício físico parece ter grande potencial terapêutico no TB, considerando seus efeitos benéficos sobre a produção de EROs e defesas antioxidantes.

Efeitos gerais do Exercício Físico sobre o Transtorno Bipolar

Nos últimos anos, o exercício físico (aeróbico e de força) tem sido cada vez mais estudado como uma intervenção complementar no manejo do TB, mostrando efeitos promissores na estabilização do humor e na saúde geral de pacientes com essa condição (Melo et al., 2016).

Um estudo conduzido por Thomson et al. (2015) demonstrou que a prática regular de exercícios aeróbicos está associada a uma redução significativa nos sintomas depressivos em pacientes com TB. Os autores sugerem que esses efeitos podem ser mediados pela liberação de endorfinas e pela redução dos níveis de cortisol, um hormônio relacionado ao estresse. Além disso, o exercício aeróbico melhora a qualidade do sono e a função cognitiva, fatores cruciais para a estabilidade do humor em indivíduos com TB (Thomson et al., 2015).

No contexto dos exercícios de força, como musculação, os benefícios estão relacionados tanto ao bem-estar físico quanto psicológico. Estudos apontam que esse tipo de exercício melhora a autoestima e a autopercepção corporal, fatores importantes para a qualidade de vida de indivíduos com TB (Hamada et al., 2023). Além disso, o fortalecimento muscular está relacionado à redução de comorbidades associadas ao TB, como a síndrome metabólica, uma condição frequentemente agravada pelo uso de medicamentos estabilizadores de humor (Vancampfort et al., 2013). Entretanto, os estudos mais recentes têm demonstrado efeitos benéficos dessa modalidade de exercício apenas nos sintomas depressivos do TB, sem efeito sobre a mania (Hamada et al., 2023; Lafer et al., 2023).

No entanto, a adesão regular ao exercício físico por pacientes com TB ainda apresenta desafios (Melo et al., 2016). Nesse sentido, é possível que intervenções personalizadas e supervisionadas, que levem em consideração o estado emocional do paciente, melhorem a adesão aos protocolos de treinamento. Dessa forma, o exercício físico, tanto aeróbico quanto de força, tem mostrado benefícios potenciais no tratamento do TB, contribuindo para a melhora do humor, da saúde física e da qualidade de vida. A inclusão dessas atividades em programas de tratamento, com supervisão adequada, pode representar uma estratégia eficaz no manejo dessa condição complexa.

Efeitos do Exercício Físico sobre Parâmetros de Estresse Oxidativo e Defesas Antioxidantes no transtorno bipolar

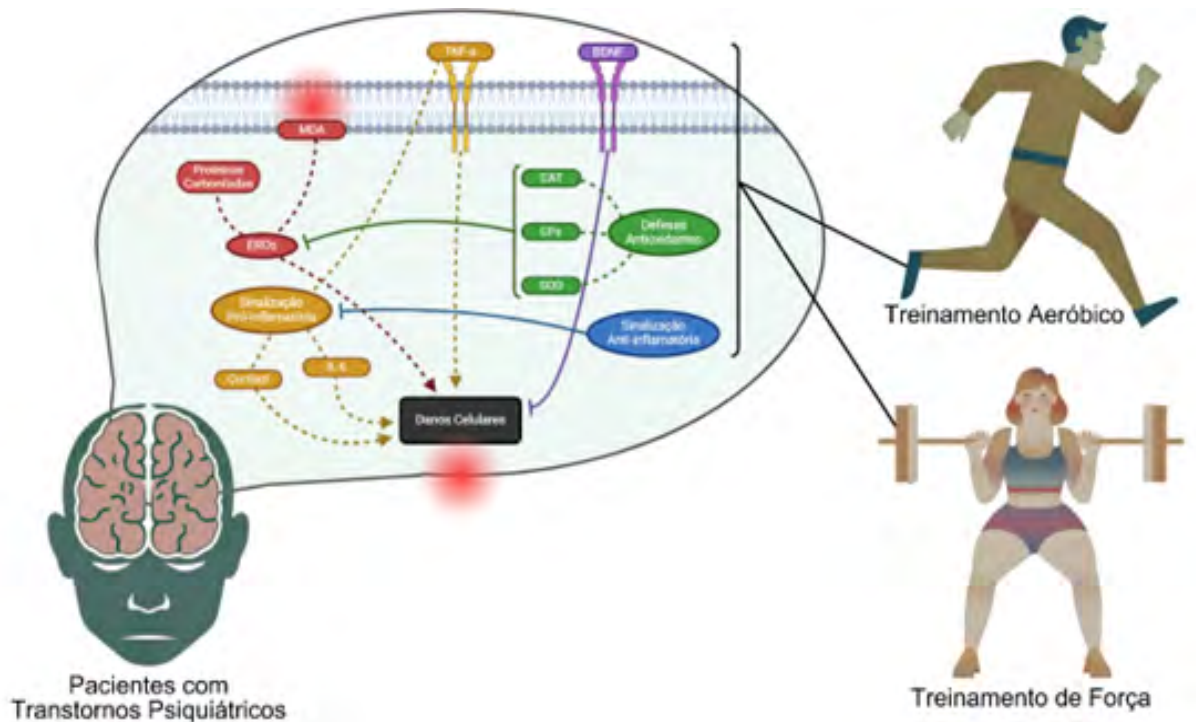
Diversos estudos apontam que o exercício físico pode ser uma intervenção eficaz no controle do estresse oxidativo e na melhora das defesas antioxidantes, beneficiando tanto a população geral quanto indivíduos com transtornos psiquiátricos, incluindo aqueles com TB. De acordo com Zhao e colaboradores (2023), o exercício aeróbico promove uma redução significativa nos níveis de MDA, ao mesmo tempo em que aumenta a atividade de enzimas antioxidantes

como a SOD e a GPx. Esse aumento das defesas antioxidantes é crucial, uma vez que protege as células cerebrais contra o dano oxidativo, o que pode estabilizar os sintomas do TB.

O impacto do exercício físico no TB também está relacionado à melhoria da função mitocondrial. Pacientes com TB frequentemente apresentam disfunção mitocondrial, que está diretamente ligada ao estresse oxidativo (Callaly et al., 2015). Exercícios físicos regulares têm o potencial de melhorar a biogênese mitocondrial e a eficiência energética, contribuindo para uma redução da produção excessiva de EROs e, conseqüentemente, para uma estabilização dos sintomas do TB (Vancampfort et al., 2017).

Portanto, tanto o exercício aeróbico quanto o treinamento de força se mostram eficazes na modulação dos parâmetros de estresse oxidativo e na promoção de defesas antioxidantes, o que pode ser crucial no tratamento de pacientes com TB. Essa intervenção não apenas melhora a saúde física, mas também oferece benefícios significativos para a estabilização do humor e a prevenção da progressão neurodegenerativa. Contudo, poucos estudos exploram a relação causal entre o aumento na produção de EROs no TB e o potencial efeito antioxidante do exercício físico.

Figura 1 – Impacto do treinamento aeróbico e de força em pacientes com transtornos psiquiátricos



O exercício influencia as vias de sinalização pró e anti-inflamatórias, modulando fatores como o TNF- α , IL-6, EROs e cortisol, envolvidos nos transtornos psiquiátricos e que podem gerar danos celulares. O exercício também estimula defesas antioxidantes (CAT, GPx, SOD) e o BDNF, contribuindo para a redução do estresse oxidativo e inflamação, promovendo, assim, efeitos benéficos à saúde cerebral desses pacientes.

Referências

Aguiar Jr., A.S., Pinho, R.A., 2007. Efeitos do exercício físico sobre o estado redox cerebral. *Rev. Bras. Med. Esporte* 13, 355–360. <https://doi.org/10.1590/S1517-86922007000500014>

American Psychiatric, A., 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. ed. American Psychiatric Association.

Anderson, E., Shivakumar, G., 2013. Effects of exercise and physical activity on anxiety. *Front Psychiatry* 4, 27. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00027>

Andreazza, A.C., Frey, B.N., Erdtmann, B., Salvador, M., Rombaldi, F., Santin, A., Goncalves, C.A., Kapczinski, F., 2007. DNA damage in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 153, 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.03.025>

Arch, J.J., Craske, M.G., 2008. Acceptance and commitment therapy and cognitive behavioral therapy for anxiety disorders: Different treatments, similar mechanisms? *Clin. Psychol. Sci. Pract.* 15, 263–279. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2850.2008.00137.x>

Bandelow, B., Michaelis, S., Wedekind, D., 2017. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 19, 93–107. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow>

Berk, M., Copolov, D., Dean, O., Lu, K., Jeavons, S., Schapkaitz, I., Anderson-Hunt, M., Judd, F., Katz, F., Katz, P., Ording-Jespersen, S., Little, J., Conus, P., Cuenod, M., Do, K.Q., Bush, A.I., 2008. N-Acetyl Cysteine as a Glutathione Precursor for Schizophrenia—A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Biol. Psychiatry* 64, 361–368. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.004>

Berk, M., Dean, O.M., Cotton, S.M., Jeavons, S., Tanious, M., Kohlmann, K., Hewitt, K., Moss, K., Allwang, C., Schapkaitz, I., Robbins, J., Cobb, H., Ng, F., Dodd, S., Bush, A.I., Malhi, G.S., 2014. The efficacy of adjunctive N-acetylcysteine in major depressive disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 75, 628–36. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08454>

Boecker, H., Sprenger, T., Spilker, M.E., Henriksen, G., Koppenhoefer, M., Wagner, K.J., Valet, M., Berthele, A., Tolle, T.R., 2008. The Runner's High: Opioidergic Mechanisms in the Human Brain. *Cereb. Cortex* 18, 2523–2531. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn013>

Bouayed, J., Rammal, H., Soulimani, R., 2009. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2, 63–7. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.2.7944>

Bukunmi Ogunro, O., Elizabeth Fakayode, A., El-Saber Batiha, G., 2023. Involvement of Antioxidant in the Prevention of Cellular Damage, in: Sabuncuoğlu, S., Yalcinkaya, A. (Eds.), *Biochemistry*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.108732>

Callaly, E., Walder, K., Morris, G., Maes, M., Debnath, M., Berk, M., 2015. Mitochondrial Dysfunction in the Pathophysiology of Bipolar Disorder: Effects of Pharmacotherapy. *Mini-Rev. Med. Chem.* 15, 355–365. <https://doi.org/10.2174/1389557515666150324122026>

Carek, P.J., Laibstain, S.E., Carek, S.M., 2011. Exercise for the treatment of depression and anxiety. *Int. J. Psychiatry Med.* 41, 15–28. <https://doi.org/10.2190/PM.41.1.c>

Craske, M.G., Stein, M.B., Eley, T.C., Milad, M.R., Holmes, A., Rapee, R.M., Wittchen, H.U., 2017. Anxiety disorders. *Nat. Rev. Dis. Primer* 3, 17024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.24>

Cui, L., Lu, J., Shen, Z., Zhu, J., Chen, H., Yang, S., Wang, S., Shen, X., 2024. Oxidative stress markers predict treatment outcomes in patients with generalized anxiety disorder treated with selective serotonin reuptake inhibitors. <https://doi.org/10.1101/2024.09.07.24313247>

Da Silva, L.A., Tortelli, L., Motta, J., Menguer, L., Mariano, S., Tasca, G., De Bem Silveira, G., Pinho, R.A., Silveira, P.C.L., 2019. Effects of aquatic exercise on mental health, functional autonomy and oxidative stress in depressed elderly individuals: A randomized clinical trial. *Clinics* 74, e322. <https://doi.org/10.6061/clinics/2019/e322>

De Lima Rosa, G., Guzzo, E.F.M., Nunes, S.E.B., Padilha, R.B., Domingues, A.M., Barbosa, B.B., Siqueira, I.R., Coitinho, A.S., 2022. Aerobic exercise, alone or combined with an anti-inflammatory drug, reduces the severity of epileptic seizures and levels of central pro-inflammatory cytokines in an animal model of epileptic seizures. *Epilepsy Res.* 186, 107018. <https://doi.org/10.1016/j.eplespyres.2022.107018>

Ding, J., Zhang, Y., 2022. Associations of Dietary Vitamin C and E Intake With Depression. A Meta-Analysis of Observational Studies. *Front. Nutr.* 9, 857823. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.857823>

Fedoce, A.D.G., Ferreira, F., Bota, R.G., Bonet-Costa, V., Sun, P.Y., Davies, K.J.A., 2018. The role of oxidative stress in anxiety disorder: cause or consequence? *Free Radic. Res.* 52, 737–750. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1475733>

Gautam, Medhavi, Agrawal, M., Gautam, Manaswi, Sharma, P., Gautam, A., Gautam, S., 2012. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian J. Psychiatry* 54, 244. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.102424>

Geddes, J.R., Miklowitz, D.J., 2013. Treatment of bipolar disorder. *The Lancet* 381, 1672–1682. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0)

Gomez-Cabrera, M.-C., Domenech, E., Viña, J., 2008. Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic. Biol. Med.* 44, 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.001>

Gordon, B.R., McDowell, C.P., Hallgren, M., Meyer, J.D., Lyons, M., Herring, M.P., 2018. Association of Efficacy of Resistance Exercise Training With Depressive Symptoms: Meta-analysis and Meta-regression Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry* 75, 566–576. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0572>

Grande, I., Berk, M., Birmaher, B., Vieta, E., 2016. Bipolar disorder. *The Lancet* 387, 1561–1572. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00241-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00241-X)

Guimarães, M.E.A., Derhon, V., Signori, L.U., Seiffer, B.A., Wolf, S., Schuch, F.B., 2024. Acute and chronic effects of physical exercise in inflammatory biomarkers in people with depression: A systematic review with meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 179, 26–32. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.08.025>

Hamada, F., Hori, H., Iida, H., Yokoyama, H., Sugawara, H., Hatanaka, A., Gotoh, L., Ogata, M., Kumagai, H., Yano, R., Tomiyama, Y., Yoshida, T., Yamaguchi, Y., Asada, R., Masuda, M., Okamoto, Y., Kawasaki, H., 2023. Effects of Exercise on Functional Recovery in Patients with Bipolar Depression: A Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Metabolites* 13, 981. <https://doi.org/10.3390/metabo13090981>

Hou, R., Garner, M., Holmes, C., Osmond, C., Teeling, J., Lau, L., Baldwin, D.S., 2017. Peripheral inflammatory cytokines and immune balance in Generalised Anxiety Disorder: Case-controlled study. *Brain. Behav. Immun.* 62, 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.01.021>

Hovatta, I., Tennant, R.S., Helton, R., Marr, R.A., Singer, O., Redwine, J.M., Ellison, J.A., Schadt, E.E., Verma, I.M., Lockhart, D.J., Barlow, C., 2005. Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature* 438, 662–6. <https://doi.org/10.1038/nature04250>

Jimenez-Fernandez, S., Gurpegui, M., Diaz-Atienza, F., Perez-Costillas, L., Gerstenberg, M., Correll, C.U., 2015. Oxidative stress and antioxidant parameters in patients with major depressive disorder compared to healthy controls before and after antidepressant treatment: results from a meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 76, 1658–67. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09179>

Josefsson, T., Lindwall, M., Archer, T., 2014. Physical exercise intervention in depressive disorders: meta-analysis and systematic review. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 24, 259–72. <https://doi.org/10.1111/sms.12050>

Kato, T., 2017. Neurobiological basis of bipolar disorder: Mitochondrial dysfunction hypothesis and beyond. *Schizophr. Res.* 187, 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.037>

Kudryavtseva, A.V., Krasnov, G.S., Dmitriev, A.A., Alekseev, B.Y., Kardymon, O.L., Sadritdinova, A.F., Fedorova, M.S., Pokrovsky, A.V., Melnikova, N.V., Kaprin, A.D., Moskalev, A.A., Snezhkina, A.V., 2016. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget* 7, 44879–44905. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9821>

Lafer, B., Duarte, C.C., Greve, J.M.D., Dos Santos Silva, P.R., De Almeida, K.M., Belizario, G.O., Neves, L.M., 2023. Structured physical exercise for bipolar depression: an open-label, proof-of concept study. *Int. J. Bipolar Disord.* 11, 14. <https://doi.org/10.1186/s40345-023-00294-8>

Leonard, B., Maes, M., 2012. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 764–85. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.005>

Li, Z., Ruan, M., Chen, J., Fang, Y., 2021. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. *Neurosci. Bull.* 37, 863–880. <https://doi.org/10.1007/s12264-021-00638-3>

Lindqvist, D., Dhabhar, F.S., James, S.J., Hough, C.M., Jain, F.A., Bersani, F.S., Reus, V.I., Verhoeven, J.E., Epel, E.S., Mahan, L., Rosser, R., Wolkowitz, O.M., Mellon, S.H., 2017. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. *Psychoneuroendocrinology* 76, 197–205. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.031>

Maes, M., Galecki, P., Chang, Y.S., Berk, M., 2011. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 676–92. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>

Maes, M., Landucci Bonifacio, K., Morelli, N.R., Vargas, H.O., Barbosa, D.S., Carvalho, A.F., Nunes, S.O.V., 2019. Major Differences in Neurooxidative and Neuronitrosative Stress Pathways Between Major Depressive Disorder and Types I and II Bipolar Disorder. *Mol Neurobiol* 56, 141–156. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1051-7>

Melo, M.C.A., Daher, E.D.F., Albuquerque, S.G.C., De Bruin, V.M.S., 2016. Exercise in bipolar patients: A systematic review. *J. Affect. Disord.* 198, 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.004>

Monteiro-Junior, R.S., Cevada, T., Oliveira, B.R., Lattari, E., Portugal, E.M., Carvalho, A., Deslandes, A.C., 2015. We need to move more: Neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease. *Med. Hypotheses* 85, 537–41. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.07.011>

Ng, F., Berk, M., Dean, O., Bush, A.I., 2008. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 11, 851–76. <https://doi.org/10.1017/S1461145707008401>

Pedersen, B.K., Saltin, B., 2015. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 25, 1–72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>

Powers, S.K., Jackson, M.J., 2008. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol. Rev.* 88, 1243–76. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2007>

Radak, Z., Chung, H.Y., Koltai, E., Taylor, A.W., Goto, S., 2008. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res. Rev.* 7, 34–42. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2007.04.004>

Radak, Z., Ishihara, K., Tekus, E., Varga, C., Posa, A., Balogh, L., Boldogh, I., Koltai, E., 2017. Exercise, oxidants, and antioxidants change the shape of the bell-shaped hormesis curve. *Redox Biol.* 12, 285–290. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.02.015>

Remes, O., Mendes, J.F., Templeton, P., 2021. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci.* 11, 1633. <https://doi.org/10.3390/brainsci11121633>

Salim, S., 2017. Oxidative Stress and the Central Nervous System. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 360, 201–205. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237503>

Salim, S., 2016. Oxidative stress: a potential link between emotional well-being and immune response. *Curr. Opin. Pharmacol.* 29, 70–6. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.06.006>

Salim, S., 2014. Oxidative stress and psychological disorders. *Curr. Neuropharmacol.* 12, 140–7. <https://doi.org/10.2174/1570159X11666131120230309>

Schuch, F.B., Vancampfort, D., Rosenbaum, S., Richards, J., Ward, P.B., Stubbs, B., 2016. Exercise improves physical and psychological quality of life in people with depression: A meta-analysis including the evaluation of control group response. *Psychiatry Res.* 241, 47–54. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.054>

Schuch, F.B., Vasconcelos-Moreno, M.P., Borowsky, C., Zimmermann, A.B., Wollenhaupt-Aguiar, B., Ferrari, P., Fleck, M.P.A., 2014. The effects of exercise on oxidative stress (TBARS) and BDNF in severely depressed inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* [s.l.], v. 264, n. 8, p. 605-613. <http://doi.org/10.1007/s00406-014-0489-5>.

Sigitova, E., Fišar, Z., Hroudová, J., Cikánková, T., Raboch, J., 2017. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 71, 77–103. <https://doi.org/10.1111/pcn.12476>

Singh, N.A., Stavrinou, T.M., Scarbek, Y., Galambos, G., Liber, C., Fiatarone Singh, M.A., 2005. A randomized controlled trial of high versus low intensity weight training versus general practitioner care for clinical depression in older adults. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 60, 768–76. <https://doi.org/10.1093/gerona/60.6.768>

Stork, C., Renshaw, P.F., 2005. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence from magnetic resonance spectroscopy research. *Mol. Psychiatry* 10, 900–919. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001711>

Stubbs, B., Koyanagi, A., Hallgren, M., Firth, J., Richards, J., Schuch, F., Rosenbaum, S., Mugisha, J., Veronese, N., Lahti, J., Vancampfort, D., 2017. Physical activity and anxiety: A perspective from the World Health Survey. *J. Affect. Disord.* 208, 545–552. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.028>

Tafet, G.E., Nemeroff, C.B., 2020. Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders: The Role of the HPA Axis. *Front. Psychiatry* 11, 443. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00443>

Thomson, D., Turner, A., Lauder, S., Gigler, M.E., Berk, L., Singh, A.B., Pasco, J.A., Berk, M., Sylvia, L., 2015. A brief review of exercise, bipolar disorder, and mechanistic pathways. *Front. Psychol.* 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00147>

Tuura, R.O., Buchmann, A., Ritter, C., Hase, A., Haynes, M., Noeske, R., Hasler, G., 2023. Prefrontal Glutathione Levels in Major Depressive Disorder Are Linked to a Lack of Positive Affect. *Brain Sci.* 13, 1475. <https://doi.org/10.3390/brainsci13101475>

Vancampfort, D., Firth, J., Schuch, F.B., Rosenbaum, S., Mugisha, J., Hallgren, M., Probst, M., Ward, P.B., Gaughran, F., De Hert, M., Carvalho, A.F., Stubbs, B., 2017. Sedentary behavior and physical activity levels in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a global systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 16, 308–315. <https://doi.org/10.1002/wps.20458>

Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C.U., Mitchell, A.J., De Herdt, A., Sienaert, P., Probst, M., De Hert, M., 2013. Metabolic Syndrome and Metabolic Abnormalities in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis of Prevalence Rates and Moderators. *Am. J. Psychiatry* 170, 265–274. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050620>

Vavakova, M., Durackova, Z., Trebaticka, J., 2015. Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015, 898393. <https://doi.org/10.1155/2015/898393>

Vellekkatt, F., Menon, V., 2019. Efficacy of vitamin D supplementation in major depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Postgrad Med* 65, 74–80. https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_571_17

Vieta, E., Berk, M., Schulze, T.G., Carvalho, A.F., Suppes, T., Calabrese, J.R., Gao, K., Miskowiak, K.W., Grande, I., 2018. Bipolar disorders. *Nat. Rev. Dis. Primer* 4, 18008. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>

Wang, H., Jin, M., Xie, M., Yang, Y., Xue, F., Li, W., Zhang, M., Li, Z., Li, X., Jia, N., Liu, Y., Cui, X., Hu, G., Dong, L., Wang, G., Yu, Q., 2023. Protective role of antioxidant supplementation for depression and anxiety: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Affect. Disord.* 323, 264–279. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.11.072>

Wipfli, B.M., Rethorst, C.D., Landers, D.M., 2008. The anxiolytic effects of exercise: a meta-analysis of randomized trials and dose-response analysis. *J Sport Exerc Psychol* 30, 392–410. <https://doi.org/10.1123/jsep.30.4.392>

Xie, Y., Wu, Z., Sun, L., Zhou, L., Wang, G., Xiao, L., Wang, H., 2021. The Effects and Mechanisms of Exercise on the Treatment of Depression. *Front. Psychiatry* 12, 705559. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.705559>

Yao, J.K., Condray, R., Dougherty, G.G., Keshavan, M.S., Montrose, D.M., Matson, W.R., McEvoy, J., Kaddurah-Daouk, R., Reddy, R.D., 2012. Associations between Purine Metabolites and Clinical Symptoms in Schizophrenia. *PLoS ONE* 7, e42165. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042165>

Zhao, M., Xiao, M., Tan, Q., Lyu, J., Lu, F., 2023. The effect of aerobic exercise on oxidative stress in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Ren. Fail.* 45, 2252093. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2252093>

CAPÍTULO 6

EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO E A MODULAÇÃO DE PARÂMETROS RELACIONADOS AO ESTRESSE OXIDATIVO NA OBESIDADE

Leonardo Magno Rambo

Adson de Souza Pereira

Jozyê Milena da Silva Guerra

Luan Machado Maidana

Doi: 10.48209/978-65-5417-369-5

Introdução

A obesidade é uma condição crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, resultando em impactos negativos significativos na saúde, como diabetes tipo 2, hipertensão e doenças cardiovasculares (MAYORAL et al., 2020). Fatores como predisposição genética, hábitos alimentares inadequados e sedentarismo contribuem para o desenvolvimento da obesidade. O exercício físico é amplamente recomendado para a prevenção e tratamento da obesidade. A prática regular de exercícios físicos ajuda na redução do peso corporal, melhora a composição corporal, aumenta a massa magra e reduz a massa gorda. Na obesidade, ocorre um aumento na secreção de citocinas pró-inflamatórias devido ao excesso de tecido adiposo, e isso favorece o aumento na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (KORDA et al., 2008). Durante o exercício físico, a demanda por oxigênio aumenta, o que também acarreta o aumento na produção de EROs. Embora o aumento de EROs pos-

sa causar danos celulares, ele também pode atuar como um sinalizador para a adaptação celular, promovendo a biogênese mitocondrial e a expressão de enzimas antioxidantes (GAO et al., 2022). Portanto, o exercício físico deve ser encorajado como uma estratégia eficaz para a prevenção e tratamento da obesidade, considerando-se as suas múltiplas vantagens para a saúde geral.

Obesidade

O sobrepeso ou obesidade pode ser caracterizado, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2024), por um acúmulo excessivo ou anormal de gordura que apresenta risco a saúde. Esse acúmulo de gordura pode ser avaliado com base no índice de massa corporal (IMC), que pode ser calculado a partir do peso corporal (Kg) dividido pelo quadrado da altura (m). A OMS considera com sobrepeso pessoas com IMC acima de 25 Kg/m², obesidade leve (grau 1) IMC maior ou igual a 35 Kg/m² e obesidade grave (grau 3) pessoas com IMC maior ou igual a 40 Kg/m².

A obesidade é uma doença crônica que atualmente atinge proporções epidêmicas entre adultos, adolescentes e crianças, diretamente associada a diversas comorbidades, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares (MAYORAL et al., 2020). Além disso, altos índices de mortalidade estão associados com o grau de obesidade do paciente, ou seja, quanto mais alto o IMC maiores os riscos para mortalidade associada à obesidade (MCTIGUE et al., 2006; POOBALAN et al., 2007). Outra relação importante a ser analisada, principalmente em pacientes com IMC acima de 25 Kg/m² (sobrepeso), é a razão cintura-quadril, uma vez que a adiposidade abdominal pode ser mascarada quando considerado apenas o IMC como referência, e bem como o IMC, quanto maior essa razão, maiores são os riscos de mortalidade (PADWAL et al., 2016).

Bases Biológicas do Estresse Oxidativo na Obesidade

A obesidade, caracterizada por um acúmulo excessivo de tecido adiposo, surge quando o consumo de calorias na dieta excede o gasto energético. O excesso de nutrientes (glicose e ácidos graxos) é convertido em triacilgliceróis (TAGs) e armazenado nos adipócitos (HENRY et al., 2012). Esse processo cria um ambiente pró-inflamatório e pró-oxidante devido a uma combinação de fatores que incluem a disfunção do tecido adiposo, a resistência à insulina, e a ativação do sistema imune inato (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011). Uma descoberta fundamental na pesquisa sobre obesidade foi o reconhecimento do tecido adiposo como um órgão endócrino, responsável por funções metabólicas essenciais (KERSHAW; FLIER, 2004). Além de adipócitos, ele contém pré-adipócitos, células imunológicas e endoteliais, que desempenham papéis importantes tanto em condições normais quanto patológicas (POGODZIŃSKI et al., 2022). Os adipócitos, que formam a maior parte da massa do tecido adiposo, possuem uma única gotícula lipídica, ocupando cerca de 85% do citoplasma e são capazes de armazenar grandes quantidades de TAGs, resultando na hipertrofia e hiperplasia dessas células (WRONSKA; KMIEC, 2012).

Essa expansão do tecido adiposo tem forte ligação com o aumento do estresse oxidativo, resultante de processos metabólicos alterados, como a disfunção mitocondrial (DE MELLO et al., 2018). As mitocôndrias são organelas responsáveis pela produção de ATP através da fosforilação oxidativa, e produzem radicais livres durante esse processo, mesmo em condições fisiológicas. Durante o funcionamento da cadeia transportadora de elétrons nas mitocôndrias, os elétrons carregados por NADH e FADH₂ percorrem uma série de complexos proteicos, sendo o gás oxigênio (O₂) o acceptor final desses elétrons, que será reduzido em água (H₂O). No entanto, nem sempre essa redução do O₂ é completa, levando à formação do radical superóxido (O₂•-), que pode gerar outras espécies reativas como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e a hidroxila (OH•) por meio da reação de Fenton (NELSON; COX, 2018, cap. 19). Em ca-

sos de obesidade, a ingestão crônica de carboidratos e ácidos graxos em excesso impõe uma sobrecarga à maquinaria mitocondrial, exacerbando a produção dessas espécies reativas e, conseqüentemente, contribuindo para o aumento do estresse oxidativo (DE MELLO et al., 2018). Além da cadeia transportadora de elétrons, a NADPH oxidase (NOX), que catalisa a produção de $O_2^{\bullet-}$ também desempenha um papel fundamental no estresse oxidativo relacionado à obesidade. A NOX, que está presente em diversas células incluindo adipócitos e células imunes, tem sua atividade aumentada em indivíduos obesos, em parte devido ao aumento na secreção do hormônio leptina pelos adipócitos (FORTUÑO et al., 2010).

Além dos mecanismos mencionados, a obesidade também altera os níveis de antioxidantes endógenos, resultando em uma diminuição significativa na atividade de enzimas antioxidantes. Estudos mostram que a atividade da superóxido dismutase (SOD), da glutathiona peroxidase (GPx) e catalase (CAT) é consideravelmente menor em indivíduos com obesidade generalizada ou abdominal em comparação com pessoas saudáveis, o que pode contribuir para o desenvolvimento de problemas de saúde relacionados à obesidade (AMIRKHIZI et al., 2014; OLUSI, 2002; OZATA et al., 2002). Essa diminuição da atividade antioxidante pode ser explicada, em parte, pelo próprio aumento de espécies reativas. Essas moléculas em excesso não só causam danos celulares, mas também inibem a atividade de enzimas antioxidantes, como a CAT e a GPx (BLUM; FRIDOVICH, 1985; KONO; FRIDOVICH, 1982). Além disso, a SOD mitocondrial (SOD2) pode ter sua atividade comprometida, levando a enzima a se tornar pró-oxidante (GANINI et al., 2018). Estudos anteriores também ligaram o coativador PGC-1 α , um importante regulador da biogênese mitocondrial, à obesidade. A expressão de genes de PGC-1 α é regulada negativamente em indivíduos obesos, quando comparados com pessoas magras (HEINONEN et al., 2017; SEMPLE et al., 2004). A redução da biogênese mitocondrial resulta em uma menor eficiência na oxidação de ácidos graxos e glicose. A redução da eficiência mitocondrial leva à uma produção excessiva de EROs, agravando o estresse oxidativo.

Os adipócitos, além de armazenar TAGs, secretam proteínas chamadas adipocinas, que desempenham papéis essenciais na regulação do metabolismo e na homeostase, influenciando processos como apetite, sensibilidade à insulina e inflamação (ALVAREZ-LLAMAS et al., 2007; BLÜHER; MANTZOROS, 2015). Todavia, à medida que um adipócito hipertrofia além de sua capacidade fisiológica de sustentação, a célula se torna disfuncional e a produção de adipocinas é alterada, resultando em um aumento da secreção de citocinas inflamatórias, como TNF- α e IL-6, enquanto a secreção de adipocinas reguladoras, como a adiponectina, é reduzida (ARITA et al., 1999; KERN et al., 2001). A hipertrofia celular compromete a distribuição de oxigênio, causando hipóxia e, eventualmente, necrose dos adipócitos. A morte celular desencadeia a ativação de macrófagos, um dos principais eventos que contribuem para o agravamento do estado pró-inflamatório característico da obesidade. Esses macrófagos são atraídos para as células necróticas e se acumulam ao redor delas, formando estruturas conhecidas como “crown-like structures” (estruturas em forma de coroa) (MURANO et al., 2008). Essas formações são um gatilho para a inflamação crônica de baixo grau presente na obesidade, liberando grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6 através da ativação da via do fator nuclear kappa B (NF- κ B) (HOTAMISLIGIL, 2017; SAITOH; VAN WIJK; NAKAJIMA, 2021).

O ambiente pró-inflamatório da obesidade está estreitamente relacionado ao aumento do estresse oxidativo. As citocinas secretadas devido ao acúmulo de tecido adiposo estimulam a atividade da NOX, gerando $O_2^{\bullet-}$ que posteriormente é convertido em H_2O_2 (MULLER; MORAWIETZ, 2009). Além disso, a síntese de citocinas pró-inflamatórias intensificam a produção de EROs e ERNs (espécies reativas de nitrogênio) por macrófagos e monócitos (FONSECA-ALANIZ et al., 2007). Esse ciclo é ainda mais complexo, envolvendo a interação entre NF- κ B e o fator nuclear eritroide 2-relacionado a fator 2 (NRF2). O NF- κ B é ativado pelas citocinas pró-inflamatórias e pelas EROs, intensificando a transcrição de genes inflamatórios e criando um “círculo vicioso” que

perpetua o estresse oxidativo (MANNA et al., 1998; SCHRECK; RIEBER; BAEUERLE, 1991). Ao mesmo tempo, a expressão de NRF2, que regula a síntese de enzimas antioxidantes, como SOD E CAT, é reduzida pela ativação contínua do NF- κ B (GAO et al., 2022b). Com a inibição do NRF2, a capacidade antioxidante celular é prejudicada, agravando o dano oxidativo.

Em resumo, a obesidade é uma condição complexa que altera a homeostase metabólica e imunológica, resultando em um ambiente propenso à inflamação e ao estresse oxidativo. A produção excessiva de EROs, combinada com a diminuição da atividade antioxidante, intensifica o dano celular e inflamação. Essa dinâmica não só agrava a obesidade, mas também aumenta o risco de comorbidades associadas, como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares, ressaltando a importância de investigar as implicações do estresse oxidativo na saúde desses indivíduos e as possibilidades de tratamentos, como o exercício físico (LUBRANO et al., 2013).

Impacto do Estresse Oxidativo na Saúde de Indivíduos Obesos

Como já foi abordado nesse capítulo, o acúmulo excessivo de lipídeos nos adipócitos, a partir da sinalização da leptina, uma adipocina secretada pelo tecido adiposo em resposta à hipertrofia dessa célula, aumenta a produção de espécies reativas em razão da hiperativação mitocondrial acompanhada de um perfil pró-inflamatório que amplia a produção desses agentes oxidantes e um comprometimento das defesas antioxidantes já bem estabelecido em indivíduos obesos (KORDA et al., 2008).

Nesse sentido, diversas funções do organismo são prejudicadas em virtude desse estresse, entre elas a sinalização da insulina que contribui para o diabetes tipo 2 e o acúmulo de aglomerados lipídicos nas células endoteliais no desenvolvimento de aterosclerose e outras doenças cardiovasculares (KORDA et al., 2008). Além disso, esse dano oxidativo pode comprometer

também o funcionamento das células do sistema nervoso central, implicando no comprometimento cognitivo, declínio de funções executivas, e em casos mais graves pode ser associado ao surgimento de doenças neurodegenerativas (SINGH-MANOUX et al., 2012).

- Diabetes Mellitus

A obesidade é uma das causas conhecidas para o desenvolvimento da resistência à insulina, associada ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, principalmente na presença de adiposidade central. A exacerbada produção de EROs em pacientes obesos pode desencadear a ativação da proteína JNK (c-jun N-terminal kinase) (HIROSUMI et al., 2002). Essa ativação fosforila o substrato do receptor de insulina (IRS-1) prejudicando a ativação do restante da via para a captação de glicose pelas células a partir dos transportadores de glicose (GLUT).

- Disfunção Endotelial

Outra característica do aumento de EROs é a reação com o óxido nítrico (NO) e a formação de peroxinitrito, altamente reativo, diminuindo a biodisponibilidade do NO para ser utilizado para a vasodilatação, prejudicando a função das células endoteliais (ZHOU; LI; XIA, 2021). Além disso, as EROs estimulam o espessamento da parede arterial e consequentemente o desenvolvimento de aterosclerose a partir da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), formando ox-LDL, que serão ingeridos por macrófagos formando placas ateroscleróticas (ZHANG; XU; LI, 2014). Contribuindo com esse processo, o estresse oxidativo sistêmico causado pela obesidade aumenta a expressão de angiotensina II, que atua na vasoconstrição, e em casos patológicos aumenta a produção de EROs, a partir da superativação da enzima NADPH-oxidase, aumentando o prejuízo na função endotelial (MŁYNARSKA et al., 2024; WANG et al., 2021).

Exercício Físico

Já é bem estabelecido o papel do exercício ou atividade física como uma excelente alternativa para a manutenção da saúde em geral em indivíduos saudáveis, principalmente por seus efeitos positivos nas funções metabólicas e cardiovasculares. Além disso, o exercício tem papel como auxiliar no tratamento de doenças crônicas, aumenta as lipoproteínas de alta densidade (HDL; o colesterol “bom”) e diminui LDL (o colesterol “ruim”), reduz os riscos de hipertensão auxiliando na regulação da pressão sanguínea, auxilia na manutenção da glicemia facilitando a ação da insulina e a captação de glicose e contribui para manter uma composição corporal saudável com baixos níveis de adiposidade.

- Benefícios do exercício físico para o controle do peso

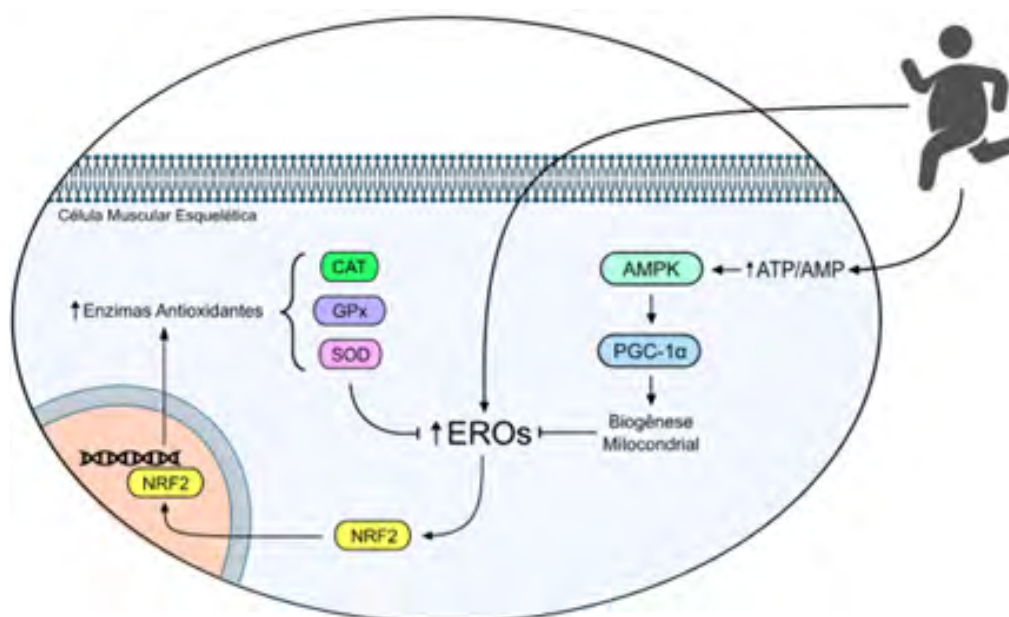
O principal efeito relatado do exercício físico no tratamento da obesidade é a perda de peso, principalmente redução de percentual de gordura corporal, uma vez que, como já foi mencionado, maiores taxas de adiposidade estão relacionadas a maiores riscos de mortalidade e desenvolvimento de morbidades. Porém, além da manutenção da composição corporal, o treinamento físico pode auxiliar na redução e/ou equilíbrio do balanço agentes oxidativos e defesas antioxidantes, reduzindo os danos do estresse oxidativo no organismo.

Papel do Exercício Físico na Manutenção do Estresse Oxidativo no Tratamento da Obesidade

Como já definido nesse capítulo anteriormente, a obesidade (ou sobrepeso) está diretamente relacionada com o aumento na produção de EROs e prejuízo em defesas antioxidantes, promovendo o estresse oxidativo que implica no desenvolvimento de diversas complicações metabólicas. Nesse sentido, o exercício físico, além de auxiliar na redução do peso corporal e adiposidade central, que são fatores chave para a promoção de saúde em indivíduos obesos, pode atenuar esse desbalanço oxidativo (GAO et al., 2022).

Durante a realização de exercício físico, seja aeróbio ou anaeróbico, há um aumento momentâneo na produção de EROs por aumento da demanda energética, acompanhado de um dano oxidativo em alguns tecidos, principalmente no músculo esquelético (BAILEY et al., 2007; MIYAZAKI et al., 2001). Esse leve aumento, ativa o Nrf2, que aumenta a expressão das enzimas antioxidantes, SOD, CAT e GPx, neutralizando as EROs (HUANG et al., 2015). Além disso, em exercícios aeróbicos, os elevados níveis de adenosina monofosfato (AMP) em decorrência da degradação do ATP pelo exercício físico, ativam a proteína quinase dependente de AMP (AMPK). Essa enzima fosforila o coativador 1-alfa do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PGC-1 α) que inicia o processo de biogênese mitocondrial, esse processo, além de aumentar o número de mitocôndrias, melhora a eficiência dessas organelas, reduzindo a produção de EROs (JÄGER et al., 2007). Esses mecanismos, descritos na figura 1, para a redução do estresse oxidativo, melhoram a sinalização da insulina e a função endotelial, reduzindo os riscos de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares comuns à pacientes obesos (GAO et al., 2022a).

Figura 1 – Efeito do exercício físico na neutralização de espécies reativas de oxigênio. A figura mostra um aumento nos níveis intracelulares de EROs, que ativam NRF2, aumentando a expressão de enzimas antioxidantes que devem atuar neutralizando as EROs. Acompanhado disso, o aumento de ATP/AMP intracelular ativa a proteína quinase AMPK que ativa PGC-1 α , iniciando o processo de biogênese mitocondrial, reduzindo os níveis intracelulares de EROs.



Estratégias para o tratamento da obesidade com o exercício físico

Como descrito anteriormente, por diferentes vias, o exercício físico protege contra danos oxidativos induzidos pela obesidade, aprimorando a eficiência mitocondrial e das defesas antioxidantes por um processo adaptativo a partir de um estresse inicial induzido pelo próprio exercício. Porém, apenas uma sessão de exercício não é capaz de realizar essa modulação, ou seja, é necessário um período de treinamento físico para que ocorram essas adaptações. Além disso, diferentes tipos de exercício podem resultar em diferentes modulações.

- **Exercício aeróbico**

O exercício aeróbico, como caminhadas, corridas e ciclismo são amplamente recomendados para melhorar a qualidade de vida de pessoas com

obesidade por seus diferentes benefícios à saúde metabólica e cardiovascular. Alguns estudos já demonstraram o impacto desse tipo de exercício nas adaptações associadas à defesas antioxidantes, aumentando a produção de enzimas antioxidantes e reduzindo a produção de espécies reativas (CHIRIACÒ et al., 2022). Em um estudo realizado com indivíduos obesos identificou que 16 semanas de caminhadas em esteira em diferentes intensidades promove melhora do balanço das defesas antioxidantes de acordo com a intensidade do treinamento (KRAUSE et al., 2014).

- Treinamento Intervalado de Alta Intensidade (HIIT)

Outra possibilidade de exercício é o Treinamento Intervalado de Alta Intensidade (do inglês *High-Intensity Interval Training – HIIT*), que consiste em períodos curtos de exercício de alta intensidade e recuperação ativa. Essa modalidade tem bastante potencial para auxiliar no tratamento do estresse oxidativo em indivíduos obesos, uma vez que em estudos experimentais protege contra o ganho de peso e a produção exacerbada de espécies reativas (GROUSSARD et al., 2021). Em outro estudo que comparou os efeitos do HIIT com um treinamento de intensidade moderada foi encontrado em ambas as modalidades maior atividade das defesas antioxidantes em músculo esquelético dos animais obesos, mostrando uma possível proteção desse treinamento contra o estresse oxidativo (GROUSSARD et al., 2019).

- Treinamento de força

Os mecanismos mais conhecidos do treinamento de força não estão diretamente relacionados com defesas antioxidantes ou controle do estresse oxidativo, mas sim com sinalizações para promoção do ganho de força e hipertrofia da fibra muscular alvo do treinamento, porém, diversas pesquisas demonstram o seu efeito protetor contra danos oxidativos. Em um estudo realizado com mulheres obesas, 12 semanas de treinamento de força já são suficientes para aumentar o potencial antioxidante, e mesmo após 12 semanas sem treinamento, esse potencial continuou aumentado (PADILHA et al., 2015). Em estudos com

um modelo experimental com roedores obesos, o treinamento de força reduziu os níveis de espécies reativas e protegeu contra a peroxidação lipídica no tecido muscular cardíaco (EFFTING et al., 2019). Nesse mesmo estudo, o treinamento também reduziu os níveis de TNF- α , mostrando que o treinamento de força também protege contra agentes pró-inflamatórios.

- Exercício físico e dieta

Além da prática regular de exercício físico, uma possibilidade de tratamento para obesidade é a combinação desses exercícios com uma dieta balanceada com redução na ingesta de gorduras. Um estudo que avaliou o efeito da combinação de uma dieta reduzida em calorias e treinamento aeróbico moderado a intenso em mulheres pós-menopausa, mostrou redução significativa em marcadores de estresse oxidativo, como LDL oxidado, envolvido principalmente no desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DUGGAN et al., 2016). Outro estudo que também avaliou os efeitos de uma dieta baixa em calorias combinada a prática regular de exercício aeróbico moderado também mostrou redução em estresse oxidativo em pessoas obesas e redução de danos moleculares, inclusive quando comparado aos efeitos da dieta baixa em calorias somente (GUTIERREZ-LOPEZ et al., 2012).

Conclusão

O exercício físico desempenha um papel crucial na modulação do estresse oxidativo em indivíduos obesos, promovendo uma melhora nos parâmetros redox e, conseqüentemente, auxiliando na prevenção de comorbidades associadas à obesidade. Apesar disso, ainda há desafios na definição dos protocolos de exercício mais eficazes para atingir esses efeitos de forma consistente. A heterogeneidade nos estudos sobre volume, intensidade e tipo de exercício impede uma conclusão definitiva sobre as melhores intervenções (DE SOUSA et al., 2017). Futuras pesquisas devem buscar identificar as características ideais de treinamento, considerando a individualidade de cada paciente, como nível de aptidão física, idade, e comorbidades associadas.

Além disso, a investigação dos mecanismos específicos pelos quais o exercício reduz o estresse oxidativo na obesidade deve ser aprofundada. A personalização de programas de exercícios, com base em dados sobre os biomarcadores de estresse oxidativo, pode ser a chave para maximizar os benefícios terapêuticos. Alternativas como o monitoramento contínuo dos indicadores de redox e a utilização de intervenções combinadas ao exercício, como dieta ou compostos ergogênicos, abrem novas oportunidades tanto para a pesquisa quanto para a prática clínica (HUANG et al., 2015; KIM et al., 2018; SOUZA-PEREIRA et al., 2024). Contudo, são necessários mais estudos de longo prazo para avaliar de forma consistente os efeitos do exercício sobre a saúde metabólica de pessoas obesas.

Apesar dos desafios, é inegável que o exercício físico tem um impacto positivo sobre o estresse oxidativo na obesidade, com a tendência de reduzir marcadores pró-oxidantes e aumentar a capacidade antioxidante (MARGARITELIS et al., 2020). Embora os estudos até agora não tenham definido a intensidade, volume ou modalidade de exercício mais adequada, o consenso é que qualquer forma de exercício físico traz benefícios. Por isso, a prática regular de exercícios deve ser incentivada como uma intervenção preventiva e terapêutica para modular o estresse oxidativo em obesos, contribuindo para melhores desfechos de saúde.

Referências

ALVAREZ-LLAMAS, G. et al. Characterization of the Human Visceral Adipose Tissue Secretome. **Molecular & Cellular Proteomics**, v. 6, n. 4, p. 589–600, abr. 2007.

AMIRKHIZI, F. et al. Impaired enzymatic antioxidant defense in erythrocytes of women with general and abdominal obesity. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 8, n. 1, p. e26–e34, jan. 2014.

ARITA, Y. et al. Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 257, n. 1, p. 79–83, abr. 1999.

BAILEY, D. M. et al. Electron paramagnetic spectroscopic evidence of exercise-induced free radical accumulation in human skeletal muscle. **Free Radical Research**, v. 41, n. 2, p. 182–190, jan. 2007.

BLÜHER, M.; MANTZOROS, C. S. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. **Metabolism**, v. 64, n. 1, p. 131–145, jan. 2015.

BLUM, J.; FRIDOVICH, I. Inactivation of glutathione peroxidase by superoxide radical. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 240, n. 2, p. 500–508, ago. 1985.

CHIRIACÒ, M. et al. Endothelial Function and Physical Exercise: A Key to Cardiovascular Protection? Em: PALATINI, P.; AGABITI-ROSEI, E.; MANCIA, G. (Eds.). **Exercise, Sports and Hypertension**. Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection. Cham: Springer International Publishing, 2022. p. 43–54.

DE MELLO, A. H. et al. Mitochondrial dysfunction in obesity. **Life Sciences**, v. 192, p. 26–32, jan. 2018.

DE SOUSA, C. V. et al. The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Sports Medicine**, v. 47, n. 2, p. 277–293, fev. 2017.

DUGGAN, C. et al. Dietary Weight Loss, Exercise, and Oxidative Stress in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. **Cancer Prevention Research**, v. 9, n. 11, p. 835–843, 1 nov. 2016.

EFFTING, P. S. et al. Resistance Exercise Modulates Oxidative Stress Parameters and TNF- α Content in the Heart of Mice with Diet-Induced Obesity. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2019.

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A. et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, n. 5, p. 3117–3132, 13 maio 2011.

FONSECA-ALANIZ, M. H. et al. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, p. S192–S203, nov. 2007.

FORTUÑO, A. et al. Is leptin involved in phagocytic NADPH oxidase overactivity in obesity? Potential clinical implications. **Journal of Hypertension**, v. 28, n. 9, p. 1944–1950, set. 2010.

GANINI, D. et al. Switch of Mitochondrial Superoxide Dismutase into a Pro-oxidant Peroxidase in Manganese-Deficient Cells and Mice. **Cell Chemical Biology**, v. 25, n. 4, p. 413- 425.e6, abr. 2018.

GAO, J. et al. Physical Exercise Protects Against Endothelial Dysfunction in Cardiovascular and Metabolic Diseases. **Journal of Cardiovascular Translational Research**, v. 15, n. 3, p. 604–620, jun. 2022a.

GAO, W. et al. Dissecting the Crosstalk Between Nrf2 and NF-κB Response Pathways in Drug-Induced Toxicity. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, p. 809952, 2 fev. 2022b.

GROUSSARD, C. et al. Tissue-Specific Oxidative Stress Modulation by Exercise: A Comparison between MICT and HIIT in an Obese Rat Model. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, p. 1–11, 14 jul. 2019.

GROUSSARD, C. et al. Beneficial Effects of High Intensity Interval Training and/or Linseed Oil Supplementation to Limit Obesity-Induced Oxidative Stress in High Fat Diet-Fed Rats. **Nutrients**, v. 13, n. 10, p. 3531, 9 out. 2021.

GUTIERREZ-LOPEZ, L. et al. Hypocaloric Diet and Regular Moderate Aerobic Exercise Is an Effective Strategy to Reduce Anthropometric Parameters and Oxidative Stress in Obese Patients. **Obesity Facts**, v. 5, n. 1, p. 12–22, 2012.

HEINONEN, S. et al. Mitochondria-related transcriptional signature is down-regulated in adipocytes in obesity: a study of young healthy MZ twins. **Diabetologia**, v. 60, n. 1, p. 169–181, jan. 2017.

HENRY, S. L. et al. White adipocytes: More than just fat depots. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 44, n. 3, p. 435–440, mar. 2012.

HIROSUMI, J. et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. **Nature**, v. 420, n. 6913, p. 333–336, 21 nov. 2002.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. **Nature**, v. 542, n. 7640, p. 177–185, 9 fev. 2017.

HUANG, C.-J. et al. Obesity-Related Oxidative Stress: the Impact of Physical Activity and Diet Manipulation. *Sports Medicine - Open*, v. 1, n. 1, p. 32, dez. 2015.

JÄGER, S. et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1 α . **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 104, n. 29, p. 12017–12022, 17 jul. 2007.

KERN, P. A. et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 280, n. 5, p. E745–E751, 1 maio 2001.

KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2548–2556, jun. 2004.

KIM, J. et al. Wearable Bioelectronics: Enzyme-Based Body-Worn Electronic Devices. **Accounts of Chemical Research**, v. 51, n. 11, p. 2820–2828, 20 nov. 2018.

KONO, Y.; FRIDOVICH, I. Superoxide radical inhibits catalase. **Journal of Biological Chemistry**, v. 257, n. 10, p. 5751–5754, maio 1982.

KORDA, M. et al. Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 295, n. 4, p. H1514–H1521, out. 2008.

KRAUSE, M. et al. The effects of aerobic exercise training at two different intensities in obesity and type 2 diabetes: implications for oxidative stress, low-grade inflammation and nitric oxide production. **European Journal of Applied Physiology**, v. 114, n. 2, p. 251–260, fev. 2014.

LUBRANO, C. et al. Obesity and Metabolic Comorbidities: Environmental Diseases? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2013, p. 1–9, 2013.

MANNA, S. K. et al. Overexpression of Manganese Superoxide Dismutase Suppresses Tumor Necrosis Factor-induced Apoptosis and Activation of Nuclear Transcription Factor- κ B and Activated Protein-1. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 21, p. 13245–13254, maio 1998.

MARGARITELIS, N. V. et al. Redox basis of exercise physiology. **Redox Biology**, v. 35, p. 101499, ago. 2020.

MAYORAL, L.-C. et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity. **Indian Journal of Medical Research**, v. 151, n. 1, p. 11, 2020.

MCTIGUE, K. et al. Mortality and Cardiac and Vascular Outcomes in Extremely Obese Women. **JAMA**, v. 296, n. 1, p. 79, 5 jul. 2006.

MIYAZAKI, H. et al. Strenuous endurance training in humans reduces oxidative stress following exhausting exercise. **European Journal of Applied Physiology**, v. 84, n. 1–2, p. 1–6, 16 fev. 2001.

MŁYNARSKA, E. et al. From Atherosclerotic Plaque to Myocardial Infarction—The Leading Cause of Coronary Artery Occlusion. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 13, p. 7295, 2 jul. 2024.

MULLER, G.; MORAWIETZ, H. Nitric Oxide, NAD(P)H Oxidase, and Atherosclerosis. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 11, n. 7, p. 1711–1731, jul. 2009.

MURANO, I. et al. Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. **Journal of Lipid Research**, v. 49, n. 7, p. 1562–1568, jul. 2008.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger - 7.ed.** [s.l: s.n.].

OLUSI, S. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. **International Journal of Obesity**, v. 26, n. 9, p. 1159–1164, set. 2002.

OZATA, M. et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. **Clinical Biochemistry**, v. 35, n. 8, p. 627–631, nov. 2002.

PADILHA, C. D. S. et al. Efeito do treinamento com pesos e do destreinamento sobre o estresse oxidativo em mulheres idosas obesas. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 17, n. 5, p. 517, 21 set. 2015.

PADWAL, R. et al. Relationship Among Body Fat Percentage, Body Mass Index, and All-Cause Mortality: A Cohort Study. **Annals of Internal Medicine**, v. 164, n. 8, p. 532, 19 abr. 2016.

POGODZIŃSKI, D. et al. Secretome of Adipose Tissue as the Key to Understanding the Endocrine Function of Adipose Tissue. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 4, p. 2309, 19 fev. 2022.

POOBALAN, A. S. et al. Long-term weight loss effects on all cause mortality in overweight/obese populations. **Obesity Reviews**, v. 8, n. 6, p. 503–513, nov. 2007.

SAITOH, S.; VAN WIJK, K.; NAKAJIMA, O. Crosstalk between Metabolic Disorders and Immune Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, p. 10017, 16 set. 2021.

SCHRECK, R.; RIEBER, P.; BAEUERLE, P. A. Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1. **The EMBO Journal**, v. 10, n. 8, p. 2247–2258, ago. 1991.

SEMPLE, R. K. et al. Expression of the thermogenic nuclear hormone receptor coactivator PGC-1 α is reduced in the adipose tissue of morbidly obese subjects. **International Journal of Obesity**, v. 28, n. 1, p. 176–179, jan. 2004.

SINGH-MANOUX, A. et al. Obesity phenotypes in midlife and cognition in early old age: The Whitehall II cohort study. **Neurology**, v. 79, n. 8, p. 755–762, 21 ago. 2012.

SOUZA-PEREIRA, A. et al. Swimming training and caffeine supplementation protects against metabolic syndrome–induced nuclear factor- κ B activation and cognitive deficits in rats. **Nutrition Research**, v. 122, p. 19–32, fev. 2024.

WANG, M. et al. Systematic Understanding of Pathophysiological Mechanisms of Oxidative Stress-Related Conditions—Diabetes Mellitus, Cardiovascular Diseases, and Ischemia–Reperfusion Injury. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, p. 649785, 13 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1>. Acesso em: 24 set. 2024.

WRONSKA, A.; KMIEC, Z. Structural and biochemical characteristics of various white adipose tissue depots. **Acta Physiologica**, v. 205, n. 2, p. 194–208, jun. 2012.

ZHANG, P.-Y.; XU, X.; LI, X.-C. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 18, n. 20, p. 3091–3096, out. 2014.

ZHOU, Y.; LI, H.; XIA, N. The Interplay Between Adipose Tissue and Vasculature: Role of Oxidative Stress in Obesity. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, p. 650214, 4 mar. 2021.

CAPÍTULO 7

A INFLUÊNCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO NO PERFIL OXIDATIVO NA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Leonardo Scherer

Arthur Felipe Garcia de Mattos

Gabrielli Cristina Basso

Vinicius Ansolin

Débora Tavares de Resende e Silva

Josiano Guilherme Puhle

Doi: 10.48209/978-65-5417-369-6

Resumo: O Diabetes Mellitus (DM) é um dos principais problemas de saúde pública global, caracterizado por defeitos na ação ou secreção de insulina. A Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2), responsável por cerca de 90% dos casos de diabetes no mundo, está associada a complicações graves, como doenças cardiovasculares, neuropatia e nefropatia. O estresse oxidativo, resultante do desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade antioxidante do organismo, é um dos mecanismos subjacentes a essas complicações. Diante disso, o objetivo geral deste capítulo é revisar a literatura existente sobre o impacto do exercício físico no manejo do estresse oxidativo e no controle glicêmico de indivíduos com DM2. Foi realizada uma revisão narrativa da literatura, utilizando as bases de dados PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos, em português e inglês, que abordassem a relação entre exercício físico, estresse oxidativo e DM2. Estudos com diferentes metodologias (ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais) foram considerados, desde que apresentassem dados sobre os efeitos do exercício no perfil oxidativo e no controle glicêmico de indivíduos com DM2. Os resultados sugerem que a prática regular de exercícios físicos reduz os marcadores de estresse oxidativo, melhora a sensibilidade à insulina e estimula a translocação do transportador GLUT4, facilitando

a captação de glicose pelos músculos. Assim, o exercício físico surge como uma intervenção eficaz para o manejo do DM2 e a prevenção de suas complicações a longo prazo.

Palavras-chave: Diabetes. Exercício. Estresse Oxidativo.

Abstract: Diabetes Mellitus (DM) is one of the main global public health issues, characterized by defects in insulin action or secretion. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), responsible for approximately 90% of diabetes cases worldwide, is associated with severe complications such as cardiovascular diseases, neuropathy, and nephropathy. Oxidative stress, resulting from an imbalance between free radical production and the body's antioxidant capacity, is one of the underlying mechanisms of these complications. Therefore, the general objective of this chapter is to review the existing literature on the impact of physical exercise on the management of oxidative stress and glycemic control in individuals with T2DM. A narrative literature review was conducted using the PubMed, Scielo, and Google Scholar databases. Articles published in the last 10 years in Portuguese and English, addressing the relationship between physical exercise, oxidative stress, and T2DM, were included. Studies with different methodologies (clinical trials, systematic reviews, and observational studies) were considered, provided they presented data on the effects of exercise on the oxidative profile and glycemic control of individuals with T2DM. The results suggest that regular physical exercise reduces oxidative stress markers, improves insulin sensitivity, and stimulates the translocation of the GLUT4 transporter, facilitating glucose uptake by muscles. Thus, physical exercise emerges as an effective intervention for managing T2DM and preventing its long-term complications.

Keywords: Diabetes. Exercise. Oxidative Stress.

Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) vem sendo considerado um dos mais importantes problemas de saúde mundial. Caracterizada como uma doença metabólica, o DM é o resultado de defeitos de ação e ou secreção da insulina, que quando mal controlada resulta em diversas complicações. A Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) vem sendo responsável por 90% dos casos de diabetes no mundo e está frequentemente associada a complicações graves, como doenças cardiovascu-

lares, neuropatia e nefropatia, tendo como um dos mecanismos subjacentes a essas complicações o estresse oxidativo (Zhang et al., 2020).

O estresse oxidativo, resultante do desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade antioxidante do organismo, desempenha um papel crucial na progressão das complicações diabéticas. Nesse contexto, o exercício físico surge como uma intervenção não farmacológica promissora, capaz de modular o perfil oxidativo e melhorar o controle glicêmico em indivíduos com DM2 (Sharma et al., 2021).

Estudos têm demonstrado que a prática regular de exercícios físicos, tanto aeróbicos quanto de resistência, pode reduzir significativamente os marcadores de estresse oxidativo e aumentar a capacidade antioxidante do organismo, tendo em vista também que pode ser uma intervenção não farmacológica eficaz para o manejo de DM2. Além disso, o exercício físico melhora a sensibilidade à insulina, promove a captação de glicose pelos músculos e contribui para a redução dos níveis de glicose no sangue. Essas adaptações fisiológicas são essenciais para o manejo eficaz da DM2 e para prevenção de suas complicações a longo prazo (Mendes e Ferreira, 2022).

Além dos efeitos antioxidantes, o exercício físico melhora a sensibilidade à insulina e promove a captação de glicose pelos músculos, o que é crucial para o controle glicêmico em indivíduos com DM2. Também ajuda a regular e estimular a translocação do transportador de glicose GLUT4 para a membrana celular, facilitando assim a entrada de glicose nas células musculares e reduzindo níveis de glicose no sangue. Sendo um mecanismo importante para indivíduos com DM2, que frequentemente apresentam resistência à insulina (El Assar et al. 2022).

Diante disso, o objetivo geral deste capítulo é revisar a literatura existente sobre o impacto do exercício físico no manejo do estresse oxidativo e no controle glicêmico de indivíduos com DM2.

Metodologia

Este estudo foi desenvolvido a partir de uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de explorar e discutir as evidências científicas relacionadas ao impacto do exercício físico sobre o estresse oxidativo e o controle glicêmico em indivíduos com DM2. A revisão narrativa é um método que permite o levantamento e a síntese de estudos disponíveis sobre um determinado tema, sendo adequada para fornecer uma visão ampla e crítica do estado atual do conhecimento.

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Essas bases foram escolhidas pela sua relevância e abrangência na área da saúde e ciências biomédicas. Foram utilizados os seguintes descritores, combinados entre si por meio de operadores booleanos (“AND” e “OR”): *Diabetes Mellitus Tipo 2*, *exercício físico*, *estresse oxidativo*, *controle glicêmico*, *resistência à insulina* e *GLUT4*. A busca foi limitada aos artigos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023), de modo a garantir a inclusão de estudos atualizados. Apenas publicações em inglês e português foram consideradas.

Foram incluídos na revisão artigos originais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais que abordassem a relação entre a prática de exercícios físicos e os seguintes desfechos: marcadores de estresse oxidativo, controle glicêmico, sensibilidade à insulina e a expressão do transportador GLUT4. Foram excluídos estudos que envolvessem outras formas de intervenção (farmacológica ou cirúrgica) sem relação direta com o exercício físico, bem como artigos que tratassem exclusivamente de Diabetes Mellitus Tipo 1 ou outros tipos de diabetes.

A seleção dos artigos foi realizada em três etapas. Inicialmente, foi feita a leitura dos títulos e resumos para identificar os estudos relevantes. Em seguida, os artigos pré-selecionados passaram por uma leitura detalhada, com foco nos

objetivos, métodos, resultados e conclusões. Foram considerados apenas estudos que apresentassem dados sobre a intervenção com exercício físico e seus efeitos no DM2. Por fim, os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram analisados de forma crítica, considerando as metodologias utilizadas, a qualidade dos dados e as limitações dos estudos.

Fisiopatologia DM2

O DM2 caracteriza-se por ser um grave distúrbio metabólico que resulta na elevação do nível de glicose sanguínea (hiperglicemia) ocasionado pela resistência periférica à insulina (RI) combinada com o defeito na secreção de insulina pelas células β pancreáticas. É uma condição que, se não tratada desde cedo, pode evoluir para complicações graves, como doença renal crônica, neuropatias, cegueira, doenças cardíacas e vasculares. A doença geralmente é ocasionada por uma combinação de fatores, como obesidade, estilo de vida, além de predisposição genética (Zhang et al., 2020).

Entre 2013 a 2019, a incidência do DM no Brasil aumentou em 36,4% e a sua prevalência em 24%, com 12.3 milhões de pessoas diagnosticadas em 2019 (Reis et al., 2022), isso torna o Brasil o país com a quarta maior prevalência do mundo. Segundo a Federação Internacional do Diabetes (IDF), em 2021, estima-se que 537 milhões de pessoas tinham Diabetes Mellitus no mundo, e esse número deve chegar a 643 milhões até 2030 e 783 milhões até 2045. Observa-se, também, o aumento da incidência de DM2 em crianças e adolescentes, dito que esta doença era mais comum em pessoas de idade avançada (Khadilkar; Bhade, 2024).

São sintomas comuns: polidipsia, polifagia, poliúria, perda de peso involuntária, visão turva, cicatrização lenta de lesões, parestesia periférica, infecções frequentes no sistema urinário e/ou tegumentar. O diagnóstico é feito por meio de exames bioquímicos, onde mede-se os níveis de glicose, além de hormônios relacionados. São parâmetros de diagnóstico: glicemia de jejum su-

perior a 125 mg/dL; Hemoglobina Glicada (HbA1c) superior a 6,4%; além de hiperglucagonemia, hiperinsulinemia e glicosúria (Cobas et al., 2022). O Ministério da Saúde coloca, ainda, no Caderno de Atenção Básica nº 36, o Teste de Tolerância à Glicose (TTG), para diagnóstico: O paciente em jejum recebe 75 gramas de glicose via oral, sua glicemia capilar é medida antes da ingestão e duas horas após, uma glicemia pós-sobrecarga igual ou maior que 200 mg/dL é indicativa de DM, entre 140 e 200 mg/dL é indicativa de tolerância à glicose diminuída.

Durante a puberdade existe o aumento na secreção do Fator de Crescimento Semelhante à Insulina (IGF-1), que desencadeia, de forma transitória e natural, a RI, que, combinada com os fatores citados anteriormente, leva a um aumento da possibilidade de desenvolver o DM2 em adolescentes, especialmente entre as idades de 10 e 19 anos. A RI é, também, o primeiro problema metabólico relacionado ao DM2 a aparecer, pode ocorrer anos antes do aparecimento dos sintomas, os principais órgãos e tecidos que apresentam RI são o fígado, o músculo esquelético, e o tecido adiposo (Valaiyapathi; Gower; Ashraf, 2020).

A RI estimula a liberação de Renina nos rins, o que aumenta a pressão sanguínea e vasoconstrição devido à intensificação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). A hiperglicemia causa dano ao endotélio vascular, especialmente pela produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) que ativam a proteína Quinase C, o que faz com que as células endoteliais cessem a produção de óxido nítrico (NO), agente vasodilatador e inibidor do processo aterosclerótico. A falta de NO causa uma inflamação crônica de baixo grau, que resulta em vasoconstrição, sinalização inflamatória com adesão de células inflamatórias ao endotélio e posterior aterosclerose, por isso, o DM está associado a um risco 2 a 4 vezes maior de insuficiência cardíaca, além de aumentar o risco de acidente vascular cerebral e outras doenças cardiovasculares, devido, principalmente, à vasculopatia, que é a principal causa de mortalidade em portadores de DM. (Park, 2021); (Chakraborty et al., 2023).

A Neuropatia Periférica Diabética (NPD) tem prevalência média de 31,5% em portadores de DM2 e caracteriza-se por causar formigamento e dor nas extremidades do corpo. A NPD é causada, principalmente, por dano aos neurônios sensitivos do Sistema Nervoso Periférico (SNP), a hiperglicemia e dislipidemia causam desmielinização, disfunção mitocondrial e degeneração axonal nesses neurônios que estão fora da barreira hematoencefálica. A retinopatia diabética acontece a nível capilar, onde há isquemia, edema, hemorragia e angiogênese nos vasos da retina, o que causa uma “barreira” que embaça a visão, e pode agravar-se em catarata. Há ainda nefropatia, com aumento da permeabilidade dos glomérulos, acúmulo de proteínas e perda de células tubulares, que evolui para doença renal crônica (Park, 2021); (Chakraborty et al., 2023); (Chang; Yang, 2023); (Sun et al., 2020).

No estado de inflamação crônica de baixo grau, promovido pelo DM2, existe aumento na liberação de mediadores inflamatórios, como a Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Proteína C Reativa (PCR), entre outros. A prática de exercício físico promove a liberação de citocinas anti-inflamatórias, que antagonizam a ação das moléculas descritas anteriormente, além de intensificar a produção de moléculas antioxidantes, que inibem as EROs. Em resposta ao exercício, existe, ainda, a liberação de irisina pelo músculo esquelético e tecido adiposo, que é uma miocina reguladora da tolerância à glicose que a longo prazo induz melhora do quadro hiperglicêmico (Galicia-Garcia U et al., 2020).

Estresse Oxidativo na DM2

O DM2 é uma doença metabólica caracterizada pela resistência à insulina e pela hiperglicemia crônica, que desencadeia uma série de alterações nas vias de sinalização celular. As principais vias afetadas incluem a via da insulina, a proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e a proteína quinase C (PKC) (Davi et al., 2022). A resistência à insulina compromete a sinalização da via PI3K/

Akt, essencial para a absorção de glicose. Ademais, a AMPK, que regula o metabolismo energético, frequentemente apresenta inibição no DM2, agravando a disfunção metabólica. A ativação da PKC, que ocorre devido à hiperglicemia, contribui para complicações vasculares ao estimular inflamação e estresse oxidativo (Huang et al., 2020). O estresse oxidativo, resultante do desequilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade antioxidante do organismo, desempenha um papel crucial na progressão da doença (Sharma et al., 2021).

A hiperglicemia crônica estimula a produção excessiva de EROs, especialmente pelas mitocôndrias, o que leva a danos celulares e disfunção metabólica. Este aumento na geração de EROs, combinado com uma redução nos antioxidantes endógenos, resulta na disfunção das células beta pancreáticas e na resistência à insulina, além de agravar as complicações associadas ao DM2 (Saha et al., 2022). As principais fontes de EROs incluem a respiração celular e processos metabólicos, como a oxidação da glicose e a atividade da NADPH oxidase. Essa produção excessiva de EROs danifica as células beta, reduzindo a produção de insulina e promovendo resistência à insulina nos tecidos periféricos. Por sua vez, o DM2 intensifica o estresse oxidativo por meio da hiperglicemia crônica e da inflamação, estabelecendo um ciclo vicioso que perpetua a progressão da doença (Bhan et al., 2020).

Além dos danos causados pelo estresse oxidativo, a formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs) é uma preocupação adicional. Os AGEs se formam quando o excesso de glicose se liga a proteínas e lipídios, interagindo com seus receptores (RAGEs) e exacerbando a inflamação e o estresse oxidativo (Guan et al., 2021). Essa interação não apenas compromete a função vascular, mas também acelera as complicações diabéticas, reforçando a importância do controle do estresse oxidativo no manejo do DM2. Portanto, o estresse oxidativo não é apenas um efeito colateral da doença, mas um componente central em sua patogênese. Intervenções que visam controlar o estresse oxidativo, incluindo mudanças no estilo de vida e intervenções dietéticas, são

essenciais para prevenir a progressão do DM2 e suas complicações a longo prazo (Davi et al., 2022).

O estresse oxidativo, fundamental na patogênese do DM2, é mediado por várias vias moleculares que incluem a produção de EROs e a resposta antioxidante do organismo. Entre os marcadores de estresse oxidativo, o malondialdeído (MDA), um dos produtos finais da peroxidação lipídica, é frequentemente avaliado por meio de TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substances). O aumento nos níveis de TBARS está associado à degradação das membranas celulares, refletindo o dano oxidativo e a integridade celular comprometida. Esse biomarcador é amplamente utilizado em estudos clínicos para avaliar o impacto do estresse oxidativo em diversas condições patológicas, incluindo o DM2 (Sharma et al., 2021).

Além do MDA, a atividade de enzimas antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT), desempenha um papel crucial na defesa contra o estresse oxidativo. A SOD catalisa a conversão do superóxido em peróxido de hidrogênio, que é então degradado pela CAT em água e oxigênio, reduzindo assim os níveis de EROs. Estudos indicam que a atividade da SOD e da CAT pode ser diminuída em indivíduos com DM2, o que compromete a capacidade do organismo de neutralizar os radicais livres e contribui para o agravamento das complicações associadas à doença (Bhan et al., 2020). A suplementação com antioxidantes ou intervenções que promovam o aumento da atividade dessas enzimas pode oferecer benefícios significativos na modulação do estresse oxidativo.

Outra enzima relevante na resposta inflamatória e no estresse oxidativo é a mieloperoxidase (MPO), que é liberada por leucócitos durante processos inflamatórios. A MPO catalisa a conversão de peróxido de hidrogênio em ácido hipocloroso, uma espécie reativa que pode causar dano tecidual se não for controlada adequadamente. Níveis elevados de MPO estão associados a processos

inflamatórios crônicos e ao aumento do estresse oxidativo, o que pode agravar a resistência à insulina e outras complicações do DM2 (Davi et al., 2022). Portanto, o entendimento das vias moleculares que envolvem o estresse oxidativo é essencial para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas que visem restaurar o equilíbrio redox no organismo e melhorar o manejo do DM2 (Bhan et al., 2020).

Nesse sentido, o exercício físico emerge como uma ferramenta poderosa na modulação do estresse oxidativo em indivíduos com DM2. A prática regular de atividades físicas tem demonstrado aumentar a capacidade antioxidante do organismo, melhorando a atividade de enzimas como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase. Além disso, o exercício físico contribui para a melhoria da sensibilidade à insulina e a redução dos níveis de glicose no sangue, o que, por sua vez, diminui a produção de EROs (Bastard et al., 2023). Pesquisas indicam que tanto exercícios aeróbicos quanto de resistência são eficazes na redução do estresse oxidativo, sendo os exercícios aeróbicos, como caminhadas e corridas, fundamentais para aumentar a capacidade antioxidante sistêmica, enquanto o treinamento de resistência otimiza a função mitocondrial e reduz a inflamação (Kumar, et al., 2023).

A combinação dessas modalidades de exercício não só oferece benefícios adicionais no controle do DM2, mas também melhora a saúde cardiovascular, diminuindo o risco de complicações associadas à doença, como doenças cardíacas e hipertensão. A prática regular de atividade física auxilia na manutenção de um peso saudável, melhora o perfil lipídico e reduz a pressão arterial, fatores que contribuem para a diminuição do estresse oxidativo e para a saúde geral dos indivíduos com DM2 (Kumar et al., 2023). Portanto, promover um estilo de vida ativo e saudável é fundamental para o manejo eficaz do DM2 e para a prevenção de suas complicações.

Exercício Físico

A prática de atividade física e ou exercício físico regular e orientado é de fundamental importância para a manutenção da saúde, adquirindo melhora na qualidade de vida, e potencializando a prevenção de doenças que podem surgir com a inatividade física e com o sedentarismo. Entre alguns dos benefícios mais específicos envolvendo a prática de exercício físico e atividade física, está a diminuição nos níveis de estresse oxidativo, que se deve ao fato de ambas as práticas atuarem em múltiplos sistemas considerados chaves dentro do processo oxidativo (El Assar et al. 2022).

Nessa perspectiva, entender a diferença entre exercício físico e atividade física é de suma importância, pois ambos têm significados e conceitos diferentes dentro da literatura. O exercício físico pode ser entendido como um conjunto de movimentos organizados e planejados que tem como objetivo relacionado ao condicionamento físico e qualidade de vida aumento o desempenho de quem o pratica (Menezes et al. 2020).

Dentre os mecanismos não farmacológicos disponíveis para o controle da glicemia em pessoas com diabetes, está a prática regular de exercícios físicos. No entanto, há diversas maneiras e possibilidades para a prescrição de determinados exercícios. Para Mendes e Ferreira (2022) um programa de exercícios pode variar, por exemplo, conforme a duração, a frequência, o número de séries, o número de repetições, a intensidade, a duração da pausa, a velocidade de execução dos movimentos e o tipo de contração muscular. A manipulação dessas variáveis no momento de prescrever um programa de exercícios voltado para a população com DM2 deve ser realizada visando atenuar os riscos e otimizar os ganhos proporcionados por esse estímulo no organismo.

Portanto, a prática regular e orientada contribui com o diabético na tarefa de fazer o controle da glicemia. O exercício consegue aumentar a captação de

glicose no músculo esquelético por diferentes mecanismos moleculares. Por essa razão, e também por ser capaz de promover outras adaptações fisiológicas favoráveis à saúde do indivíduo, é que o exercício físico apresenta-se como um dos protagonistas no tratamento da DM2 (Mendes e Ferreira, 2022).

A prática de exercício físico vai além do simples movimento do corpo; ela envolve adaptações importantes em diversos sistemas do organismo. Entre os mecanismos de controle do estresse oxidativo, a atividade física age diretamente sobre as enzimas antioxidantes, que têm a capacidade de neutralizar os radicais livres produzidos durante o metabolismo celular. Além disso, há evidências de que o exercício regular aumenta a capacidade de defesa antioxidante do corpo, favorecendo uma redução na inflamação crônica e na suscetibilidade a doenças degenerativas, como a aterosclerose e alguns tipos de câncer (Cortez et al., 2021).

A relação entre a prática regular de exercício físico e o controle do estresse oxidativo é crucial, uma vez que o aumento da produção de radicais livres durante a atividade física pode ser contraposto por adaptações benéficas do organismo (Zhang et al., 2022). Com o treinamento contínuo, o corpo não apenas melhora sua capacidade de lidar com esses radicais, mas também ativa mecanismos que aumentam a produção de antioxidantes endógenos, como a superóxido dismutase e a glutatona. Esses antioxidantes desempenham um papel fundamental na neutralização dos radicais livres, protegendo as células contra danos e promovendo a saúde celular. Assim, a prática de exercício não apenas combate os efeitos nocivos do estresse oxidativo, mas também fortalece o sistema antioxidante do corpo, resultando em uma defesa mais robusta contra doenças degenerativas e inflamações crônicas (De Sousa et al., 2023).

O exercício físico tem demonstrado ser uma intervenção não farmacológica eficaz no manejo do DM2, sendo a intensidade e o tipo de exercício fatores determinantes para a obtenção de resultados significativos. Exercícios aeróbicos de intensidade moderada, como caminhada, ciclismo e corrida, são amplamente recomendados para indivíduos com DM2. Esses exercícios melhoram a

captação de glicose pelos músculos esqueléticos e aumentam a sensibilidade à insulina, contribuindo para o controle glicêmico. Estudos recentes mostram que, além desses benefícios metabólicos, o exercício aeróbico também reduz a produção de radicais livres e eleva a capacidade antioxidante do organismo, combatendo o estresse oxidativo, que é um dos fatores centrais no desenvolvimento das complicações diabéticas (Cortez et al., 2021; Zhang et al., 2022).

Por outro lado, os exercícios de resistência (ou de força), como o treinamento com pesos, também apresentam efeitos positivos no controle do DM2. A prática de exercícios resistidos aumenta a massa muscular, o que eleva a captação de glicose e melhora a sensibilidade à insulina. Estudos mostram que o treinamento de resistência, mesmo realizado de forma isolada ou combinado com exercícios aeróbicos, pode reduzir marcadores inflamatórios e oxidativos em indivíduos com DM2 (Li et al., 2020). Esses exercícios são particularmente importantes para combater a perda de massa muscular e força que frequentemente ocorre em pessoas com DM2, além de contribuírem para a regulação da expressão do transportador de glicose GLUT4, essencial para a captação eficiente de glicose pelas células musculares (De Sousa et al., 2023).

A combinação de exercícios aeróbicos e de resistência, conhecida como treinamento combinado, tem mostrado ser a abordagem mais eficaz para reduzir o estresse oxidativo e melhorar o controle glicêmico em indivíduos com DM2. Estudos sugerem que essa combinação otimiza a capacidade antioxidante e aumenta a biogênese mitocondrial, o que melhora a resposta celular ao estresse oxidativo (Veras et al., 2022). Além disso, a prática de exercícios de alta intensidade intercalada com períodos de recuperação (HIIT) tem ganhado destaque como uma opção eficiente e viável, tanto para reduzir a glicemia quanto para modular o estresse oxidativo em um curto período de tempo (Costa et al., 2021). Assim, a escolha da intensidade e do tipo de exercício deve ser individualizada, levando em consideração o perfil do paciente e suas condições de saúde, para maximizar os benefícios no controle do DM2 e na prevenção de complicações associadas ao estresse oxidativo.

Relação Exercício Físico, Estresse Oxidativo e DM2

Os benefícios do exercício físico no controle do estresse oxidativo têm implicações significativas na prevenção e manejo de doenças crônicas, especialmente na DM2. O exercício regular tem demonstrado reduzir marcadores inflamatórios e melhorar a sensibilidade à insulina, fatores que estão intimamente ligados ao estresse oxidativo. Ao melhorar a capacidade do corpo de metabolizar a glicose e reduzir a inflamação, o exercício físico contribui para um ambiente metabólico mais saudável, diminuindo as chances de complicações associadas, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Portanto, a adoção de um estilo de vida ativo, que inclui a prática regular de exercícios, se revela uma estratégia eficaz para promover a saúde, sublinhando a importância do exercício não apenas para o condicionamento físico, mas também como uma ferramenta vital na prevenção de doenças e na promoção do bem-estar geral.

O treinamento com exercícios aeróbicos de curta duração melhora a glicemia de adultos portadores de DM2 por melhorar a sensibilidade periférica à insulina. Foi verificada, também, uma diminuição de, em média, 0,6% da hemoglobina glicada (HbA1c) diária junto com recuo dos picos diários de hiperglicemia. Mesmo sem perda de peso aparente, o exercício melhora, ainda, os níveis lipídicos e a hipertensão característica do DM2, com isso, induz uma melhor circulação sanguínea e vasodilatação (Kanaley et al., 2022).

Foi avaliada uma melhora de 10 a 15% de força de adultos portadores de DM2 que praticaram exercícios de resistência, em conjunto com melhora no perfil lipídico, controle da hipertensão, acréscimo de densidade óssea e massa muscular. O exercício de alta intensidade tende a ser mais eficaz para o controle da hiperglicemia do que o exercício de baixa intensidade (Kanaley et al., 2022).

Em um estudo promovido com adultos obesos ($IMC > 30$) portadores de DM2 com $HbA1c > 6,5\%$, o treinamento aeróbico foi superior ao treinamento resistido no controle do perfil lipídico e capacidade aeróbica, porém, o treina-

mento resistido foi melhor para o metabolismo da glicose, níveis de testosterona, cortisol e força total (Duan; Lu, 2024).

Em outro estudo com portadores de DM2 de peso adequado (IMC médio = 23,7 kg/m²), a prática isolada do exercício de força foi mais eficaz que a prática isolada do exercício aeróbico, especialmente pelo acréscimo de massa muscular em relação à massa adiposa, o que levou a uma diminuição do HbA1c de 0,44%, em contraste com o exercício aeróbico, que levou a uma diminuição de 0,24% (Kobayashi et al., 2023).

O exercício físico é amplamente reconhecido como uma estratégia fundamental no tratamento do DM2, particularmente devido à sua capacidade de reduzir o estresse oxidativo, que desempenha um papel importante nas complicações associadas à doença. O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade do organismo de neutralizá-las, resultando em danos às células e tecidos. Em pessoas com DM2, esse desequilíbrio é agravado pela hiperglicemia persistente, contribuindo para o desenvolvimento de complicações, como doenças cardiovasculares, neuropatia e nefropatia. O exercício físico, ao melhorar a função mitocondrial e aumentar a produção de antioxidantes endógenos, tem se mostrado eficaz na redução do estresse oxidativo, contribuindo assim para a prevenção dessas complicações (Zhou et al., 2022).

Tanto o exercício aeróbico quanto o de resistência demonstram efeitos positivos na redução do estresse oxidativo em indivíduos com DM2. O exercício aeróbico, como caminhadas e corridas, estimula o aumento da atividade de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD) e catalase, que ajudam a neutralizar as EROs. Além disso, a prática regular de exercícios aeróbicos reduz os níveis de inflamação sistêmica e melhora o controle da glicemia, fatores essenciais no manejo da resistência à insulina (Gupta et al., 2021). Por sua vez, o treinamento de resistência, que inclui atividades como musculação, não apenas aumenta a massa muscular, mas também melhora a captação de gli-

coise pelas células e reduz a produção de radicais livres, protegendo contra os danos oxidativos (Franco et al., 2023).

A combinação de diferentes tipos de exercícios, como o treinamento combinado (aeróbico e de resistência) e o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), parece ser uma abordagem ainda mais eficaz. O treinamento combinado melhora tanto a função cardiovascular quanto a capacidade antioxidante, promovendo uma maior proteção contra o estresse oxidativo e suas complicações (Barros et al., 2022). O HIIT, por sua vez, tem sido destacado por proporcionar benefícios em um curto período, aumentando rapidamente a capacidade antioxidante e melhorando o controle glicêmico. Assim, o exercício físico, além de ser essencial para o controle da glicemia em indivíduos com DM2, é uma estratégia poderosa para mitigar os efeitos negativos do estresse oxidativo e prevenir complicações a longo prazo.

Conclusão

A partir da análise dos estudos sobre o impacto do exercício físico no controle do DM2 e no estresse oxidativo, fica evidente que a prática regular de atividades físicas representa uma ferramenta crucial tanto para a melhora do controle glicêmico quanto para a redução das complicações decorrentes do estresse oxidativo. Exercícios aeróbicos e resistidos se mostraram eficazes na modulação do equilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo, contribuindo para a proteção dos tecidos contra danos celulares associados à hiperglicemia crônica. Assim, a inclusão de programas de exercício físico no tratamento de DM2 deve ser fortemente incentivada, com atenção especial à prescrição individualizada para maximizar os benefícios.

A combinação de diferentes modalidades de exercício, como o treinamento aeróbico, de resistência e o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT), apresenta resultados promissores ao ampliar os benefícios para o con-

trole glicêmico e o combate ao estresse oxidativo. A capacidade do exercício físico de estimular adaptações mitocondriais, aumentar a expressão do transportador de glicose GLUT4 e melhorar a sensibilidade à insulina reforça seu papel como uma intervenção não farmacológica poderosa no manejo do DM2. Contudo, ainda há espaço para mais investigações, especialmente em relação à duração, intensidade e frequência ideais de cada modalidade de exercício, assim como o efeito de combinações específicas em diferentes subgrupos de pacientes.

Perspectivas futuras devem focar em ampliar o número de estudos clínicos randomizados para consolidar a melhor abordagem de exercício físico em termos de intensidade e periodicidade para pessoas com DM2. Além disso, é fundamental investigar o impacto de intervenções a longo prazo e explorar mecanismos adicionais, como o papel do microbioma intestinal e as respostas epigenéticas ao exercício. Essas novas abordagens poderão fornecer uma compreensão mais ampla e profunda dos benefícios do exercício físico, não só para o controle do DM2, mas também como uma estratégia de prevenção de suas complicações, com grande impacto na saúde pública e qualidade de vida dos pacientes.

Referências

ASSAR, M. E.; ÁLVAREZ-BUSTOS, A.; SOSA, P.; ANGULO, J.; RODRÍGUEZ-MAÑAS, L. Efeito da atividade física/exercício no estresse oxidativo e inflamação no envelhecimento muscular e vascular. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, p. 8713, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23158713>. Acesso em: [data de acesso].

CADERNOS DE ATENÇÃO BÁSICA, nº 36. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica - Diabetes Mellitus. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013. 31 p.

CHAKRABORTY, S.; VERMA, A.; GARG, R.; SINGH, J.; VERMA, H. Cardiometabolic Risk Factors Associated With Type 2 Diabetes Mellitus: A Mechanistic Insight. **Clin Med Insights Endocrinol Diabetes**, 2023 Dec 25;16:11795514231220780. doi: 10.1177/11795514231220780. PMID: 38148756; PMCID: PMC10750528.

CHANG, M. C.; YANG, S. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. **Ann Palliat Med**, 2023 Mar;12(2):390-398. doi: 10.21037/apm-22-693. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36786097.

COBAS, R.; RODACKI, M.; GIACAGLIA, L.; CALLIARI, L.; NORONHA, R.; VALERIO, C.; CUSTÓDIO, J.; SANTOS, R.; ZAJDENVERG, L.; GABBAY, G.; BERCOLUCI, M. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. **Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2022. DOI: 10.29327/557753.2022-2, ISBN: 978-65-5941-622-6.

COSTA, L. A. P. C.; HENRIQUE, O. A. R. Suplementação de antioxidantes na prática de exercícios físicos e na saúde: uma revisão sistemática. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 571-581, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>.

COSTA, L. A. P. C.; HENRIQUE, O. A. R. Suplementação antioxidante e o papel no desempenho físico. **Revista de Nutrição**, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rn/a/Fvg4wkYjZPgsFs95f4chVjx/>.

DA SILVA, A. D.; DE MATOS JUNIOR, N. L.; DAMASCENO, D. D.; GUIMARÃES, N. S.; GOMES, J. M. G. Estado nutricional, fatores de risco e comorbidades em adultos portadores de diabetes mellitus tipo 2. **HU Revista**, p. 2-3, 18 out. 2020.

DUAN, Y.; LU, G. A Randomized Controlled Trial to Determine the Impact of Resistance Training versus Aerobic Training on the Management of FGF-21 and Related Physiological Variables in Obese Men with Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Sports Science and Medicine**, v. 23, n. 1, p. 495-503, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.52082/jssm.2024.495>.

GALICIA-GARCIA, U.; BENITO-VICENTE, A.; JEBARI, S.; LARREA-SEBAL, A.; SIDDIQI, H.; URIBE, K. B.; OSTOLAZA, H.; MARTÍN, C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6275, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.

GUAN, S.; et al. Advanced glycation end products and their receptors in cardiovascular diseases. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, p. 669614, 2021.

KHADILKAR, A. V.; BHADE, K. Rising Type 2 Diabetes Mellitus in Indian Adolescents: Insights Into Prevalence, Prevention and Predictors. **Indian Journal of Pediatrics**, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12098-024-05264-1>.

KANALEY, J. A.; COLBERG, S. R.; CORCORAN, M. H.; MALIN, S. K.; RODRIGUEZ, N. R.; CRESPO, C. J.; KIRWAN, J. P.; ZIERATH, J. R. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 54, n. 2, p. 353-368, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002800>.

KOBAYASHI, Y.; LONG, J.; DAN, S.; JOHANNSEN, N. M.; TALAMOA, R.; RAGHURAM, S.; CHUNG, S.; KENT, K.; BASINA, M.; LAMENDOLA, C.; HADDAD, F.; LEONARD, M. B.; CHURCH, T. S.; PALANIAPPAN, L. Strength training is more effective than aerobic exercise for improving glycaemic control and body composition in people with normal-weight type 2 diabetes: a randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 66, n. 10, p. 1897-1907, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05958-9>.

LI, L.; et al. Resistance training reduces oxidative stress and improves insulin sensitivity in type 2 diabetes: A meta-analysis. **Sports Medicine**, v. 50, n. 4, p. 731-746, 2020.

MAGLIANO, D. J.; BOYKO, E. J.; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04985-9>.

MARTINS, F. Estresse oxidativo e os impactos na saúde. 2019. Tese (Doutorado em Fisiologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/D.17.2019.tde-01082019-101404>.

MELO, J. C. S.; et al. Papel dos antioxidantes no estresse oxidativo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 7, p. 1000-1012, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000700005>.

NOGUEIRA, J. A.; ALMEIDA, M. E.; MONTEIRO, P. M.; BATISTA, E. M.; FERNANDES, F. F. Benefícios do exercício físico na doença arterial coronariana. **Revista Brasileira de Cardiologia**, v. 10, n. 1, p. 45-50, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1679-4508.20200001>.

OGAWA, T.; et al. Exercise, metabolic syndrome, and diabetes: A physiological and biochemical overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, p. 5405, 2020. DOI: 10.3390/ijms21165405.

ROLLO, M. E.; et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic complications and the effects of exercise. **Journal of Diabetes Research**, v. 2022, p. 9745658, 2022. DOI: 10.1155/2022/9745658.

SANTANA, F. S.; LOPES, A. C. Benefícios do exercício físico na saúde mental: uma revisão. **Saúde em Debate**, v. 44, n. 1, p. 295-309, 2020. DOI: 10.1590/0103-11042020S021.

SARAFIN, B.; et al. Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes: A meta-analysis. **Diabetologia**, v. 64, n. 10, p. 2047-2058, 2021. DOI: 10.1007/s00125-021-05495-5.

SOUZA, D. L.; BICUDO, R. R.; BATISTA, A. L.; SILVA, T. F. G. Benefícios do exercício físico na saúde mental: uma revisão. **Revista Brasileira de Terapias Comportamentais**, v. 1, n. 1, p. 75-84, 2021. DOI: 10.3385/rbtc.v1i1.1726.

TAVARES, G. C.; FURTADO, M. S. Efeito do exercício físico sobre a saúde do idoso: uma revisão. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, n. 4, p. 1231-1240, 2022. DOI: 10.1590/0102-311X00169021.

VILAS-BOAS, J.; et al. Efeitos do exercício físico na saúde do diabético tipo 2: uma revisão sistemática. **Jornal Brasileiro de Medicina do Esporte**, v. 23, n. 1, p. 73-78, 2017. DOI: 10.1590/1517-869220172301012.

YU, S.; ZHANG, J.; LI, J.; LIU, H. The Role of Antioxidants in Diabetes Complications. **Current Diabetes Reports**, v. 21, n. 8, p. 25, 2021. DOI: 10.1007/s11892-021-01389-5.

ZHANG, Y.; ZHAO, H.; YANG, Y.; SHEN, Y. Effect of exercise on diabetes and cardiovascular disease risk: A review. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, p. 694913, 2021. DOI: 10.3389/fcvm.2021.694913.

ZHOU, B.; et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic complications and the effects of exercise. **Journal of Diabetes Research**, v. 2022, p. 9745658, 2022. DOI: 10.1155/2022/9745658.

CAPÍTULO 8

OS EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NA MODULAÇÃO DE PARÂMETROS RELACIONADOS AO ESTRESSE OXIDATIVO NO CÂNCER DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC)

Adinei Abadio Soares

Guilherme Fernando Nunes

Yghor Augusto da Rocha Ricardo

Lorraine Queiroz Oliveira Pereira

Silas Santos

Keroli Eloiza Tessaro da Silva

João Victor Garcia de Souza

Débora Tavares de Resende e Silva

Doi: 10.48209/978-65-5417-369-7

Introdução

Estudos indicam que o exercício físico em seres humanos combate os aspectos neurodegenerativos, aprimora a capacidade cognitiva, melhora o potencial de aprendizado e potencializa a neuroplasticidade, a memória e os aspectos psicológicos (Cassilhas, Tufik S, de Mello, 2016). Além disso, existem evidências de que as atividades físicas desempenham funções antitumorais importantes no organismo, principalmente na regulação das função mitocondrial e do metabolismo celular (Vulczak, Alberici, *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a indicação do exercício físico para pessoas com câncer deve ser individualizada e cautelosa, de forma que se considere a especificidade

de cada paciente. Esse cuidado é importante, pois um estudo recente demonstrou que o exercício físico pode ser benéfico para os pacientes acima de 18 anos diagnosticados com neoplasias e que as atividades físicas são primordiais antes, durante e depois da terapia aplicada contra os diversos tipos de tumores e em diversos estadiamentos da doença, inclusive nos estadiamentos avançados do câncer (Maddocks, 2020).

Outro fator importante a ser considerado nas terapias contra o desenvolvimento do câncer é a possibilidade de regulação negativa do estresse oxidativo no combate às neoplasias. Isso porque, as espécies reativas de oxigênio, as quais estão presentes em grande quantidade nas células tumorais, têm relação direta e indireta com o metabolismo celular, participam da modulação de diversas vias pró-tumorais e promovem a mutação do DNA nos tumores. Assim, é importante ativar as propriedades antioxidantes das células para combater o estresse oxidativo e proporcionar resultados positivos no controle do câncer (Gorrini, Harris, Mak, 2013). Nesse contexto terapêutico adjuvante, a atividade física tem a capacidade de melhorar o potencial antioxidante do organismo, atuar nas mitocôndrias e combater o estresse oxidativo (Assar, *et al.*, 2022).

Entretanto, atualmente, ainda existem várias dificuldades relacionadas não apenas a implementação das intervenções terapêuticas efetivamente resolutivas contra os tumores, como também a definição de um prognóstico assertivo a cada uma das neoplasias, como ocorre naquelas que acomete o sistema nervoso central. Nesse contexto, considerando as propriedades distintas de cada neoplasia, o glioblastoma é um dos tumores que apresenta o maior desafio para o controle efetivo (Mrad, *et al.*, 2021).

Diante da malignidade das neoplasias e da necessidade de promover o bem estar do ser humano, esse trabalho objetivou analisar estudos publicados na plataformas científicas Pubmed e em revistas indexadas. Isso foi feito para verificar a validade da hipótese, a qual julga que o exercício físico modula parâmetros do estresse oxidativo no desenvolvimento dos cânceres do sistema nervoso central.

Desenvolvimento Teórico

A prática de exercícios físicos aeróbios ou de resistência proporciona benefícios para a saúde humana. Isso porque, ela apresenta o potencial de orientar o sistema imunológico, combater as respostas pró-inflamatórias e regular os processos oxidativos. Tal capacidade regulatória benéfica, proporcionada pelas atividades de movimentação corporal, pode ser observada se os exercícios físicos forem realizados em intensidade moderada e em frequência média de três vezes em período de sete dias (Puhle *et al.*, 2023).

A atividade física praticada por seres humanos apresenta efeitos positivos e pode não somente possibilitar uma melhor qualidade de vida, mas também resguardar a capacidade intelectual, a percepção individual e a compreensão saudável das próprias emoções. Ademais, é capaz de atuar no combate aos distúrbios mentais, como os transtornos depressivos e os transtornos de ansiedade, devido ao seu papel no controle do estresse psicológico e na melhora dos sinais e sintomas decorrentes de tais enfermidades. Isso porque, ela induz a sensação de plenitude, conforto, equilíbrio corporal e mental, o que pode ser observado nas pessoas que praticam atividades físicas regularmente (Herbert, 2022).

Desse modo, é importante reforçar que a prática de exercícios físicos pode atuar a favor da saúde humana quando executada em quantidades moderadas, intervaladas e controladas. Nesse contexto, dados e estudos científicos indicam que os exercícios físicos são indispensáveis para regular a homeostase das atividades oxidativas e para combater o estresse oxidativo. Isso decorre do fato de que a prática apropriada de exercício físico combate o desbalanço oxidativo e aumenta a concentração de moléculas antioxidantes no organismo, como SOD1 (Superóxido Dismutase 1), SOD2 (Superóxido Dismutase 1) e GPX1 (Glutathione Peroxidase 1), as quais atuam em benefício da integridade fisiológica e do balanceamento redox corporal (Powers *et al.*, 2020).

Todavia, ressalta-se que o excesso de esforço físico, a prática muito prolongada, intensa e exaustiva de atividade física, pode provocar efeitos indesejados no organismo, os quais ocorrem devido às atividades desempenhadas,

principalmente, pelos músculos que ocasiona o desequilíbrio redox e o aumento do estresse oxidativo. Dessa forma, as fibras musculares e tecidos produzem espécies reativas de oxigênio (ERO) que se acumulam no sangue, nos músculos e nas demais estruturas teciduais. Essas ERO podem oxidar moléculas orgânicas indispensáveis para o organismo. Porém, atualmente ainda não há uma concordância definitiva sobre a predominância dos efeitos prejudiciais sobre os efeitos benéficos no organismo submetido aos esforços físicos prolongados e intensos. Isso porque, apesar de haver aumento expressivo do estresse oxidativo nessas atividades físicas excessivas, evidências científicas também sugerem que podem ocorrer adaptações orgânicas e fisiológicas do corpo contra esses efeitos, e que esse tipo de esforço físico podem proporcionar mais benefícios do que prejuízos à saúde (Powers *et al.*, 2020).

As concentrações elevadas de ERO (as quais podem ser apresentadas pelo Radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), Peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e Radical hidroxila ($\bullet OH$)) e do Radical óxido nítrico ($NO^{\bullet}$), podem causar problemas consideráveis para a saúde, como oxidação de proteínas, dano oxidativo aos lipídios, danos ao DNA, ativação de vias bioquímicas e exaustão do tecido muscular. Destaca-se que o radical hidroxila tem alto potencial de oxidação e podem ser extremamente nocivos devido à capacidade de oxidar facilmente com moléculas próximas ele (Powers *et al.*, 2020).

Para mais, se as células forem expostas às ERO, por um longo período de tempo, elas podem sofrer danos estruturais e funcionais, os quais são intrínsecos ao desenvolvimento de doenças como câncer. (Powers *et al.*, 2020). À vista disso, em circunstâncias em que a capacidade de ação endógena das enzimas antioxidantes é superada pelas atividades das ERO e RNS, e as concentrações dessas substâncias se tornam elevadas no estresse oxidativo, ocorre não somente a modificação das estruturas dos ácidos nucleicos proteínas e lipídeos, como também a indução do processo de inflamação crônica. Esse evento provoca a alteração das propriedades genéticas e epigenéticas associadas à atividade oncogênica e também inviabiliza as atividades moleculares inibidoras dos tumores. Dessa forma, tais fatores desencadeiam proliferação descontrolada de células e o desenvolvimento das neoplasias (Jelic, *et al.*, 2021).

As neoplasias mais prevalentes que se desenvolvem no cérebro são conhecidas como, gliomas, meningiomas e metástases, de forma que essa última se desenvolve no neuroeixo pela instalação de células tumorais que advêm de outros tecidos. Dentre as neoplasias primárias do sistema nervoso central, em adultos, o glioblastoma recebe destaque especial pelo potencial de fatalidade e pela alta recorrência. Esses tumores necessitam de tratamentos específicos, como neurocirurgia, quimioterapia e radioterapia (Figuerola, Lee, 2018). A compreensão dos fatores tumorais é indispensável para possibilitar a efetivação do diagnóstico assertivo e ampliar a capacidade terapêutica, além de possibilitar a indicação de tratamentos mais eficazes para o combate aos tumores do sistema nervoso central (Berge, *et al.*, 2021).

Resultados e Discussão

Um estudo de revisão sobre a pressão oxidativa e o sistema nervoso central concluiu que o estresse oxidativo é um fator que prejudica as atividades bioquímicas, as quais são primordiais para o desenvolvimento normal das funções cerebrais. A sobrecarga de espécies oxidativas decorre da superprodução de radicais livres e da incapacidade dos agentes antioxidantes de neutralizá-los. Nesse contexto, a utilização intensa de oxigênio pelo cérebro e o excesso de lipídios favorece a formação de radicais livres que são observados no estresse oxidativo (Salim, 2017). Isso porque, o cérebro utiliza até 20% de todo consumo de oxigênio do corpo, o que pode resultar na superprodução de radicais livres de oxigênio e elevar as concentrações intracranianas de ERO, a qual favorece o estresse oxidativo e afeta as atividades bioquímicas. As ERO são geradas predominantemente pelas mitocôndrias das microglia e astrócitos em atividade (Jaganjac *et al.*, 2021).

Todavia, é importante ressaltar que as ERO em quantidade controladas são indispensáveis para as atividades cerebrais saudáveis, como a transmissão de informações neuronal, expressão de genes e adaptabilidade sináptica (Jaganjac *et al.*, 2021).

Uma nova pesquisa que estudou dados científicos disponíveis nos últi-

mas décadas sobre a oxidação de lipídios em neoplasias cerebrais demonstrou que em um ambiente orgânico saudável os níveis formação de radicais livres são controlados por diversos agentes, como o complexo tiorredoxina, o complexo glutathiona (GSH), a atividade da catalase (CAT), o superóxido dismutase (SOD) e o NRF2 (Fator Nuclear, Erythroid 2 Like 2), os quais evitam o estresse oxidativo e protegem os genes. Todavia, se a ação desse sistema antioxidante for insuficiente ocorre o estresse oxidativo, que pode provocar modificações genéticas nas células e promover o desenvolvimento de cânceres cerebrais ou ativar a tumorigênese (Jaganjac *et al.*, 2021).

Ademais, para reforçar essa dualidade, entre os efeitos protetivos ou prejudiciais das espécies reativas, é importante ressaltar que um estudo científico realizado recentemente demonstrou que a presença controlada de radicais livres de oxigênio e os níveis saudáveis de ERO são essenciais para o organismo, sendo capaz de protegê-lo contra doenças, como os tumores. Porém, níveis elevados de ERO causam mutações e danos nas estruturas genéticas que promovem a formação tumoral (Jaganjac *et al.*, 2021).

Outro estudo sugere que o aumento controlado e adequado do estresse oxidativo pode ter um potencial considerável para induzir a morte de células de tumores, como as dos glioma, e que essa atividade oxidativa pode ter efeitos terapêuticos importantes no futuro (Ostrowski, Pucko, 2022). Nesse viés, é relevante ressaltar que os níveis elevados das ERO produzidas pelas células na resposta inflamatória aguda tem a capacidade de destruir as células tumorais (Jaganjac *et al.*, 2021; Ostrowski, Pucko, 2022).

Porém, se essa atividade oxidativa for prolongada e atuar por um longo período, as ERO produzidas pelas células inflamatórias exercem atividade pró-tumorais. Dessa forma, a inflamação crônica junto a exposição duradoura às ERO são fatores prejudiciais associados à tumorigênese (Jaganjac *et al.*, 2021).

O organismo submetido às condições favoráveis à oxidação e a fatores pró-inflamatórios está associado ao desenvolvimento de tumores, como os gliomas, e a maior resistência às terapias tumorais. Para mais, o estresse oxidativo também favorece a carcinogênese ao promover a instabilidade genética das células (figura 1) (Ostrowski, Pucko, 2022).

Figura 1 – Exercícios físicos, oxidação e tumorigênese

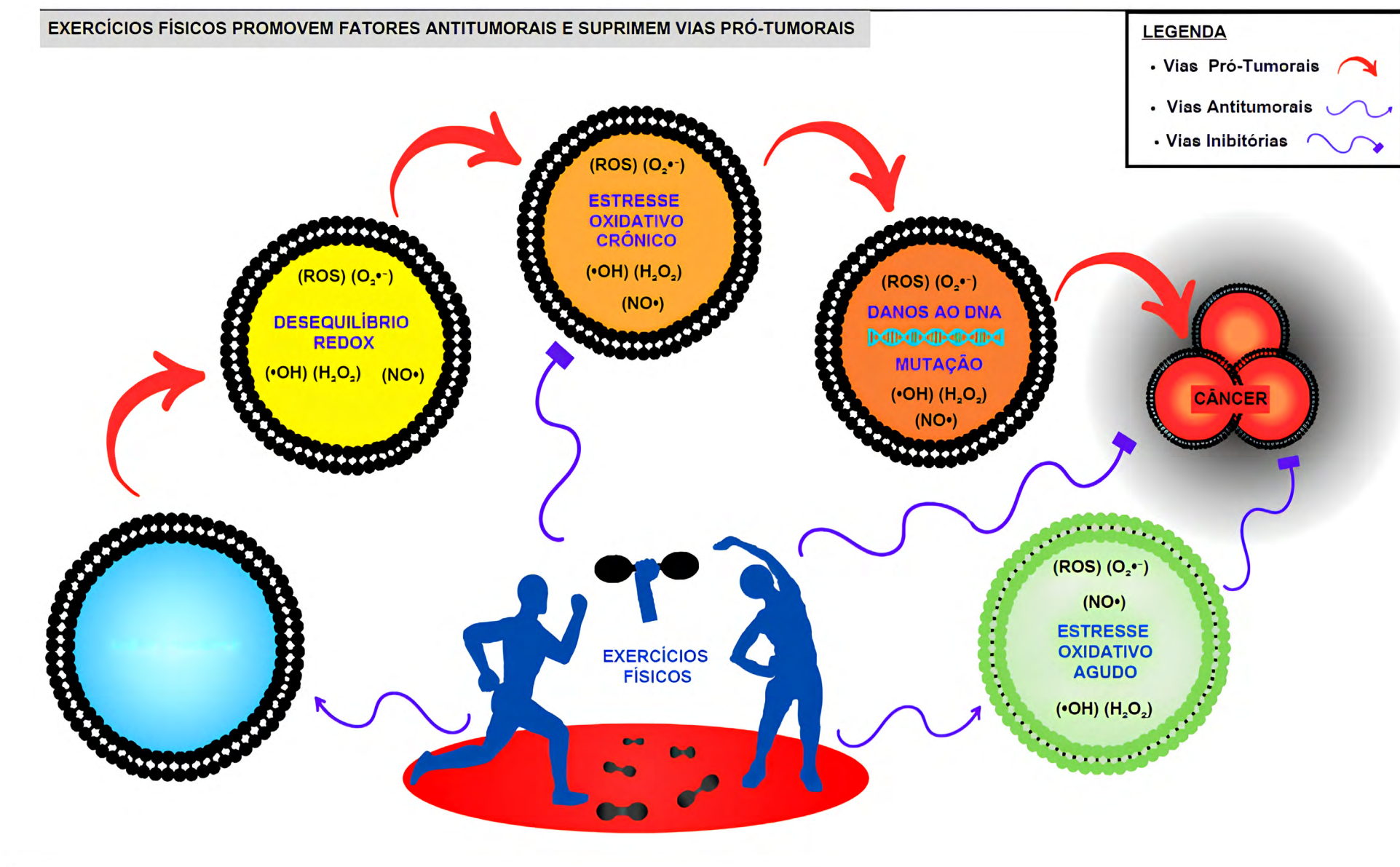


Figura 1 (Fonte da imagem: Próprio autor): O produção desequilibrada e prolongada de espécies de reativas de oxigênio, como ($O_2^{\bullet-}$) ($\bullet OH$) (H_2O_2), e de espécies reativas de nitrogênio ($NO\bullet$) provoca o desequilíbrio redox que intensifica o acúmulo das espécies reativas e evidencia a insuficiência de neutralização delas nas células. Isso leva a instalação do estresse oxidativo crônico que provoca modificação no interior das células e alterações no material genético, o que favorece a carcinogênese e o desenvolvimento dos cânceres. Porém, se o estresse oxidativo for agudo e controlado adequadamente, ele pode destruir as células cancerígenas. Nesse contexto, o exercício físico tem o potencial de regular o estresse oxidativo para combater o desenvolvimento dos tumores. Além disso, atividades físicas podem promover fatores anticancerígenos, como os de proteção celular, que atuam contra os tumores.

Os tumores originários das células gliais podem corresponder a uma taxa de até 80% de todos os cânceres cerebrais (Liu *et al.*, 2022). As moléculas oxidativas, como as espécies reativas de oxigênio, nessas neoplasias, são produzidas no interior das células: no retículo rugoso intracelular pela atuação da PDI (proteína dissulfeto isomerase) e ERO-1 (oxidoredutina-1); na membrana plasmática por intermédio da ação de COX-2 (ciclooxigenase 2), 15-LOX (15-lipoxigenase-1) e NOX (NADPH oxidase); no citosol por intermédio da atividade da XOR (xantina oxidoredutase); principalmente, nas mitocôndrias pela ação Complexo I (NADH: ubiquinona oxidoredutase) e do Complexo III (ubiquinol: citocromo c oxidoredutase) (Ostrowski, Pucko, 2022).

As mitocôndrias se destacam na formação de ERO, com o ânion superóxido (O_2^-), o radical hidroxila ($OH\cdot$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Nesse contexto, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) produzido pode gerar o radical hidroxila. Ademais, as ERO podem alterar as informações genéticas da mitocôndria por meio de danos causados ao DNA mitocondrial. Essa modificação provoca uma disfunção na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial respiratória, o que ocasiona a elevação da concentração de radicais livres nas células de nos gliomas. Nesse contexto, as ERO podem atuar na oxidação do DNA e ocasionar danos ao material genético, desencadear mutações, as quais transformarão células saudáveis em células de gliomas, e também potencializar a malignidade das células tumorais presentes nas neoplasias gliais (Ostrowski, Pucko, 2022).

Um estudo que reuniu diversas coortes multicêntricas de glioblastoma demonstrou que as atividades pró-tumorais e evolução dos glioblastomas são potencializadas no microambiente tomado pelo estresse oxidativo. Assim, essa pesquisa evidenciou que o estresse oxidativo tem a capacidade de estimular fatores tumorais, aumentar o número de neutrófilos e de macrófagos promotores de tumores do tipo M2 e de reduzir o potencial de ação das células assassinas naturais que atuam no combate das neoplasias (Liang *et al.*, 2024).

Uma pesquisa realizada em camundongos com gliomas demonstrou que atividade física pode atuar no controle do estresse oxidativo para combater o desenvolvimento desses tumores. A partir dessa investigação, ficou evidenciado que os ratos ativos com glioma de baixo grau apresentaram diminuição significativa do estresse oxidativo quando comparados aos animais sedentários. Os dados do estudo demonstraram importância estatística ($p < 0,001$) e indicam que o exercício físico pode regular negativamente o MDM2 (Mouse Double Minute 2) para garantir integridade e a capacidade de ação da P53 no controle dos genes e de fatores genéticos que são indispensáveis para induzir as atividades antitumorais, como as desempenhadas pelas caspase 9, e regular a produção de ERO, o que, conseqüentemente, promove a apoptose de células de gliomas (Chen, *et al.*, 2024). Desse modo, o exercício físico quando aplicado adequadamente e conforme a necessidade de cada paciente apresenta benefícios consideráveis para o combate às malignidades neurológicas (Tantillo, *et al.*, 2020).

Uma revisão sistemática realizada em 8 bases de dados cinéticos, entre os anos de 2011 a 2021, avaliou diversos estudos que juntos analisaram 1072 pacientes com câncer avançado de diversos subtipos. O trabalho demonstrou que a atividade física proporciona impactos positivos para pacientes com câncer, mesmo em estágio avançado, e que os exercícios físicos personalizados possuem o potencial de serem empregados como terapia adjuvante com o intuito de potencializar os efeitos benéficos das terapia principal administrada em diferentes condições oncológicas e clínicas (Cañamero. *et al.*, 2022).

Conclusão

As evidências científicas mais recentes indicam que o exercício físico individualizado e planejado conforme a necessidade de cada paciente é primordial para evitar a carcinogênese, melhorar o bem-estar dos indivíduos em tratamento contra os tumores e auxiliar, como terapia adjuvante, no combate às neo-

plasias. Pesquisas científicas indicam que os exercícios físicos podem modular o estresse oxidativo em tumores, como os gliomas, e promover a morte celular das células doentes, além de apresentar propriedades contra a carcinogênese.

Referências

ASSAR, M. E.; BUSTOS, A. Á.; SOSA, P.; ANGULO, J.; MAÑAS, L. R. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. **Int J Mol Sci.** v. 23, n.15, p.8713, 5 agos. 2022. Doi: 10.3390/ijms23158713.

BERGER, T. R.; WEN, P. Y.; LANG-ORSINI, M.; CHUKWUEKE, U. N. World Health Organization 2021 Classification of Central Nervous System Tumors and Implications for Therapy for Adult-Type Gliomas: **A Review. JAMA Oncol.** v.8, n.10, p.1493-1501, 1 out. 2022. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2844

CAÑAMERO, S. R.; COBO-CUENCA, A. I.; TORRES, J. M. C.; CARRAS-COSA, D. P. P.; SALAS E. S.; SOTOS, J. A. R.; MATEOS, T. C.; AGUILERA, J. A. L. Impact of physical exercise in advanced-stage cancer patients: Systematic review and meta-analysis. **Cancer Med.** v.1, n.19, p.3714-3727, Out. 2022. Doi: 10.1002/cam4.4746.

CASSILHAS, R. C.; TUFIK, S.; DE MELLO M. T. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. **Cell Mol Life Sci.** v. 73, n.5, p.975-83, mar. 2016. Doi: 10.1007/s00018-015-2102-0.

CHEN, Y.; FAN, Z.; LUO, Z.; KANG, X.; WAN, R.; LI, F.; LIN, W.; HAN, Z.; QI, B.; LIN, J.; SUN, Y.; HUANG, J.; XU, Y.; CHEN, S. Impacts of Nutlin-3a and exercise on murine double minute 2-enriched glioma treatment. **Neural Regen Res.** v.20, n.4, p.1135-1152, 1 abr. 2024. Doi: 10.4103/NRR.NRR-D-23-00875.

FIGUEROA, J. R. M.; LEE, E. Q. Brain Tumors. **Am J Med.** v. 131, n.8, p.874-882, agosto 2018. Doi: 10.1016/j.amjmed.2017.12.039.

GORRINI, C.; HARRIS, IS.; MAK, T. W. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. **Nat Rev Drug Discov.** v.12, n.12, p.931-47, dez. 2013. Doi: 10.1038/nrd4002.

HERBERT C. Enhancing Mental Health, Well-Being and Active Lifestyles of University Students by Means of Physical Activity and Exercise Research Programs. **Front Public Health**. v. 10, p.849093, 25 Abril 2022. Doi: 10.3389/fpubh.2022.849093.

JAGANJAC, M.; CINDRIĆ, M.; JAKOVČEVIĆ, A.; ŽARKOVIĆ. K.; ŽARKOVIĆ, N. Lipid peroxidation in brain tumors. **Neurochem Int**. v.149, p.105118, out. 2021. Doi: 10.1016/j.neuint.2021.105118.

JELIC, M. D.; MANDIC, A. D.; MARICIC, S. M.; SRDJENOVIC, B. U. Oxidative stress and its role in cancer. **J Cancer Res Ther**. v.17, n.1, p.22-28, Jan-Mar 2021. Doi: 10.4103/jcrt.JCRT_862_16.

LIANG, X.; WANG, Z.; DAI, Z.; LIU, J.; ZHANG, H.; WEN, J.; ZHANG, N.; ZHANG, J.; LUO, P.; LIU, Z.; LIU, Z.; CHENG, Q. Oxidative stress is involved in immunosuppression and macrophage regulation in glioblastoma. **Clin Immunol**. v.258, p.109802, jan. 2024. Doi: 10.1016/j.clim.2023.109802.

LIU, S.; DONG, L.; SHI, W.; ZHENG, Z.; LIU, Z.; MENG, L.; XIN, Y.; JIANG, X. Potential targets and treatments affect oxidative stress in gliomas: An overview of molecular mechanisms. **Front Pharmacol**. v.13, p.921070, 22 jul. 2022. Doi: 10.3389/fphar.2022.921070.

MADDOCKS, M. Physical activity and exercise training in cancer patients. **Clin Nutr ESPEN**. v.40, p.1-6, dez. 2020. Doi: 10.1016/j.clnesp.2020.09.027.

MRAD, Z. A, GHARIOS J. B.; MOUBARAK. M. M.; CHALHOUB, A.; MOUSSALEM, C.; BAHMAD H. F.; ABOU-KHEIR, W. Central nervous system tumors and three-dimensional cell biology: Current and future perspectives in modeling. **World J Stem Cells**. v.13, n.8, p.1112-1126, 26 agos. 2021. Doi: 10.4252/wjsc.v13.i8.1112.

OSTROWSKI R. P.; PUCKO, E. B. Harnessing oxidative stress for anti-glioma therapy. **Neurochem Int**. v.154, p.105281, mar. 2022. Doi: 10.1016/j.neuint.2022.105281.

POWERS, S. K.; DEMINICE, R.; OZDEMIR, M.; YOSHIHARA, T.; BOMKAMP, M. P.; HYATT, H. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe?. **J Sport Health Sci**. v.9, n.5, p.415-425, set. 2020. Doi: 10.1016/j.jshs.2020.04.001.

PUHLE J. G.; CORRALO V. S.; SOARES A. A.; KROTH J. V.; GALLINA M. M.; CAVASIN M. G.; ANSOLIN V.; CRISTO D. DALAGNOL A. M. K.; SILVA D. T. R.; CAVALLIERI G. V.; ROSSI R. C. Proteção imunológica mediada por exercício na doença renal crônica diminui infecção e evolução grave da COVID-19. **J Clin Cell Immunol.** V.14, P. 692, 2023. Doi: 10.35248/2155-9899.23.14.692.

SALIM, S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. **J Pharmacol Exp Ther.** p.360, n.1, p.201-205, Jan 2017. Doi: 10.1124/jpet.116.237503.

TANTILLO, E.; COLISTRA, A.; BARONCELLI, L.; COSTA, M.; CALEO, M.; VANNINI, E. Voluntary Physical Exercise Reduces Motor Dysfunction and Hampers Tumor Cell Proliferation in a Mouse Model of Glioma. **Int J Environ Res Public Health.** v.17, n.16, p.5667, 5 agos. 2020. Doi: 10.3390/ijerph17165667.

VULCZAK, A.; ALBERICI, L. C. Physical Exercise and Tumor Energy Metabolism. **Cancer Treat Res Commun.** v.32, p.100600, 2022. Doi: 10.1016/j.ctarc.2022.100600.

CAPÍTULO 9

ESTRESSE OXIDATIVO, EXERCÍCIO FÍSICO E OBESIDADE

Eduardo Ottobelli Chielle

João Vitor Lewe Colibaba

Laysa Anacleto Schuh

Matheus Gonçalves Cavassin

Luciara Nunes Severo

Josiano Guilherme Puhle

Doi: 10.48209/978-65-5417-369-9

Resumo: O estresse oxidativo é um fenômeno biológico resultante do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante do organismo. As EROs, geradas principalmente nas mitocôndrias durante a respiração celular, desempenham papéis fisiológicos cruciais, mas seu excesso pode causar danos a componentes celulares, contribuindo para doenças crônicas como câncer, doenças cardiovasculares, diabetes e neurodegenerativas. A obesidade, uma condição complexa caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura, agrava o estresse oxidativo e aumenta o risco de desenvolvimento dessas doenças. Este estudo tem como objetivo geral revisar a literatura sobre a modulação do estresse oxidativo pelo exercício físico, destacando os mecanismos biológicos envolvidos, as adaptações benéficas resultantes e a importância da atividade física na gestão da obesidade. A metodologia utilizada é uma revisão narrativa, abrangendo estudos recentes que exploram a relação entre a prática de exercícios e as respostas antioxidantes do corpo. A pesquisa examina como o exercício, especialmente em intensidades elevadas, inicialmente aumenta a produção de EROs, mas promove adaptações que melhoram a capacidade antioxidante, aumentando a expressão de enzimas como superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase. A longo prazo, o exercício regular reduz o estresse oxidativo basal e o

risco de danos celulares, contribuindo para a prevenção de doenças associadas ao dano oxidativo, especialmente em indivíduos obesos. Assim, o exercício físico se revela um importante modulador do estresse oxidativo, ressaltando sua relevância na promoção da saúde e na prevenção de doenças crônicas, além de ser uma estratégia eficaz no manejo da obesidade. Esta revisão busca fornecer uma compreensão abrangente das interações entre exercício físico, estresse oxidativo, obesidade e saúde, enfatizando a importância de um estilo de vida ativo.

Palavras-chave: Exercício Físico. Obesidade. Estresse Oxidativo. Antioxidantes.

Abstract: Oxidative stress is a biological phenomenon resulting from the imbalance between the production of reactive oxygen species (ROS) and the antioxidant capacity of the organism. ROS, primarily generated in the mitochondria during cellular respiration, play crucial physiological roles, but their excess can cause damage to cellular components, contributing to chronic diseases such as cancer, cardiovascular diseases, diabetes, and neurodegenerative disorders. Obesity, a complex condition characterized by excessive fat accumulation, exacerbates oxidative stress and increases the risk of developing these diseases. This study aims to review the literature on the modulation of oxidative stress by physical exercise, highlighting the biological mechanisms involved, the beneficial adaptations resulting from exercise, and the importance of physical activity in managing obesity. The methodology used is a narrative review, encompassing recent studies that explore the relationship between exercise practice and the body's antioxidant responses. The research examines how exercise, especially at high intensities, initially increases the production of ROS but promotes adaptations that improve antioxidant capacity, enhancing the expression of enzymes such as superoxide dismutase (SOD), catalase, and glutathione peroxidase. In the long term, regular exercise reduces basal oxidative stress and the risk of cellular damage, contributing to the prevention of diseases associated with oxidative damage, especially in obese individuals. Thus, physical exercise emerges as an important modulator of oxidative stress, highlighting its relevance in promoting health and preventing chronic diseases, as well as being an effective strategy in managing obesity. This review seeks to provide a comprehensive understanding of the interactions between physical exercise, oxidative stress, obesity, and health, emphasizing the importance of an active lifestyle.

Keywords: Physical Exercise. Obesity. Oxidative Stress. Antioxidants.

Introdução

O estresse oxidativo é um fenômeno biológico que ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade do sistema antioxidante do corpo de neutralizá-las. As EROs, que incluem radicais livres como o ânion superóxido, o radical hidroxila e o peróxido de hidrogênio, são subprodutos naturais do metabolismo celular e desempenham papéis importantes em várias funções fisiológicas, incluindo a sinalização celular e a defesa imunológica. No entanto, quando produzidas em excesso, essas espécies reativas podem causar danos a componentes celulares essenciais, como lipídios, proteínas e DNA, levando a disfunções celulares que estão associadas a uma série de doenças, incluindo câncer, doenças cardiovasculares, diabetes e doenças neurodegenerativas. Isso torna o estresse oxidativo um fator crítico na fisiopatologia de muitas condições crônicas (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2022; SIES, 2020).

Os mecanismos biológicos envolvidos no estresse oxidativo começam com a produção de EROs, sendo as mitocôndrias a principal fonte durante a respiração celular. Outras fontes incluem o retículo endoplasmático, peroxissomos e enzimas como a NADPH oxidase. Para combater o potencial dano das EROs, o corpo humano possui um complexo sistema antioxidante que inclui enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase, além de moléculas antioxidantes não enzimáticas, como vitaminas C e E, glutathione e flavonoides. Quando o sistema antioxidante é sobrecarregado, ocorre dano oxidativo, que pode resultar em peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e mutações no DNA, contribuindo para o desenvolvimento de várias doenças (GARCÍA-BEAS et al., 2023; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2022).

O exercício físico, por sua vez, é amplamente reconhecido por seus inúmeros benefícios à saúde, incluindo a melhoria da aptidão cardiovascular, o for-

talecimento muscular, a manutenção do peso corporal saudável e a promoção do bem-estar mental. Além disso, o exercício desempenha um papel complexo na modulação do estresse oxidativo. Durante o exercício, especialmente em intensidades elevadas, há um aumento na produção de EROs devido à maior atividade metabólica e ao aumento do consumo de oxigênio. Isso pode inicialmente parecer paradoxal, pois o exercício é geralmente associado a benefícios à saúde. No entanto, o aumento transitório nas EROs induzido pelo exercício pode atuar como um sinalizador para adaptações benéficas (HIGASHIMARU et al., 2022; PALLAVI et al., 2023).

Com o exercício regular, o corpo desenvolve adaptações que aumentam sua capacidade antioxidante. Isso inclui o aumento da expressão de enzimas antioxidantes, como SOD, catalase e glutathione peroxidase, que ajudam a neutralizar as EROs de forma mais eficaz, reduzindo o risco de dano oxidativo. Embora o exercício agudo possa aumentar temporariamente o estresse oxidativo, o exercício crônico está associado a uma redução do estresse oxidativo basal, devido às adaptações antioxidantes e à melhora na eficiência mitocondrial, que reduz a produção de EROs em repouso. Além disso, ao reduzir o estresse oxidativo crônico, o exercício físico regular contribui para a prevenção de doenças associadas ao dano oxidativo, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e certas formas de câncer (RICCI et al., 2023; ZHU et al., 2023).

Além disso, ao reduzir o estresse oxidativo crônico, o exercício físico regular contribui para a prevenção de doenças associadas ao dano oxidativo, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e certas formas de câncer. Portanto, o exercício físico atua como um modulador do estresse oxidativo, promovendo adaptações que fortalecem o sistema antioxidante do corpo e protegem contra o dano oxidativo. Essas adaptações são fundamentais para a promoção da saúde e a prevenção de doenças, destacando a importância do exercício regular como parte de um estilo de vida saudável.

Metodologia

Este estudo foi realizado por meio de uma revisão narrativa da literatura, com o intuito de investigar e discutir as evidências científicas que relacionam o exercício físico ao estresse oxidativo e à obesidade. A revisão narrativa é uma abordagem eficaz para reunir e sintetizar informações disponíveis sobre um determinado tópico, permitindo uma análise abrangente e crítica do conhecimento atual nessa área.

Para a pesquisa bibliográfica, foram utilizadas as bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo e Google Acadêmico, selecionadas pela sua relevância e abrangência nas áreas da saúde e ciências biomédicas. Os descritores empregados incluíram termos como obesidade, exercício físico, estresse oxidativo, marcadores antioxidantes, resistência à insulina e saúde metabólica, combinados utilizando operadores booleanos (“AND” e “OR”). A busca foi restrita a artigos publicados nos últimos dez anos (2013-2023) para garantir a inclusão de pesquisas recentes e relevantes, considerando apenas publicações em inglês e português.

Na revisão, foram considerados artigos originais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e estudos observacionais que abordassem a relação entre a prática de exercícios e os seguintes resultados: marcadores de estresse oxidativo, composição corporal, resistência à insulina e adaptações antioxidantes. Foram excluídos estudos que envolvessem intervenções farmacológicas ou cirúrgicas sem conexão direta com a prática de exercício, assim como aqueles que se concentraram exclusivamente em condições não relacionadas à obesidade.

A seleção dos artigos ocorreu em três etapas distintas. Primeiramente, foram lidos os títulos e resumos para identificar os estudos relevantes. Em seguida, os artigos pré-selecionados foram analisados de forma mais aprofundada, considerando objetivos, métodos, resultados e conclusões. Apenas os estudos que forneceram dados sobre intervenções com exercício físico e seus efeitos

sobre a obesidade e o estresse oxidativo foram considerados. Por último, os artigos que atenderam aos critérios de inclusão foram submetidos a uma análise crítica, levando em conta as metodologias utilizadas, a qualidade dos dados apresentados e as limitações observadas nos estudos.

Mecanismos do Estresse Oxidativo

As EROs são geradas principalmente nas mitocôndrias durante a respiração celular. A cadeia de transporte de elétrons, localizada na membrana interna mitocondrial, é responsável pela produção de ATP através da fosforilação oxidativa. Durante este processo, elétrons são transferidos através de complexos proteicos, e uma pequena quantidade de oxigênio é reduzida de forma incompleta, formando ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$) como um subproduto inevitável (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2022; SIES, 2020).

Segundo Sies (2020) além das mitocôndrias, várias outras fontes celulares contribuem para a produção de EROs:

1. NADPH Oxidase: Esta enzima é encontrada em várias células, incluindo neutrófilos, onde desempenha um papel crucial na resposta imune ao produzir EROs para destruir patógenos.
2. Xantina Oxidase: Envolvida no metabolismo das purinas, esta enzima gera superóxido e peróxido de hidrogênio como subprodutos da degradação da hipoxantina e xantina.
3. Peroxissomos: Organitos que realizam a β -oxidação de ácidos graxos, gerando peróxido de hidrogênio como subproduto.
4. Retículo Endoplasmático: Durante a síntese e dobramento de proteínas, o retículo endoplasmático pode gerar EROs, especialmente quando ocorre estresse de retículo.

O exercício físico é um exemplo clássico de um estressor fisiológico que aumenta a produção de EROs. Durante o exercício intenso, o aumento do consumo de oxigênio e a demanda energética elevam a produção de EROs, princi-

palmente nas mitocôndrias musculares. No entanto, o exercício regular induz adaptações que aumentam a capacidade antioxidante do organismo, um fenômeno conhecido como “paradoxo do exercício” (ZHU et al., 2023).

As EROs, quando em excesso, podem causar danos significativos às células, como por exemplo: Peroxidação Lipídica na qual as EROs atacam os ácidos graxos insaturados nas membranas celulares, resultando na formação de produtos tóxicos como malondialdeído e 4-hidroxinonenal, que comprometem a integridade e a função das membranas; Dano a Proteínas onde as EROs podem oxidar cadeias laterais de aminoácidos, levando à formação de carbonilas e à perda de função enzimática. A oxidação proteica pode afetar a atividade de enzimas críticas e a estrutura de proteínas essenciais; Dano ao DNA pois as EROs podem causar quebras na fita de DNA, formação de adutos e mutações, contribuindo para o desenvolvimento de câncer e outras doenças (PALLAVI et al., 2023).

Para se defender contra esses danos, Higashimaru e autores (2022) destacam que o organismo possui sistemas antioxidantes endógenos:

1. Enzimas Antioxidantes:

- Superóxido Dismutase (SOD): Converte o ânion superóxido em peróxido de hidrogênio, que é menos reativo.
- Catalase: Decompõe o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, neutralizando seu potencial danoso.
- Glutathione Peroxidase: Reduz o peróxido de hidrogênio e os hidroperóxidos lipídicos, utilizando glutathione como co-fator.

2. Antioxidantes Não Enzimáticos:

- Glutathione: Um tripeptídeo que atua diretamente na neutralização de EROs e na regeneração de outros antioxidantes.
- Vitaminas C e E: Atuam como varredores de radicais livres, protegendo lipídios, proteínas e DNA do dano oxidativo.

3. Outros Compostos: Flavonoides, carotenoides e outros compostos bioativos presentes na dieta também contribuem para a defesa antioxidante.

Esses sistemas antioxidantes trabalham em conjunto para manter o equilíbrio redox celular, essencial para a homeostase e a saúde. A compreensão dos mecanismos de estresse oxidativo e das defesas antioxidantes é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas visando a prevenção e o tratamento de doenças relacionadas ao estresse oxidativo.

Efeitos do Exercício Físico no Estresse Oxidativo

Exercício Agudo

Durante uma sessão de exercício agudo, especialmente de alta intensidade, ocorre um aumento significativo na produção de EROs. Isso é em parte devido ao aumento na taxa de consumo de oxigênio pelas mitocôndrias, que é necessário para atender à demanda energética dos músculos em atividade. Além disso, o exercício físico causa microlesões nas fibras musculares, ativando células inflamatórias que também geram EROs como parte da resposta inflamatória (HOFFMANN, WANG, 2023).

Essas EROs, embora potencialmente danosas, desempenham um papel crucial como sinais celulares. Elas ativam vias de sinalização que promovem a expressão de genes antioxidantes e de reparo celular. Por exemplo, o fator de transcrição NRF2 é ativado em resposta ao estresse oxidativo, levando à expressão de enzimas antioxidantes como a heme oxigenase-1 (HO-1) e a glutational S-transferase (GST) (MORAES et al., 2023).

Exercício Crônico

O exercício crônico, ou a prática regular de atividades físicas, leva a adaptações benéficas que reduzem a produção basal de EROs e aumentam a capacidade antioxidante. Essas adaptações incluem o aumento da Biogênese Mitochondrial em que o exercício regular estimula a proliferação de mitocôndrias nos músculos, aumentando a eficiência do uso de oxigênio e reduzindo

a produção de EROs por unidade de ATP produzido; melhoria da Capacidade Antioxidante pois ocorre um aumento na expressão de enzimas antioxidantes, como SOD, catalase e glutathione peroxidase, que neutralizam as EROs de forma mais eficaz; redução da Inflamação Sistêmica visto que o exercício regular diminui os níveis de marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR) e as citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α), que estão frequentemente associadas ao estresse oxidativo (HOFFMANN, WANG, 2023; MORAES et al., 2023).

Intensidade do Exercício

A intensidade do exercício é um determinante chave na produção de EROs. Em Exercícios de Baixa a Moderada Intensidade são geralmente considerado benéfico, pois não só minimiza o estresse oxidativo, mas também promove adaptações antioxidantes (LIU et al., 2023). Estudos mostram que exercícios como caminhada rápida ou ciclismo leve podem melhorar a capacidade antioxidante sem causar danos oxidativos significativos. Já Exercícios de Alta Intensidade como sprints ou treino intervalado de alta intensidade (HIIT), aumenta significativamente a produção de EROs. No entanto, quando realizado regularmente, pode induzir adaptações que aumentam a resistência ao estresse oxidativo. Atletas de elite, por exemplo, demonstram uma capacidade antioxidante elevada como resultado de treinamentos intensos e frequentes (MA et al., 2022; LIU et al., 2023).

Tipo de Exercício

O tipo de exercício também influencia o estresse oxidativo e as respostas antioxidantes. É descrito na literatura que em Exercício Aeróbico, atividades como corrida, natação e ciclismo são conhecidas por aumentar o consumo de oxigênio e a produção de EROs. No entanto, o exercício aeróbico regular melhora a eficiência mitocondrial e aumenta a capacidade antioxidan-

te celular, reduzindo assim o impacto das EROs a longo prazo. Assim como no Exercício Anaeróbico, atividades como levantamento de peso e exercícios de resistência de curta duração geram EROs através de mecanismos diferentes, incluindo a ativação de enzimas oxidativas e o acúmulo de ácido láctico. O exercício anaeróbico pode induzir adaptações antioxidantes, especialmente quando combinado com exercícios aeróbicos, criando um efeito sinérgico que melhora a saúde muscular e cardiovascular (ZHAO et al., 2023).

Implicações para a Saúde

O equilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade antioxidante é crucial para a saúde a longo prazo. O exercício físico, quando realizado de maneira regular e adequada, pode prevenir ou atenuar várias condições de saúde relacionadas ao estresse oxidativo, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e envelhecimento precoce. Além disso, o exercício é uma ferramenta poderosa para melhorar a saúde mental, reduzindo o risco de depressão e ansiedade, possivelmente através da modulação do estresse oxidativo e da inflamação (HOFMANN, WANG, 2023; MA et al., 2022; LIU et al., 2023; ZHAO et al., 2023).

Benefícios do Exercício Físico na Mitigação do Estresse Oxidativo

O exercício físico regular é amplamente reconhecido por seus benefícios na saúde geral, incluindo a mitigação do estresse oxidativo. Esse efeito positivo ocorre principalmente através do aumento da capacidade antioxidante e das adaptações mitocondriais. O exercício físico regular estimula uma série de adaptações no sistema antioxidante do corpo, que segundo Zhao e autores (2023) ajudam a neutralizar as espécies reativas de oxigênio (EROs) e a proteger as células contra danos oxidativos através da expressão de Enzimas Antioxidantes, dentre elas:

- **Superóxido Dismutase (SOD):** enzima crucial para a defesa antioxidante, pois catalisa a dismutação do radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) em pe-

róxido de hidrogênio (H_2O_2), que é menos reativo. O exercício regular aumenta a expressão de diferentes isoformas de SOD (SOD1 no citosol e SOD2 na mitocôndria), fortalecendo a primeira linha de defesa contra o estresse oxidativo.

- **Catalase:** catalisa a decomposição do peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, reduzindo assim a possibilidade de formação de radicais hidroxila altamente reativos. O exercício físico promove a expressão e atividade da catalase, especialmente em tecidos que consomem muito oxigênio, como o músculo esquelético e o coração.

- **Glutathione Peroxidase (GPx):** trabalha em conjunto com a catalase para decompor o peróxido de hidrogênio e reduzir hidroperóxidos lipídicos. A atividade da GPx também é aumentada pelo exercício regular, contribuindo para a proteção das membranas celulares contra a peroxidação lipídica.

O aumento na expressão e atividade dessas enzimas antioxidantes é mediado por fatores de transcrição como o NRF2, que é ativado em resposta ao estresse oxidativo e regula a expressão de genes antioxidantes (LIU et al., 2023).

O exercício físico é capaz de regular o sistema antioxidante através de Adaptações Mitocondriais. As mitocôndrias são as principais fontes de EROs durante o metabolismo aeróbico, e o exercício físico induz adaptações que melhoram sua função e eficiência promovendo a melhoria da Função Mitocondrial por meio da **Biogênese Mitocondrial**, pois o exercício físico estimula a biogênese mitocondrial, aumentando o número e a eficiência das mitocôndrias. Isso é mediado por fatores como o PGC-1 α (coativador-1 α do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma), que regula a expressão de genes envolvidos na biogênese mitocondrial e na respiração celular (MA et al., 2022; LIU et al., 2023; ZHAO et al., 2023).

A atividade física regular melhora a Eficiência Respiratória, visto que com mais mitocôndrias e melhor eficiência, há uma menor produção de EROs

por unidade de ATP gerado. Isso significa que, mesmo sob condições de alta demanda energética, as mitocôndrias de indivíduos treinados produzem menos EROs, reduzindo o estresse oxidativo (HOFFMANN, WANG, 2023).

Ainda o exercício físico promove a remoção seletiva de mitocôndrias danificadas através da mitofagia (**Autofagia Mitocondrial**), um processo que mantém a qualidade e a eficiência mitocondrial, prevenindo a acumulação de EROs e danos celulares.

O exercício físico regular não apenas melhora a capacidade antioxidante através do aumento da expressão de enzimas antioxidantes, mas também induz adaptações mitocondriais que melhoram a eficiência energética e reduzem a produção de EROs. Essas adaptações são fundamentais para mitigar o estresse oxidativo, contribuindo para a saúde celular e a prevenção de doenças crônicas associadas ao estresse oxidativo, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e neurodegenerativas (KAHN et al., 2023).

Cabe ressaltar que o exercício físico desempenha um papel crucial na promoção da saúde e na prevenção de doenças crônicas, principalmente através da mitigação do estresse oxidativo. O estresse oxidativo é um fator contributivo para várias condições de saúde, e a prática regular de atividades físicas pode atenuar seus efeitos adversos, beneficiando diversos aspectos da saúde (PEDERSEN, HOFFMAN-GOETZ, 2023).

As doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão, aterosclerose e doença arterial coronariana, estão intimamente ligadas ao estresse oxidativo. O exercício físico regular ajuda a reduzir o risco dessas doenças ao melhorar a função endotelial e aumentar a produção de óxido nítrico, um vasodilatador potente que melhora a circulação sanguínea. Além disso, o exercício promove adaptações antioxidantes que reduzem a inflamação e o acúmulo de placas nas artérias. A prática regular de exercícios também melhora o perfil lipídico, reduzindo níveis de LDL (colesterol “ruim”) e aumentando os níveis de HDL (colesterol “bom”), o que contribui para a saúde cardiovascular. Assim, ao miti-

gar o estresse oxidativo, o exercício atua como uma estratégia preventiva eficaz contra doenças cardiovasculares (HERNÁNDEZ et al., 2023).

O estresse oxidativo desempenha um papel significativo no desenvolvimento e progressão do diabetes tipo 2 e da síndrome metabólica. O exercício físico regular melhora a sensibilidade à insulina e a captação de glicose pelos músculos, reduzindo a glicemia e o risco de resistência à insulina. Além disso, o exercício promove a biogênese mitocondrial e melhora a eficiência mitocondrial, reduzindo as EROs associadas ao metabolismo da glicose. Essas adaptações ajudam a diminuir o estresse oxidativo sistêmico, que é um fator contribuinte para as complicações do diabetes, como neuropatia, nefropatia e retinopatia. Assim, o exercício é uma ferramenta essencial no manejo e prevenção de condições metabólicas (KAHN et al., 2023).

Além das doenças cardiovasculares e metabólicas, o estresse oxidativo está implicado em várias outras condições de saúde, incluindo doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson. O exercício físico tem mostrado efeitos neuroprotetores, promovendo a saúde cerebral através do aumento da neuroplasticidade e da produção de fatores neurotróficos, como o BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro) (MAO et al., 2023; RIMER et al., 2023). Essas mudanças ajudam a proteger os neurônios contra o dano oxidativo e a inflamação, retardando a progressão de doenças neurodegenerativas. Além disso, o exercício pode melhorar a função cognitiva e o humor, reduzindo os sintomas de depressão e ansiedade, que também estão associados ao estresse oxidativo (PEDERSEN, HOFFMAN-GOETZ, 2023).

O exercício físico é uma intervenção poderosa que pode mitigar o estresse oxidativo e suas implicações para a saúde. Ao promover adaptações antioxidantes e melhorar a eficiência mitocondrial, o exercício ajuda a prevenir e manejar uma variedade de doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes, síndrome metabólica e condições neurodegenerativas. A prática regular de atividades físicas deve ser encorajada como parte de um estilo de vida saudável para melhorar a qualidade de vida e reduzir o risco de doenças associadas ao estresse oxidativo (JIANG et al., 2023).

Fisiopatologia e Incidência da Obesidade

A obesidade é um problema de saúde complexo que vai além do simples acúmulo de gordura. Ela resulta de uma combinação de fatores genéticos, comportamentais e ambientais, e está fortemente relacionada ao estresse oxidativo. Este último é um estado em que há um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade do organismo de neutralizá-los, levando a danos celulares. Do ponto de vista fisiológico, a obesidade está ligada a alterações no metabolismo das gorduras, resistência à insulina e ao desencadeamento de um estado de inflamação crônica de baixo grau, que também está associado ao aumento do estresse oxidativo. Esses fatores aumentam o risco de doenças como diabetes tipo 2, hipertensão e problemas cardiovasculares (GHAFAR et al., 2020; DA SILVA et al., 2021).

Um aspecto central da fisiopatologia da obesidade é o papel das adipocinas, hormônios produzidos pelo tecido adiposo. A leptina, que ajuda a regular a saciedade, e a adiponectina, que possui efeitos anti-inflamatórios e facilita a ação da insulina, muitas vezes estão desreguladas em pessoas obesas. A resistência à leptina pode levar ao aumento do apetite e ao armazenamento excessivo de gordura, enquanto níveis reduzidos de adiponectina estão associados a um maior risco de doenças metabólicas. O estresse oxidativo, por sua vez, pode agravar essas disfunções, contribuindo para a resistência à insulina e promovendo inflamação no tecido adiposo (LIM et al., 2022).

A situação da obesidade no Brasil é alarmante. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2021), mais de 60% dos adultos brasileiros estão com excesso de peso, e cerca de 26% são considerados obesos. Esses números refletem um crescimento preocupante nas taxas de obesidade, o que representa um desafio significativo para a saúde pública e para a qualidade de vida da população. O aumento do estresse oxidativo na população obesa pode

contribuir ainda mais para a deterioração da saúde, tornando a luta contra essa condição ainda mais urgente.

Fatores socioeconômicos e culturais também desempenham um papel crucial nesse cenário. A rápida urbanização e as mudanças nos hábitos alimentares, especialmente o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados, têm contribuído para a maior ingestão calórica e para a diminuição da atividade física. Estudos mostram que as comunidades de baixa renda estão especialmente vulneráveis à obesidade, pois muitas vezes têm dificuldade em acessar alimentos saudáveis e não dispõem de espaços adequados para a prática de exercícios. Essas desigualdades sociais são agravadas pelo estresse oxidativo, que pode ser exacerbado por fatores como alimentação inadequada e sedentarismo (REIS et al., 2021).

As comorbidades associadas à obesidade também são motivo de preocupação no Brasil. Problemas como hipertensão, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares são comuns entre pessoas obesas. Um estudo realizado em 2020 indicou que 40% dos adultos obesos no Brasil eram hipertensos e cerca de 25% tinham diabetes tipo 2 (MARTINS et al., 2020). Essas condições não só afetam a qualidade de vida, mas também sobrecarregam o sistema de saúde, aumentando os custos com tratamentos e complicações. O estresse oxidativo, nesse contexto, atua como um fator agravante, contribuindo para o desenvolvimento e a progressão dessas comorbidades (MARTINS et al., 2020; DA SILVA et al., 2021; REIS et al., 2021).

Diante da gravidade da obesidade no Brasil, é essencial que sejam implementadas políticas de saúde pública eficazes. Intervenções que promovam a educação alimentar, estimulem a prática de exercícios físicos e regulem a publicidade de alimentos não saudáveis são fundamentais para reverter essa tendência. Além disso, é crucial abordar as desigualdades sociais, garantindo que todas as pessoas, independentemente de sua situação econômica, tenham

acesso a opções saudáveis e sustentáveis. A luta contra a obesidade requer um esforço coletivo, envolvendo profissionais de saúde, governo e a sociedade civil para criar um ambiente que favoreça a saúde e o bem-estar de todos os brasileiros, minimizando os efeitos do estresse oxidativo na população (GHAFAR et al., 2020; DA SILVA et al., 2021; LIM et al., 2022).

Relação Estresse Oxidativo, Obesidade e Exercício

A obesidade é uma condição complexa, resultante da interação entre fatores genéticos, comportamentais, ambientais e psicológicos. Essa condição não apenas afeta a estética e a qualidade de vida dos indivíduos, mas também é um importante fator de risco para o desenvolvimento de várias doenças crônicas (SRINIVASAN et al., 2023). O aumento da prevalência da obesidade nas últimas décadas tem sido alarmante, com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2023) classificando a obesidade como uma epidemia global. A resistência à insulina, frequentemente associada à obesidade, é um dos principais mecanismos que contribuem para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares, tornando essencial a adoção de estratégias eficazes de prevenção e tratamento, como a promoção de um estilo de vida ativo e a prática regular de exercícios físicos (SATO et al., 2023).

Além das implicações diretas sobre a saúde física, a obesidade também pode ter um impacto significativo na saúde mental e emocional dos indivíduos. Estudos têm demonstrado que a obesidade está associada a um aumento dos níveis de ansiedade, depressão e transtornos de imagem corporal. Esses fatores podem criar um ciclo vicioso, onde a insatisfação com a imagem corporal leva a comportamentos sedentários e à alimentação emocional, exacerbando ainda mais a condição de obesidade (PATTERSON et al., 2023). A promoção do exercício físico não só ajuda na perda de peso, mas também é fundamental para a melhoria da saúde mental, pois a atividade física libera endorfinas e se-

rotonina, neurotransmissores associados à sensação de bem-estar. Programas de intervenção que combinam a atividade física com suporte psicológico têm se mostrado particularmente eficazes no tratamento da obesidade, promovendo mudanças sustentáveis no estilo de vida dos indivíduos (KUMAR et al., 2023).

Ademais, a relação entre obesidade e estresse oxidativo vai além das considerações metabólicas. O estresse oxidativo crônico, exacerbado pelo acúmulo de gordura, contribui para a inflamação sistêmica, que por sua vez pode afetar a função celular e a integridade dos tecidos. Esse ambiente inflamatório não só prejudica a capacidade do organismo de metabolizar nutrientes de forma eficiente, mas também está associado ao desenvolvimento de doenças crônicas, como hipertensão e aterosclerose (IULIANO et al., 2023). O exercício físico, ao reduzir a inflamação e melhorar a capacidade antioxidante do corpo, pode ajudar a quebrar esse ciclo vicioso. A prática regular de exercícios não apenas diminui a gordura visceral, mas também melhora a função endotelial e reduz marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa. Dessa forma, o exercício físico se apresenta como uma ferramenta valiosa não apenas para a perda de peso, mas também para a promoção da saúde cardiovascular e metabólica em indivíduos com obesidade (JIANG et al., 2023).

A obesidade é uma condição multifatorial caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, resultando em risco aumentado de comorbidades, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e distúrbios metabólicos. O exercício físico tem sido amplamente reconhecido como um componente crucial na prevenção e no tratamento da obesidade, não apenas pela sua capacidade de aumentar o gasto calórico, mas também por suas influências metabólicas e oxidativas. Durante a atividade física, o corpo mobiliza ácidos graxos armazenados no tecido adiposo para serem utilizados como fonte de energia, um processo mediado pela lipólise, que é estimulada por hormônios como a adrenalina e o glucagon. Além disso, a atividade física regular melhora a sensi-

bilidade à insulina, o que é crucial para o controle glicêmico e o armazenamento adequado de nutrientes (BISWAS et al., 2016).

O estresse oxidativo, caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade antioxidante do organismo, desempenha um papel significativo na fisiopatologia da obesidade. O acúmulo de gordura visceral está associado ao aumento da produção de EROs, que contribuem para a inflamação crônica e a resistência à insulina. Por outro lado, o exercício físico pode induzir um aumento na produção de antioxidantes endógenos, promovendo um estado redox mais equilibrado (HIGASHIMARU et al., 2022).

As principais vias metabólicas afetadas pelo exercício incluem a via da β -oxidação, onde os ácidos graxos são degradados para a produção de ATP, e a glicólise, que gera energia a partir da quebra de glicose. O exercício físico também ativa a via de sinalização da AMP-activated protein kinase (AMPK), que é fundamental para a regulação do metabolismo energético e a redução da adiposidade. A ativação da AMPK estimula a oxidação de ácidos graxos e inibe a lipogênese, resultando em uma diminuição da gordura corporal (HOU et al., 2021). Além disso, o exercício físico regular pode reduzir a inflamação sistêmica associada ao estresse oxidativo, modulando a atividade de fatores de transcrição como NF- κ B e Nrf2, que regulam a expressão de genes antioxidantes e inflamatórios. A ativação do Nrf2, em particular, tem sido associada à proteção contra danos oxidativos e à promoção da homeostase redox (ZHU et al., 2023).

Em suma, o exercício físico exerce um impacto significativo na obesidade, promovendo a mobilização de lipídios e melhorando a sensibilidade à insulina, enquanto modula o estresse oxidativo através de adaptações metabólicas e inflamatórias. A compreensão dessas interações é fundamental para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes no manejo da obesidade e suas comorbidades.

Conclusão

A relação entre estresse oxidativo e obesidade é preocupante, pois o acúmulo excessivo de gordura no corpo traz consequências negativas significativas. A obesidade, influenciada por fatores genéticos, comportamentais e ambientais, não só altera a composição corporal, mas também compromete o metabolismo, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs). Embora as EROs tenham funções essenciais, seu excesso pode causar danos celulares e elevar o risco de doenças crônicas, como câncer, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares. Isso reforça a necessidade de intervenções que abordem tanto o estresse oxidativo quanto a obesidade.

Nesse cenário, o exercício físico se destaca como uma estratégia eficaz para regular o estresse oxidativo, promovendo adaptações benéficas no organismo. Embora a atividade física possa inicialmente aumentar a produção de EROs, ela ativa respostas adaptativas que melhoram a atividade de enzimas antioxidantes, como superóxido dismutase (SOD) e catalase. Além disso, o exercício ajuda a controlar o peso e melhora a sensibilidade à insulina, essencial para prevenir a resistência insulínica associada à obesidade. Com a prática regular, os níveis de estresse oxidativo tendem a diminuir, reduzindo o risco de danos celulares.

Em resumo, um estilo de vida ativo é fundamental na prevenção e manejo da obesidade e do estresse oxidativo. A obesidade agrava o estresse oxidativo, aumentando a vulnerabilidade a doenças crônicas. Portanto, a promoção de exercícios deve ser prioridade nas políticas de saúde pública, integrando programas de atividades físicas nas estratégias de prevenção da obesidade, o que pode reduzir os riscos à saúde e promover um bem-estar geral.

Referências

COLBERT, A. et al. The role of interdisciplinary approaches in obesity treatment: Insights from recent studies. **Obesity Reviews**, v. 24, n. 1, e13415, 2023. DOI: 10.1111/obr.13415.

DA SILVA, I. et al. Adipokines and their role in obesity and obesity-related comorbidities. **Endocrine Reviews**, v. 42, n. 4, p. 457-474, 2021.

GARCÍA-BEAS, F. J. et al. Mechanisms of oxidative stress and antioxidant defense in mitochondria. **Antioxidants**, v. 12, n. 2, p. 259, 2023. DOI: 10.3390/antiox12020259.

GHAFFAR, M. et al. The role of inflammation in obesity-related diseases. **International Journal of Obesity**, v. 44, n. 5, p. 921-931, 2020.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford: Oxford University Press, 2022.

HIGASHIMARU, T. et al. Exercise training reduces oxidative stress and improves antioxidant capacity in adults with metabolic syndrome. **Journal of Exercise Rehabilitation**, v. 18, n. 4, p. 233-240, 2022. DOI: 10.12965/jer.2242900.225.

HOFFMAN, M. D.; WANG, G. Oxidative stress and exercise: The role of the mitochondrial ROS in signaling pathways. **Frontiers in Physiology**, v. 14, Article 1098245, 2023. DOI: 10.3389/fphys.2023.1098245.

IULIANO, L. et al. Effects of exercise on inflammation and oxidative stress in obesity: A review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 8, p. 2774, 2023. DOI: 10.3390/jcm12082774.

JIANG, Y. et al. Chronic oxidative stress in obesity and its implications for cardiovascular disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 185, p. 65-74, 2023. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.12.005.

KAHN, S. E. et al. Exercise and insulin sensitivity: A role for physical activity in diabetes prevention. **Diabetes Care**, v. 46, n. 4, p. 983-990, 2023. DOI: 10.2337/dc22-1971.

KUMAR, S. et al. The impact of obesity on mental health: A systematic review. **Psychiatry Research**, v. 314, p. 114658, 2023. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114658.

LIM, S. et al. The impact of obesity on metabolic health: Insights from adipose tissue biology. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 18, n. 3, p. 173-188, 2022.

LIU, Y. et al. The impact of exercise intensity on oxidative stress and antioxidant responses: A systematic review and meta-analysis. **Sports Medicine**, v. 53, n. 4, p. 539-556, 2023. DOI: 10.1007/s40279-023-01886-4.

MA, Z. et al. Redox signaling and oxidative stress in exercise and health: A review. **Antioxidants**, v. 11, n. 11, p. 2181, 2022. DOI: 10.3390/antiox11112181.

MAO, Y. et al. Physical exercise and neuroprotection: Evidence from experimental studies. **Neuroscience Letters**, v. 782, p. 136758, 2023. DOI: 10.1016/j.neulet.2023.136758.

MARTINS, C. et al. Prevalence of hypertension and diabetes in obese adults: A population-based study in Brazil. **BMC Public Health**, v. 20, n. 1, p. 1551, 2020.

MORAES, A. et al. The role of exercise-induced muscle damage in the inflammatory response: Implications for muscle recovery. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 4, p. 2950, 2023. DOI: 10.3390/ijerph20042950.

OMS. Obesity and overweight. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

PALLAVI, V. et al. Exercise-induced oxidative stress and adaptations. **Frontiers in Physiology**, v. 14, Article 1142486, 2023. DOI: 10.3389/fphys.2023.1142486.

PATTERSON, R. et al. Physical activity, mental health, and obesity: A systematic review of intervention studies. **Health Psychology Review**, v. 17, n. 1, p. 42-55, 2023. DOI: 10.1080/17437199.2022.2095574.

PEDERSEN, B. K.; HOFFMAN-GOETZ, L. Exercise and immune function: A role for cytokines. **Exercise Immunology Review**, v. 29, p. 5-30, 2023.

RIMER, J. et al. Exercise and its effects on mood and cognition in neurodegenerative diseases: A review. **Frontiers in Psychology**, v. 14, Article 1225469, 2023. DOI: 10.3389/fpsyg.2023.1225469.

RICCI, L. A. et al. Exercise and oxidative stress: a review of the interactions between oxidative stress and physical activity. **Frontiers in Physiology**, v. 14, Article 1143152, 2023. DOI: 10.3389/fphys.2023.1143152.

REIS, J. et al. Socioeconomic factors and obesity: A study in Brazilian adults. **Public Health Nutrition**, v. 24, n. 8, p. 2180-2188, 2021.

SATO, S. et al. Insulin resistance in obesity: A mechanistic overview. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, Article 1076561, 2023. DOI: 10.3389/fendo.2023.1076561.

SIES, H. Role of Metabolites in Oxidative Stress. **Antioxidants**, v. 9, n. 8, p. 794, 2020. DOI: 10.3390/antiox9080794.

SRINIVASAN, S. et al. Obesity: A multifaceted condition requiring a holistic approach to treatment. **Current Obesity Reports**, v. 12, n. 2, p. 93-105, 2023. DOI: 10.1007/s13679-023-00402-1.

ZHAO, H. et al. Role of Nrf2 in the regulation of exercise-induced oxidative stress and inflammation. **Cell Stress**, v. 7, n. 5, p. 120-132, 2023. DOI: 10.15698/cst2023.05.170.

ZHU, X. et al. Nrf2 signaling pathway: A key regulator of the cellular response to oxidative stress and inflammation. **Antioxidants**, v. 12, n. 2, p. 376, 2023. DOI: 10.3390/antiox12020376.

SOBRE OS ORGANIZADORES

Débora Tavares de Resende e Silva



Professora adjunta da Universidade Federal Fronteira Sul (UFFS) desde 2014. Líder do Grupo de Estudo e Pesquisa Interdisciplinar Saúde e Cuidado (GEPISC-UFFS/SC). Possui pós-doutorado em Imunologia pela USP/SP. Possui Doutorado em Ciências Patologia Geral pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) e Mestrado em Ciências Patologia Geral pela UFTM. Graduada em Fisioterapia pela Universidade de Uberaba (UNIUBE). Especialista em Fisioterapia Neurológica pela Universidade de Franca (UNIFRAN), e especialista em Saúde Coletiva pelo Sistema Educacional IBRA.

Contato: debora.silva@uffs.edu.br

Francini Francescon



É graduada em Ciências Biológicas, mestra em Ciências Ambientais pela Universidade Comunitária da Região de Chapecó (Unochapecó), e doutora em Ciências Biológicas - Bioquímica Toxicológica pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Durante o doutorado estudou o efeito neuroprotetor da taurina em um modelo farmacológico de esquizofrenia induzido por MK-801 em peixes-zebra. Atuou como professora titular das disciplinas Processos anatômicos, histológicos e fisiológicos do corpo humano, neuroanatomofisiologia, psicofarmacologia para os cursos de odontologia e psicologia da UCEFF faculdades. Atualmente é professora substituta na Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC) onde ministra as disciplinas de Farmacologia e Bioquímica. É bolsista de pós-doutorado vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da UFFS campus Chapecó. Possui experiência com análises de imunohistoquímica, estresse oxidativo e comportamento em peixe-zebra.

Josiano Guilherme Puhle



Possui graduação em Biomedicina pelo Centro Universitário Leonardo da Vinci (2023), graduação em Educação Física - Bacharelado pelo Centro Universitário Leonardo da Vinci (2021), graduação em Pedagogia pelo Centro Universitário Leonardo da Vinci (2020) e graduação em Educação Física - Licenciatura pela Universidade do Oeste de Santa Catarina (2019). É mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas pela Universidade Federal da Fronteira Sul (2022), Discente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde no nível de Doutorado pela Universidade Comunitária da Região de Chapecó (Unochapecó). Docente dos Cursos de Graduação em Educação Física (Licenciatura/Bacharel), Biomedicina e Farmácia da Universidade do Oeste de Santa Catarina (Unoesc), Campus de São Miguel do Oeste. É membro do Grupo de Pesquisa em Ambiente e Saúde, na linha de Cuidado em saúde nos diferentes cenários de atuação, e também do Grupo de Estudos e Pesquisa em Atividade Física e Educação Física Escolar, na linha de Atividade Física e Saúde, pesquisando principalmente sobre estresse oxidativo, inflamação e aspectos da qualidade de vida.

Matheus Chimelo Bianchini



Possui graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Pampa (2016), mestrado em BIOQUÍMICA pela Universidade Federal do Pampa (2019) e doutorado em BIOQUÍMICA pela Universidade Federal do Pampa (2023). Tem experiência na área de Bioquímica Toxicológica, com ênfase farmacologia e toxicologia de metais, pesticidas e nanomateriais, além de possuir experiência com o uso de *Drosophila melanogaster* e *Caenorhabditis elegans* como modelo experimental na área. É bolsista de pós-doutorado vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da UFFS campus Chapecó.

ARCO
EDITORES

EXERCÍCIO FÍSICO E O ESTRESSE OXIDATIVO:

MECANISMOS E EFEITOS

www.arcoeditores.com
contato@arcoeditores.com
(55)99723-4952

