

Artigo de Revisão

Estresse oxidativo e envelhecimento: papel do exercício físico

Ricardo Camões Sampaio¹
Camila de Moraes²

¹Programa de Pós Graduação em Ciências do Movimento Humano, Instituto de Ciências da Atividade Física e Esportes, Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, SP, Brasil

²Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto, SP, Brasil

Resumo: Dentre as várias teorias que procuram explicar o processo de envelhecimento, a teoria das espécies reativas de oxigênio (EROs) tem apontado evidências experimentais significativas, sugerindo que o envelhecimento é o resultado do acúmulo de ações tóxicas causadas pelas EROs que podem ocasionar danos ao DNA celular, aos lipídios e as proteínas. Existem evidências de que a produção das EROs durante o exercício físico não pode ser modificada pelo treinamento regular, mas é possível que o metabolismo celular endógeno aumente suas defesas antioxidantes. Assim, o objetivo dessa revisão de literatura é apresentar os principais mecanismos de produção das EROs e os mecanismos de defesa antioxidante, assim como as adaptações induzidas pelo exercício físico que atuam como uma proteção contra os danos provocados pelo estresse oxidativo.

Palavras-chave: Espécies reativas de oxigênio. Exercício. Idosos.

Oxidative stress and aging: role of physical exercise

Abstract: Different theories have been developed to explain the aging process and the Free-radical Theory of Aging had shown significant evidence that aging is the result of ROS toxicity action that lead to cellular DNA injury, lipid and protein oxidation. While during exercise session a major oxygen consumption increases ROS production, an adaptation occurs at cellular level and antioxidant enzymes concentration or activity are increase. Therefore, this review aims to show the mainly mechanisms of ROS generation and antioxidant defense mechanisms, as well the adaptations induced by physical exercise that act as a protection against oxidative stress related-injuries.

Key Words: Reactive oxygen species. Exercise. Aging.

Formação das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e sua implicação no processo de envelhecimento

Como resultado do processo de evolução das espécies, a capacidade de utilização do Oxigênio (O₂) pelos seres vivos na produção intracelular de energia emerge como uma das mais importantes adaptações, promovendo um aumento substancial na produção de energia para manutenção dos sistemas (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999). A utilização de O₂ molecular para geração de energia via cadeia respiratória mitocondrial produz ao final do processo adenosina trifosfato (ATP) e espécies químicas altamente reativas com biomoléculas que podem provocar danos ao metabolismo intracelular (COOPER et al., 2002). Neste caso específico, são geradas espécies reativas de oxigênio como o radical superóxido (O₂^{•-}), radical hidroxila (OH[•]) e o peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Outro tipo de moléculas reativas,

formadas em meio extra mitocondrial, são as espécies reativas de nitrogênio. Estas moléculas são produzidas a partir da reação do óxido nítrico (NO[•]) com o oxigênio, formando nitritos (NO₂⁻), nitratos (NO₃⁻), peroxinitritos (ONOO⁻) e óxido nitroso (N₂O₃) (BARREIROS et al., 2006; RUDOLPH, FREEMAN, 2009).

A relação entre a produção destas espécies químicas altamente reativas e o processo de envelhecimento humano despertou o interesse de muitos estudiosos que procuraram elucidar o envolvimento destas espécies no processo degenerativo natural do envelhecimento. Assim, diferentes teorias foram estabelecidas para explicar a base molecular desse processo. A "teoria de envelhecimento pelos radicais livres" tem despertado grande interesse e acumulado substanciais suportes experimentais (GALARIS et al., 2008). Essa teoria inicialmente proposta por Harman em 1956 foi intitulada "free-radical theory of aging", indicando que o envelhecimento

decorre de ações tóxicas de radicais livres. Em 1999 foi ampliada por Halliwell e Gutteridge para “*oxidative damage theory of aging*”, apontando que outras espécies tóxicas não radicalares derivadas do oxigênio (EROs) e do nitrogênio (N₂) (ERNs) também danificam oxidativamente estruturas celulares (BARBANTI et al., 2002). Entretanto, nesta revisão serão apresentados somente os processos de formação e controle das espécies reativas de oxigênio (EROs).

A teoria das EROs sugere que, embora possamos ter mecanismos de defesa e reparação para lidar com os danos do metabolismo intracelular, uma pequena quantidade dessas espécies ultrapassa essas defesas e reage com as estruturas celulares provocando um dano irreparável. A gênese de algumas doenças da senilidade e degenerativas tem estreita relação com a ação das espécies reativas (SPEAKMAN, 2003). No entanto, o exato mecanismo molecular subjacente ao processo de envelhecimento associado as EROs não é totalmente claro, sendo necessário maiores investigações (GALARIS et al., 2008).

O estresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a formação e a detoxificação das EROs, podendo ocorrer tanto pelo aumento na formação dessas espécies quanto pela diminuição da capacidade antioxidante celular (TRAVACIO; LLESUY, 1996). A geração das EROs pode ocorrer no citoplasma, nas mitocôndrias ou na membrana e o seu alvo celular tem relação com seu sítio de formação (YU; ANDERSON, 1997). Estas incluem uma variedade de espécies radicalares como o radical superóxido (O₂•-) e radical hidroxila (OH•) e espécies não radicalares como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (JENKINS; GOLDFARB, 1993; JI; LEICHTWEIS, 1997). As EROs são formadas por atividade enzimática intra e extracelular, sendo a xantina oxidase, o citocromo P450, a via da ciclooxigenase, a eNOS desacoplada e a NADPH oxidase as principais enzimas envolvidas neste processo. A NADPH oxidase é a principal enzima formadora de radical superóxido, aumentando o estresse oxidativo observado em doenças cardiovasculares (FORTUÑO et al., 2005).

As EROs são enquadradas freqüentemente como tóxicas e podem causar danos oxidativos às biomoléculas do DNA, lipídios e proteínas, ressaltando que, no transcorrer do processo de

envelhecimento estes danos se acumulam, trazendo prejuízo em enzimas, membranas celulares, mitocôndrias e no núcleo do DNA (BARBANTI et al., 2002).

A primeira EROs produzida em quase todos os casos relacionados com o estresse oxidativo é o O₂•- (GALARIS et al., 2008). O O₂•- se forma após a redução do oxigênio. Este radical é produzido em quase todas as células aeróbias e é formado durante a ativação máxima de neutrófilos, monócitos, macrófagos e eosinófilos (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1986, 1990). O peróxido de hidrogênio (H₂O₂) é gerado tanto como produto da dismutação de O₂•- pela enzima superóxido dismutase (SOD) quanto como produto da transferência de dois elétrons provenientes do transportador de elétrons FADH₂ para a molécula de oxigênio. Estes dois produtos da redução parcial de oxigênio, o O₂•- e H₂O₂, são capazes de agir em conjunto nos sistemas aeróbios, dando início a uma reação em cadeia da formação de oxi-radicais, incluindo o radical hidroxila e peroxil, e o oxigênio singlete (¹O₂) (CHANCE et al., 1979).

O OH• é altamente reativo e é a principal fonte dos mecanismos destrutivos que envolvem a formação das EROs em sistemas biológicos. A difusão do OH• é controlada, o que significa que não percorre uma distância considerável na célula antes de reagir (McBRADE; KRAEMER, 1999). Por exemplo, se a produção do radical hidroxila ocorrer próximo ao DNA e este DNA possuir um metal, as bases purínicas pirimidínicas poderão modificar-se, levando a mutação ou inativação do DNA. Ainda pode ocorrer inativação de várias proteínas (enzimas e proteção celular), quando ocorre oxidação dos grupos sulfídricos (-SH) e a ponte dissulfeto (-SS) (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1986).

Há indícios que a peroxidação lipídica está associada ao envelhecimento, câncer e ao aumento da toxicidade de xenobióticos, sendo o OH• apontado como a principal espécie iniciadora deste processo (SHAN et al., 1990). Contudo, evidências apontam para a relevância do papel do ferro na iniciação deste quadro, sendo importante haver uma reação equimolar Fe⁺⁺⁺: Fe⁺⁺ no meio, para que a peroxidação lipídica aconteça (MINOTTI, 1987). Existem indícios de que há maior acúmulo de ferro e cobre em organismos envelhecidos (BARBANTI et al., 2002). Outra via que pode gerar espécies reativas

e mediar algumas das alterações bioquímicas nas mitocôndrias e nas células do músculo esquelético durante o envelhecimento é a formação de derivados de peroxinitrito a partir da interação entre NO^\bullet e $\text{O}_2^{\bullet-}$ ([PACKER](#) et al., 1996).

A produção de NO^\bullet é catalisada pela ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS), a qual possui três isoformas diferentes: neuronal (nNOS), induzível (iNOS) e endotelial (eNOS) ([KTAN](#), 2004). O NO^\bullet pode reagir com $\text{O}_2^{\bullet-}$ formando peroxinitrito (ONOO^-) um produto intermediário estável que pode se transformar em um oxidante potente, com reatividade parecida ao radical hidroxila ([HALLIWELL; GUTTERIDGE](#), 1999).

No tecido muscular o óxido nítrico está relacionado a vários processos fisiológicos, incluindo regulação metabólica, angiogênese, expressão gênica, regulação do fluxo sanguíneo e modulação no processo contrátil do músculo esquelético ([BREDDT](#), 1999; [REID](#), 2001).

No tecido vascular, a enzima eNOS pode produzir EROs em detrimento da produção de óxido nítrico, um potente agente vasodilatador, quando a biodisponibilidade de L-arginina ou de (6R)-5, 6, 7,8-tetrahidrobiopterina (BH_4) substratos para a formação de NO, apresentam-se em concentrações menores que a ideal ([SHINOZAKI](#) et al., 1999). As EROs formadas no tecido vascular ativam enzimas que promovem o crescimento e a diferenciação celular, como a proteína ativada por mitose, e ativam proteínas que desencadeiam processos inflamatórios, como o fator nuclear kappaB, desencadeando alterações estruturais e funcionais como o remodelamento vascular, aumento da deposição de proteínas da matriz extracelular e aumento do processo inflamatório e da permeabilidade endotelial nos tecidos envolvidos. Além disso, a reação do radical superóxido com o óxido nítrico produzido pela célula endotelial reduz a biodisponibilidade deste agente vasodilatador ([BECKMAN; KOPPENOL](#), 1996). Assim, as EROs possuem importante papel no desenvolvimento da disfunção endotelial e de doenças crônicas como a hipertensão e a aterosclerose ([FORTUÑO](#) et al., 2005). Além disso, doenças frequentes na senescência também estão associadas ao aumento do estresse oxidativo, como a doença de Parkinson, o acidente vascular cerebral a doença de Alzheimer, a esclerose múltipla e catarata ([NOHL](#), 1993).

Sistema antioxidante

As EROs podem exercer efeitos positivos como, por exemplo, no sistema imune quando os macrófagos utilizam o H_2O_2 para destruir bactérias e outros organismos estranhos, ou efeitos negativos como a peroxidação lipídica, que produz alterações estruturais e funcionais da membrana celular, que prejudicam metabolismo, ou mesmo provocam a morte celular.

Para limitar esses efeitos negativos, o organismo requer um complexo sistema de proteção - o sistema antioxidante ([HALLIWELL; GUTTERIDGE](#), 1999; [FINAUD](#) et al., 2006). Os antioxidantes são substâncias que tem o papel de inibir e reduzir as lesões celulares causadas por EROs ([BIANCHI; ANTUNES](#), 1999). Para melhor compreensão podemos dividir o sistema de defesa antioxidante em dois grupos: 1) sistema de defesa enzimático e 2) sistema de defesa não enzimático ([JI; LEICHTWEIS](#), 1997; [COOPER](#) et al., 2002).

O sistema de defesa enzimático é composto pela superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx). No interior de peroxissomos encontra-se a CAT, e a GPx é encontrada tanto no citosol como nas mitocôndrias. Em relação à ação protetora contra peróxidos (lipoperóxido e peróxido de hidrogênio), a CAT tem papel diminuto em relação à GPx ([BARBANTI](#) et al., 2002). A SOD é a principal defesa antioxidante contra o radical superóxido e a primeira linha de defesa contra o estresse oxidativo ([FINAUD](#) et al., 2006). São conhecidos três tipos de SOD que diferem quanto aos seus fatores e área de atuação, a SOD-1 dependente de Cu/Zn está presente no núcleo e no citosol, a SOD-2 dependente de Mn presente na mitocôndria e a SOD-3 dependente de Cu/ZN presente na matriz extracelular ([RUSH](#), et al., 2003).

O sistema de defesa não enzimático inclui: vitamina A (retinol), vitamina C (ácido ascórbico), vitamina E (tocoferol), flavonóides, tióis (incluindo a glutathione [GSH], ubidecarenona, ubiquinona), ácido úrico, bilirrubina, (ferritina) e micronutrientes (ferro, cobre, zinco, selênio, manganês), que atuam como co-fatores enzimáticos ([FINAUD](#) et al., 2006).

A deficiência no consumo de nutrientes antioxidantes parece dificultar a ação dos sistemas antioxidantes, o que aumenta o estresse oxidativo ([BANERJEE](#) et al., 2003). A eficiência

do sistema antioxidante depende da ingestão nutricional (vitaminas e micronutrientes) e da produção das enzimas antioxidantes endógenas, que podem sofrer modificações pelo exercício, treinamento, nutrição e envelhecimento ([DEKKERS](#) et al., 1996).

A vitamina E é uma vitamina lipossolúvel constituída por várias isoformas conhecidas como tocoferóis, sendo o α -tocoferol sua forma mais ativa e abundante ([FUCHS](#) et al., 2003). Essa vitamina tem sido considerada um antioxidante de grande importância devido à sua abundância nas células e membranas mitocondrial e sua capacidade de agir diretamente sobre EROs, podendo minimizar ou impedir as lesões provocadas por estas espécies que estão associadas ao envelhecimento e a doenças como câncer, artrite e catarata ([MORRISSEY](#) et al., 1994; [HEINONEN](#) et al., 1998; [EVANS](#), 2000). Acredita-se que sua principal função no organismo seja a capacidade de impedir a oxidação de ácidos graxos insaturados ([FINAUD](#) et al., 2006). Recentemente, o declínio na aptidão física em indivíduos maiores de 65 anos foi associado às baixas concentrações plasmáticas de α -tocoferol. Neste caso a ação das espécies reativas estaria contribuindo para a fadiga muscular precoce nestes indivíduos ([BARTALI](#) et al., 2008). Menores índices de saúde física e mental, determinados com a utilização do questionário SF-36, também foram relacionados às baixas concentrações de α -tocoferol em idosos ([CAPURON](#) et al., 2009).

A Vitamina C (ácido ascórbico) é um antioxidante solúvel em água presente no citosol e no fluido extracelular. Suas propriedades químicas permitem-lhe interagir diretamente com O_2 e OH^\bullet inativando-os ([BEYER](#), 1994). Entretanto essa vitamina pode desempenhar papel pró-oxidante quando encontrada em doses altas, ou quando exposta a um metal como o ferro, por exemplo, podendo formar os radicais H_2O_2 e OH^\bullet , favorecendo a peroxidação lipídica ([ODIN](#), 1997).

[Rebelatto](#) e colaboradores (2008) investigaram o efeito da suplementação com vitaminas A, C e E sobre a atividade pró e antioxidante em idosos que realizavam exercício físico. Observaram que o grupo não suplementado apresentou aumento da peroxidação lipídica (medida pela concentração plasmática de TBARS), da oxidação de proteínas e redução da glutatona plasmática.

Em contrapartida, no grupo suplementado houve redução do TBARS e nenhuma modificação para oxidação de proteínas e glutatona, mostrando que neste caso específico a utilização destas vitaminas foi benéfica no sentido de evitar o aumento do estresse oxidativo.

Além das vitaminas, substâncias conhecidas como flavonóides também apresentam propriedades antioxidantes. São compostos que tem grande capacidade de seqüestrar as EROs e esses compostos são importantes na dieta podendo atuar também na inibição da peroxidação lipídica, apesar de existir controversas na literatura sobre o mecanismo de ação dos flavonóides ([DECKER](#), 1997; [BIANCHI; ANTUNES](#), 1999).

[Barreiros](#) e colaboradores (2006) apontam que os flavonóides são mais efetivos em sequestrar EROs do que as vitaminas C e E. A atividade de sequestrar EROs está relacionada diretamente com o potencial de oxidação dos flavonóides e das espécies a serem sequestradas. Quanto menor o potencial de oxidação do flavonóide, maior é sua eficiência para sequestrar EROs.

É importante salientar que não existe um antioxidante universal que tenha a capacidade de neutralizar isoladamente todas as EROs ([BARBANTI](#) et al., 2002). A primeira forma de defesa contra as EROs é impedir sua formação principalmente inibindo as reações em cadeia com o ferro e o cobre. Outra forma de defesa é o reparo das lesões ocasionadas pelas EROs ([BIANCHI; ANTUNES](#), 1999).

Considerações sobre exercício físico e as EROs

O aumento da demanda energética nos tecidos e órgãos corporais estimulados pelo exercício físico acarreta maior consumo de oxigênio, favorecendo a formação das EROs ([BARBANTI](#) et al., 2002; [SOUZA](#), et al., 2006). [Jenkins & Goldfarb](#) (1993), ressaltam que a cadeia respiratória mitocondrial, o fenômeno isquemia e reperusão e a resposta inflamatória foram identificadas como as principais fontes de produção das EROs, durante e após o exercício físico.

Durante o exercício aeróbio a principal fonte de produção das EROs é a cadeia de transporte de elétrons mitocondrial ([VOLLARD](#) et al., 2005). A premissa de que o exercício aumenta a produção mitocondrial de EROs se baseia no fato

bem conhecido de que o consumo de oxigênio é aumentado durante o exercício extenuante, ativando o metabolismo mitocondrial, acarretando em maior número de mitocôndrias nas células musculares ([BANERJEE et al., 2003](#); [VOLLARD et al., 2005](#)).

Apesar de a mitocôndria ser a principal via de formação das EROs, os processos de isquemia/reperfusão e inflamação também são importantes fontes geradoras das EROs ([SOUZA et al., 2006](#)). Músculos submetidos a ações concêntricas e excêntricas intensas podem experimentar breves condições hipóxicas. Essas ações musculares podem diminuir temporariamente o fluxo sanguíneo e, portanto, a disponibilidade de oxigênio ([McBRIDE; KRAEMER, 1999](#)). Após o exercício, estes tecidos recebem uma grande quantidade de oxigênio. Esse fenômeno é descrito como isquemia e reperfusão ([FINAUD et al., 2006](#)). [Ji](#) (1999) ressalta que o processo de formação de EROs durante o exercício físico por mecanismo de isquemia e reperfusão é mais freqüente durante a realização de exercícios anaeróbios (exercícios resistidos, corrida de velocidade). Vale destacar que nesse tipo de esforço, o estresse metabólico acentua a degradação de adenosina trifosfato (ATP), ocorrendo ativação da xantina oxidase, formando $O_2^{\bullet -}$ ([SJÖDIN et al., 1990](#)).

Existem indícios que a produção de lactato durante a atividade curta e intensa pode favorecer a formação do OH^{\bullet} devido à liberação de ferro das mioglobinas ([POLIDORI et al., 2000](#)). Como evidenciado, ao contrário do exercício aeróbio, nos exercícios anaeróbios a cadeia respiratória mitocondrial não é o principal local de produção das EROs ([Ji, 1999](#)).

O processo inflamatório desencadeado pela realização de exercício físico é uma importante fonte geradora das EROs. Contrações musculares intensas causam lesões nas fibras musculares, que exigem a remoção das proteínas degradadas, seguida por ressíntese de novas proteínas. Sabe-se que com a idade avançada esses danos tornam-se ainda mais significativos ([SHEPHARD; SHECK, 1995](#)). Essa resposta inflamatória ocorre tanto no exercício predominantemente aeróbio quanto no predominantemente anaeróbio ([SOUZA et al., 2006](#)).

Além das lesões nas fibras musculares, outros fatores relacionados ao exercício como a acidose,

a auto-oxidação de catecolaminas, a auto-oxidação de mioglobinas e metahemoglobinas, a atividade das enzimas NADPH oxidase e do citocromo P450 podem aumentar a produção das EROs durante o exercício físico ([HESS; MANSON, 1984](#); [SJÖDIN et al., 1990](#); [FINAUD et al., 2006](#)).

O aumento exacerbado da produção de EROs durante o exercício pode ser considerado prejudicial, porém aumentos modestos são benéficos pois, geram como resposta a regulação positiva (aumento da atividade) do sistema de defesa antioxidante ([RADAK et al., 2008](#)). As adaptações em resposta ao aumento das EROs tem importante papel para a funcionalidade celular de tecidos submetidos repetidamente à agentes causadores de estresse, como o exercício físico, e o aumento no consumo de suplementos antioxidantes poderia interferir neste processo adaptativo ([JACKSON, 1999](#)).

O efeito protetor do exercício físico regular de intensidade moderada, contra o estresse oxidativo, está relacionado ao aumento da atividade do sistema antioxidante verificado, por exemplo, pelo aumento da expressão de enzimas antioxidantes como a SOD-1 e SOD-3, e redução da expressão das enzimas pró oxidantes como a NADPH e suas subunidades gp91^{phox}, gp67^{phox} e p22^{phox} ([HIGASHI; YOSHIZUMI, 2004](#); [KOJDA; HAMBRECHT, 2005](#); De [MORAES et al., 2008](#)). Entretanto, exercícios físicos realizados em alta intensidade promovem aumento exacerbado da geração de EROs provocando a condição de estresse oxidativo ([LOVLIN et al., 1987](#); [SANDOVAL, 2005](#)).

Segundo [Sandoval](#) (2005) o músculo esquelético consegue se adaptar as ações do estresse oxidativo, e grande parte desta adaptação pode ser explicada pela capacidade desse tecido intensificar os mecanismos protetores antioxidantes. Isso é melhorado com o exercício físico, até em pessoas com idades avançadas, garantindo um sistema eficiente na luta contra o envelhecimento.

[Ji & Leichtweis](#) (1997) apontam que mesmo exercícios físicos intensos raramente provocam danos oxidativos em grande escala em indivíduos saudáveis. Assim, a extensão do dano oxidativo durante o exercício físico é determinada não só pelo nível de geração das EROs, mas também pela capacidade de defesa antioxidante. Em músculo humano envelhecido, o total da atividade

da SOD diminui com a idade, embora a atividade de superóxido dismutase mitocondrial aumente talvez, como uma resposta adaptativa das mitocôndrias ao estresse oxidativo, que coincide com uma menor expressão citoplasmática da SOD ([NAVARRO](#) et al., 2001).

A relação ideal entre exercícios físicos e descanso, bem como a adoção de uma alimentação equilibrada aliada a hábitos saudáveis (como não fumar, por exemplo) podem evitar o acúmulo acentuado das EROs e os danos celulares por elas causados ([SANDOVAL](#), 2005).

A suplementação com antioxidantes, visando à redução do estresse oxidativo gerado pelo exercício físico, pode comprometer as adaptações benéficas induzidas pelo exercício em adultos saudáveis. A suplementação diária com vitamina C (500 mg) e vitamina E (400 IU) impediu a melhora na sensibilidade à insulina, adaptação que foi observada no grupo não suplementado ([RISTOW](#) et al., 2009). Outro estudo também mostrou que a suplementação diária com vitamina C (1000 mg) em adultos saudáveis, exercitados por oito semanas, inibiu a PGC-1, um dos fatores para a biogênese mitocondrial, concluindo que a suplementação com vitamina C diminui a gênese de mitocondrial induzida pelo exercício, o que poderia afetar a capacidade de exercício ([GOMEZ-CABRERA](#) et al., 2008).

O papel do exercício físico sobre o estresse oxidativo durante o processo de envelhecimento

Ainda pouco se conhece sobre a influência do exercício físico regular nas adaptações do sistema de defesa antioxidante e o estresse oxidativo em idosos. É conhecido que em indivíduos idosos diferentes fatores contribuem para o aumento do estresse oxidativo, entre os conhecidos estão o desequilíbrio na cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria que provoca maior produção de $O_2^{\bullet-}$ e a maior susceptibilidade para lesão muscular que desencadeia uma resposta inflamatória, culminando em maior produção de $O_2^{\bullet-}$ proveniente dos neutrófilos ([JL](#), 2001). Em contrapartida, o exercício físico de intensidade moderada parece ser o meio mais eficiente para se reduzir o estresse oxidativo em idosos, pois, promove um aumento compensatório no aparato antioxidante. É importante salientar que este aumento é insuficiente para contra regular o

aumento da produção de EROs em organismos senis.

[Fatouros](#) et al. (2004) avaliaram as respostas de alguns marcadores de estresse oxidativo e estado antioxidante em idosos sedentários durante treinamento aeróbio, com duração de 16 semanas, e após um período de destreinamento de 16 semanas. Ao final do período de treinamento constatou-se que o exercício aeróbio provocou adaptações que atenuaram a peroxidação lipídica basal e aumentaram a proteção contra o estresse oxidativo, via aumento da atividade da capacidade antioxidante total e da GPx. No entanto, o período de destreinamento reverteu completamente as adaptações induzidas pelo exercício.

O papel do exercício resistido sobre o estresse oxidativo também foi estudado em idosos. [Vincent](#) et al. (2002) examinaram os efeitos de 6 meses de treinamento resistido sobre a peroxidação lipídica basal e após sessão aguda de exercício em esteira. Ao final de seis meses, nenhuma alteração foi verificada nos níveis basais de peroxidação lipídica. Entretanto, os voluntários treinados apresentaram menores níveis de peroxidação lipídica após a sessão de exercício aeróbio agudo, sendo que esta proteção estaria associada ao aumento da concentração de tióis circulantes que atuam como antioxidantes.

Os efeitos do treinamento resistido, com duração de 6 meses, sobre o estresse oxidativo e os níveis de homocisteína em idosos com peso normal e obesos foram comparados e, ao final do período de treinamento, ambos os grupos apresentaram redução significativa da peroxidação lipídica e da concentração de homocisteína circulante, sugerindo que o treinamento resistido é uma abordagem eficiente para a redução dos fatores de risco cardiovascular ([VINCENT](#) et al., 2006).

[Parise](#) et al. (2005a) avaliaram os efeitos do treinamento resistido por 12 semanas sobre a capacidade antioxidante da musculatura esquelética de idosos. O treinamento resultou em um aumento significativo na atividade da superóxido dismutase dependente de cobre e zinco (SOD-1), e da CAT, mas não na atividade da superóxido dismutase dependente de manganês (SOD-2).

Análise de amostras de músculo esquelético de idosos treinados por 14 semanas (exercício

resistido) mostraram redução do dano oxidativo no DNA mitocondrial. Desta forma a produção de EROs nesta organela se mantêm em níveis fisiológicos (PARISE et al., 2005b). Esta parece ser outra adaptação ao treinamento, que atua na redução do estresse oxidativo verificado em indivíduos treinados.

Considerações finais

Durante o processo de envelhecimento algumas modificações celulares levam ao aumento exacerbado da produção de EROs, que seria a causa de algumas doenças de gênese relacionada à idade. Por outro lado, as EROs tem importante função biológica, sendo sinalizadoras envolvidas em diferentes processos biológicos, como por exemplo, nos processos de adaptação fisiológica induzida pelo exercício físico. Em organismos saudáveis, a suplementação com antioxidantes pode inibir os processos de adaptação desencadeados por EROs, mas organismos com desequilíbrio entre a produção/detoxificação, que apresentam estado de estresse oxidativo, podem se beneficiar desta suplementação. Com relação ao exercício físico, este tem sido apontado como um importante agente no combate ao estresse oxidativo em idosos. A escolha da intensidade adequada é um ponto de fundamental importância, sendo o exercício físico de intensidade moderada um potente agente antioxidante, pois, induz ao aumento compensatório do aparato antioxidante. O exercício de alta intensidade produz aumento exacerbado na geração de EROs, seja via cadeia respiratória ou via processo inflamatório, sendo o aumento compensatório da aparato antioxidante insuficiente para impedir as repercussões deletérias. Contudo, são necessários mais estudos para se esclarecer questões a respeito influência do exercício físico sobre os fatores que levam ao aumento do estresse oxidativo em idosos, como a redução da atividade enzimática mitocondrial e a perda de massa muscular, que o torna mais susceptível ao desencadeamento de processos inflamatórios.

Referências

BANERJEE, A.K.; MANDAL, A.; CHANDA, D.; CHAKRABORTI, S. Oxidant, antioxidant and physical exercise. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 253, n.1-2, p.307-312, 2003.

BARBANTI, V.J.; BENTO, J.O.; MARQUES, A.T.; AMADIO, A.C. In: PEREIRA, B. **Esporte e atividade física: interação entre rendimento e**

qualidade de vida. São Paulo: Editora Manole, 2002: p.81-95.

BARREIROS, A.L.B.S; DAVID, J.M. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v.29, n.1, p113-123, 2006.

BARTALI, B.; FRONGILLO, E.A.; GURALNIK, J.M.; STIPANUK, M.H.; ALLORE, H.G.; CHERUBINI, A.; BANDINELLI, S.; FERRUCCI, L.; GILL, T.M. Serum micronutrient concentrations and decline in physical function among older persons. **JAMA**, v. 299, n. 3, p. 308-315, 2008.

BECKMAN, J.S.; KOPPENOL, W.H. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. **The American Journal of Physiology**, Baltimore, v. 271, n. 5, p.1424-1437, 1996.

BREDT, D. Endogenous nitric oxide synthesis: Biological functions and pathophysiology. **Free Radical Research**, Yverdon, v. 31, n.6, p.577-596, 1999.

BEYER, R.E. The role of ascorbate in antioxidant protection of biomembranes: interaction with vitamin E and coenzyme Q. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, New York, v. 26, n.4, p.349-358, 1994.

BIANCHI, M.L.P.; ANTUNES, L.M.G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 12, n.2, p.123-130, 1999.

CAPURON, L MORANIS, A.; COMBE, N.; COUSSON-GÉLIE, F.; FUCHS, D.; DE SMEDT-PEYRUSSE, V.; BARBERGER-GATEAU, P.; LAYÉ, S. Vitamin E status and quality of life in the elderly: influence of inflammatory processes. **British Journal of Nutrition**, v. 102, n. 10, p. 1390-1394, 2009.

CHANCE, B.; SIES, H.;BOVERIS,A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. **Physiological Reviews**, Washington, v. 59, n.3, p.527-605, 1979.

COOPER, C.E., VOLLAARD, N.B.J., CHOUERI, T.; WILSON, M.T. Exercise, free radicals and oxidative stress. **Biochemical Society Transactions**, v. 30, n. 2, p.280-285, 2002.

DECKER, E.A. Phenolics: prooxidants or antioxidants? **Nutrition Reviews**, New York, v. 55, n.11, p.396-407, 1997.

DEKKERS, J.C.; VAN DOORNEN, L.J.; KEMPER, H.C. The role of antioxidant vitamins and enzymes in the prevention of exercise induced muscle damage. **Sports Medicine**, Auckland, v. 21, n. 3, p.213-238, 1996.

EVANS, W.J. Vitamin E, vitamin C, and exercise. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 72, n.2, p.647-652, 2000.

FATOUROS, I.G.; JAMURTAS, A.Z.; VILLIOTOU, V.; POULIOPOULOU, S.; FOTINAKIS, P. TAXILDARIS, K. DELICONSTANTINOS, G. **Oxidative Stress Responses in Older Men during Endurance Training and Detraining. Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 36, n.12, p.2065-2072, 2004.

FINAUD, J.; LAC, G.; FILAIRE, E. Oxidative Stress. Relationship with Exercise and Training. **Sports Medicine**, Auckland, v.36, n.4, p. 327-358, 2006.

FORTUÑO, A.; JOSÉ, G.S.; MORENO, M.U.; DÍEZ, J.; ZALBA, G. Oxidative stress and vascular remodeling. **Experimental Physiology**, v. 90, n. 4, p. 457- 462, 2005.

FUCHS, J.; WEBER, S.; PODDA, M.; GROTH, N.; HERRLING, T.; PACKER, L.; KAUFMANN. HPLC analysis of vitamin E isoforms in human epidermis: correlation with minimal erythema dose and free radical scavenging activity. **Free Radical Biology & Medicine**, New York, v. 34, n.3, p.330-336, 2003.

GALARIS, D., MANTZARIS, M., AMORGIANIOTIS, C. Oxidative stress and aging: the potential role of iron. **Hormones**, v. 7, n. 2, p.114-122, 2008.

GOMEZ-CABRERA, M.C.; DOMENECH, E.; ROMAGNOLI, M.; ARDUINI, A.; BORRAS, C.; PALLARDO, F.V.; SASTRE, J.; VIÑA, J. Oral administration of vitamin C decreases muscle mitochondrial biogenesis and hampers training-induced adaptations in endurance performance. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, n. 1, p. 142-149, 2008.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, New York, v. 246, n. 2, p.501-514, 1986.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. **Methods in Enzymology**, v. 186, p.1-85, 1990.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. Free radicals in biology and medicine. 3.ed. Oxford University Press, 1999.

HEINONEN, O.P., ALBANES, D., VIRTAMO, J., TAYLOR, P.R., HUTTUNEN, J.K., HARTMAN, A.M., HAAPAKOSKI, J., MALILA, N., RAUTALAHTI, M., RIPATTI, S., MAENPAA, H.,

TEERENHOVI, L., KOSS, L., VIROLAINEN, M., EDWARDS, B.K. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in controlled trial. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 90, n. 6, p.440-446, 1998.

HESS, M.L.; MANSON, N.H. Molecular oxygen: Friend and foe. The role of oxygen free radical system in the calcium paradox and ischemia/reperfusion injury. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, London, v.16, n.11, p. 969-985, 1984.

HIGASHI Y; YOSHIZUMI M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. **Pharmacology & Therapeutics**, New York, v. 102, n. 1, p. 87- 96. 2004.

JACKSON, M.J. Free radicals in skin and muscle: damaging agents or signals for adaptation? **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 58, n. 3, p.673-676, 1999.

JENKINS, R.R.; GOLDFARB, A.H. Introduction: oxidant stress, aging and exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Hagerstown, v. 25, n. 2, p.210-212, 1993.

JI, L.L.; LEICHTWEIS, S. Exercise and oxidative stress: sources of free radicals and their impact on antioxidant systems. **Age**, v. 20, n. 2, p.91-106, 1997.

JI, L.L. Antioxidants and oxidative stress in exercise. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 222, p.283-292, 1999.

JI, L.L. Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 928, p. 236-247, 2001.

KTAN, F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. **Life sciences**, v. 75, n. 6, p. 639-653, 2004.

KOJDA, G.; HAMBRECHT, R. Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? **Cardiovascular research**, v. 1, n. 67(2), p.187-197, 2005.

LOVLIN, R., COTLLE, W., PYKE, I., KAVANAGH, M.; BELCASTRO, A.N. Are indices of free radical damage related to exercise intensity. **European journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, Berlin, v. 56, n.3, p.313-316, 1987.

- MINOTTI, G.; AUST, S.D. The requirement for iron (III) in the initiation of lipid peroxidation by iron(II) and hydrogen peroxide. **The Journal biological chemistry**, v. 262, n. 3, p.1098-1104, 1987.
- McBRADÉ, J.M.; KRAEMER, W. J. Free Radicals, Exercise, and Antioxidants. **Journal of Strength and Conditioning Research**, Champaign, v. 13, n. 2, p.175-183, 1999.
- de MORAES, C., DAVEL, A.P., ROSSONI, L.V., ANTUNES, E., ZANESCO, A. Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. **BMC Physiology**, v.29: 8-12, 2008.
- MORRISSEY, P.A., SHEEHY, P.J.A., GAYNOR, P. Vitamin E. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v.62, p.260-264, 1994.
- NAVARRO, A.; CEPERO, J.M. L.; PINO, M.; J.S. Skeletal Muscle and Aging. **Frontiers in Bioscience**, v. 6, p.26-44, 2001.
- NOHL, H. Involvement of free radicals in ageing: a consequence or cause of senescence. **British Medical Bulletin**, v.49, n.3, p. 653-667, 1993.
- ODIN, A.P. Vitamins as antimutagens: advantages and some possible mechanisms of antimutagenic action. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 386, n.1, p.39-67, 1997.
- PACKER, M. A.; PORTEOUS, C. M.; MURPHY, M. P. Superoxide production by mitochondria in the presence of nitric oxide forms peroxynitrite. **Biochemistry and Molecular Biology International**, v. 40, n. 3, p.527-534, 1996.
- PARISE, G.; PHILLIPS, S.M.; KACZOR, J.J.; TARNOPOLSKY, M.A. Antioxidant enzyme activity is up-regulated after unilateral resistance exercise training in older adults. **Free Radical Biology & Medicine**, New York, v. 39, n. 2, p.289-295, 2005a.
- PARISE, G.; BROSE, A.N. TARNOPOLSKY, M.A. Resistance exercise training decreases oxidative damage to DNA and increases cytochrome oxidase activity in older adults. **Experimental Gerontology**, v. 40, p.173-180, 2005b.
- POLIDORI, M.C.; MECOCCHI, P.; CHERUBINI, A.; SENIN, U. Physical activity and oxidative stress during aging. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v. 21, p.154-157, 2000.
- RADAK, Z., CHUNG, H.Y., KOLTAI, E., TAYLOR, A.W., GOTO, S. Exercise, oxidative stress and hormesis. **Ageing Research Reviews**, v. 7, n.1, p.34-42, 2008.
- REBELATTO, J.R.; JIMÉNEZ, R.; DELGADO, M.A.; MUGUERZA, B.; MUÑOZ, M.E.; GALAN, A.I.; SÁNCHEZ, R.M.; ARENILLAS, J.I.C. Antioxidantes, Atividade Física e Estresse Oxidativo em Mulheres Idosas. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v. 14, n.1, p.8-11, 2008.
- REID, M.B. Nitric oxide, reactive oxygen species, and skeletal muscle contraction. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, Madison, v. 33, n.3, p.371-376, 2001.
- RISTOW, M.; ZARSE, K.; OBERBACH, A.; KLÖTING, N.; BIRNINGER, M.; KIEHNTOPF, M.; STUMVOLL, M.; KAHN, C.R.; BLÜHER, M. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 106, n. 21, p. 8665-8670, 2009.
- RUDOLPH, V., FREEMAN, B.A. Cardiovascular consequences when nitric oxide and lipid signaling converge. **Circulation Research**, Dallas, v.105, n.6, p.511-522, 2009.
- RUSH, J.W., TURK, J.R., LAUGHLIN, M.H. Exercise training regulates SOD-1 and oxidative stress in porcine aortic endothelium. **American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology**, Bethesda, v.284, n.4, p.1378-1387, 2003.
- SANDOVAL, A.E.P. **Medicina do Esporte: princípios e prática**. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- SHINOZAKI, K.; KASHIWAGI, A.; NISHIO, Y.; OKAMURA, T.; YOSHIDA, Y.; MASADA, M.; TODA, N.; KIKKAWA, R. Abnormal biopterin metabolism is a major cause of impaired endothelium-dependent relaxation through nitric oxide/O₂⁻ imbalance in insulin-resistant rat aorta. **Diabetes**, Philadelphia, v. 48, p. 2437- 2445, 1999.
- SPEAKMAN, J.R. Oxidative phosphorylation, mitochondrial proton cycling, free-radical production and aging. **Advances in Cell and Gerontology**, v.14, p.35-68, 2003.
- SHAN, X.; TY, A.W.; JONES, D.P. Glutathione-dependent protection against oxidative injury. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 47, n.1, p.61-71, 1990.
- SHEPHARD, R.; SHECK, P. Exercise, aging and immune function. **International Journal of Sports Medicine**, Stuttgart, v. 16, n.1, p.1-6, 1995.
- SJÖDIN, B., WESLING, H.; APPLE, S. Biochemical mechanisms for oxygen free radical

formation during exercise. **Sports Medicine**, Auckland, v. 10, n.1, p.236-254, 1990.

SOUZA, C.F.; FERNANDES, L.C.; CYRINO, E.S. Produção de espécies reativas de oxigênio durante o exercício aeróbico e anaeróbico. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, Florianópolis, v. 8, n. 2, p.102-109, 2006.

TRAVACIO, M.; LESUY, S. Antioxidant enzymes and their modifications under oxidative stress conditions. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 48, p.9-13, 1996.

VINCENT, H.K.; BOURGUIGNON, C.; VINCENT, K. R. Resistance Training Lowers Exercise-Induced Oxidative Stress and Homocysteine Levels in Overweight and Obese Older Adults. **Obesity**, v. 14, n. 11, p.1921-1930, 2006.

VINCENT, K.R.; VINCENT, H.K.; BRAITH, R.W.; LOWENTHAL, D.T.; Resistance exercise training attenuates exercise-induced lipid peroxidation in the elderly. **European Journal of Applied Physiology**, Berlin, v.87, p. 416-423, 2002.

VOLLARD, N.B.J.; SHEARMAN, J.P.; COOPER, C.E. Exercise-induced oxidative stress. Myths, realities and physiological relevance. **Sports Medicine**, Auckland, v. 35, n.12, p.1045-1062, 2005.

YU, T.W., ANDERSON, D. Reactive oxygen species-induced DNA damage and its modification: a chemical investigation. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 379, n.2, p.201-210, 1997.

Endereço:

Camila de Moraes
Av Bandeirantes, 3900
Ribeirão Preto SP Brasil
14040-900
Telefone: (16) 3602.0522
e-mail: camimoraes@usp.br

Recebido em: 28 de outubro de 2009.

Aceito em: 26 de fevereiro de 2010.



Motriz. Revista de Educação Física. UNESP, Rio Claro, SP, Brasil - eISSN: 1980-6574 - está licenciada sob [Licença Creative Commons](#)