

William Rodrigues Moura

**O EFEITO DO EXERCÍCIO AERÓBICO NO ESTRESSE OXIDATIVO EM  
DIABÉTICOS DO TIPO 1**

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional

Universidade Federal de Minas Gerais

2011

William Rodrigues Moura

## **O EFEITO DO EXERCÍCIO AERÓBICO NO ESTRESSE OXIDATIVO EM DIABÉTICOS DO TIPO 1**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação, da Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Educação Física.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Danusa Dias Soares  
Co-orientador: Prof. Ms. Gustavo Sena Sousa

Belo Horizonte

Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional

Universidade Federal de Minas Gerais

2011

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus pela oportunidade de mais uma existência e pelo amparo em cada segundo de minha vida.

Aos meus pais que sem eles eu não seria absolutamente nada. Tenho certeza que só cheguei aonde cheguei pelos pais maravilhosos que tenho e pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha existência.

Aos meus irmãos Wilson e Vitor, que sempre torceram por mim.

À minha orientadora, Profa Danusa, pela grande contribuição e por confiar em minha proposta de estudo.

Ao meu co-orientador, Prof Gustavo, pela total disponibilidade e dedicação, por saber exatamente como explorar minhas potencialidades e pelo grande exemplo de ética.

À Profa. Kátia Borges que sempre me incentivou e acreditou no meu potencial.

Ao amigo Vitor Iyomassa, pelo grande auxílio na formatação desse trabalho.

Aos amigos do Corpo de Bombeiros Militar de Minas Gerais que nos momentos de dificuldade conseguiram me auxiliar de uma forma maravilhosa.

À bibliotecária Maria do Rosário, que sempre esteve à disposição para me auxiliar na pesquisa bibliográfica desse trabalho.

À equipe do Laboratório do Movimento que como uma família me acolheu desde o início, proporcionando um ambiente maravilhoso de estudos e aprendizados para toda vida.

Aos amigos que estiveram presentes nos momentos de lazer e tempo livre e que foram os grandes responsáveis por recarregarem minhas energias.

Em especial, à Sheila, que com seu carinho e amor faz com que minha vida tenha mais momentos bons que ruins. Que me oferece o porto seguro para enfrentar qualquer mar revolto. Que fez com esses anos de graduação fossem mais belos, e apesar das dificuldades, me deu apoio constante fazendo com que minha passagem pela faculdade fosse mais tranquila.

## RESUMO

O *Diabetes Mellitus* tipo 1 (DM1) é um distúrbio do metabolismo dos carboidratos, proteínas e gorduras, caracterizado por hiperglicemia, glicosúria e estresse oxidativo aumentado. Ocorre quando existe uma produção deficiente ou inexistente de insulina pelo pâncreas devido a uma destruição auto-imune das células beta-pancreáticas produtoras de insulina (ADA, 2011; GUYTON e HALL, 2006). Os pacientes com DM1 apresentam comprometimento na defesa antioxidante e aumento no estresse oxidativo em repouso, sendo assim, eles podem potencialmente ser mais suscetíveis aos efeitos nocivos das espécies reativas de oxigênio (DAVISON *et al.*, 2002; LAAKSONEN *et al.*, 1996). Tendo em vista a importância de um estilo de vida saudável em pessoas diabéticas e o conhecimento do efeito protetor do exercício físico contra as espécies reativas de oxigênio, o objetivo dessa revisão de literatura é avaliar o efeito do exercício aeróbico no estresse oxidativo em indivíduos com DM1.

Para o levantamento bibliográfico foram obtidos, primeiramente, os descritores na base de dados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Em seguida foi elaborada uma estratégia de busca na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. A busca foi limitada nos idiomas: inglês, português e espanhol. A pesquisa na BVS obteve como resultado: 2 referências na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); 109 referências no - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE); e 13 referências na Biblioteca Cochrane. A pesquisa no MEDLINE/PubMed apresentou como resultado 45 referências. Foram selecionadas 72 referências sendo 34 de revisão e 38 experimentais.

Concluimos que a prática regular de exercício físico pode reduzir alguns marcadores bioquímicos de espécies reativas de oxigênio além de melhorar o controle glicêmico, o perfil lipídico e o potencial antioxidante do plasma por meio do aumento de antioxidantes endógenos.

**Palavras-chave:** Estresse Oxidativo; Exercício Físico; Diabetes Mellitus Tipo1.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP – Trifosfato de Adenosina

AGEP – Produtos de glicação avançada

AMP – Adenosina Monofosfato

DM1 – *Diabetes Mellitus* tipo 1

CAD – Doença Arterial Coronariana

CAT – Catalase

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

ERO's – Espécies Reativas de Oxigênio

GPX – Glutathione Peroxidase

GR – Glutathione Redutase

GSH – Glutathione reduzida

GSSG – Glutathione Oxidada

HOCl – Ácido Hipocloroso

HO• – Radical Hidroxila

H<sub>2</sub>O – Água

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – Peróxido de Hidrogênio

MPO – Mieloperoxidase

NADPH/NADP<sup>+</sup> – Formas reduzida e oxidada da Nicotinamida Adenina-dinucleótido

NO – Óxido Nítrico

O<sub>2</sub> – Oxigênio

O<sub>2</sub>•- – Radical Superóxido

OMS – Organização Mundial da Saúde

PL – Peroxidação Lipídica

RLs – Radicais Livres

RNA – Ácido Ribonucleico

SOD – Superóxido-dismutase

XO – Xantina-oxidase

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURA 1 - Mecanismos indutores de lesão celular motivados pela interação das EROs com os diferentes componentes da célula ..... | 16 |
| FIGURA 2 - Reações catalisadas pelas enzimas antioxidantes GPx, SOD, CAT e GR.                                                   | 17 |
| FIGURA 3 - Ação integrada dos diferentes mecanismos antioxidantes, enzimáticos e não enzimáticos .....                           | 19 |
| FIGURA 4 - Produção de EROs pela Xantina-Oxidase durante o exercício agudo .....                                                 | 22 |
| FIGURA 5 - Mecanismo oxidante em diabéticos em decorrência da hiperglicemia .....                                                | 25 |

## SUMÁRIO

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b>                                  | 8  |
| <b>2. JUSTIFICATIVA</b>                               | 11 |
| <b>3. OBJETIVOS</b>                                   | 12 |
| 3.1 Objetivo Geral                                    | 12 |
| 3.2 Objetivos específicos                             | 12 |
| <b>4. MEDOTOLOGIA</b>                                 | 13 |
| <b>5. REVISÃO DE LITERATURA</b>                       | 15 |
| 5.1 Espécies Reativas de Oxigênio                     | 15 |
| 5.2 Estresse Oxidativo                                | 19 |
| 5.3 Estresse Oxidativo e Exercício Físico             | 20 |
| 5.4 Estresse Oxidativo e Diabetes Mellitus Tipo 1     | 24 |
| 5.5 O Exercício Aeróbio e o Estresse Oxidativo no DM1 | 26 |
| <b>6. CONCLUSÕES</b>                                  | 29 |
| <b>REFERÊNCIAS</b>                                    | 30 |

## 1. INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* tipo 1 (DM1) é um distúrbio do metabolismo dos carboidratos, proteínas e gorduras, caracterizado por hiperglicemia, glicosúria, disfunção endotelial e estresse oxidativo elevado (WILMORE e COSTIL, 2001; ANGELIS *et al.*, 2005; D'HOOGHE *et al.*, 2011). Ocorre quando existe uma produção deficiente ou inexistente de insulina pelo pâncreas devido a uma destruição auto-imune das células beta-pancreáticas produtoras deste hormônio (ADA, 2011; GUYTON e HALL, 2006). A insulina facilita o transporte de glicose para o interior das células, especialmente aquelas dos músculos e do tecido conjuntivo; promove a glicogênese e inibe a gliconeogênese (GUYTON e HALL, 2006). Em grego, diabetes significa “sifão”, referindo-se à eliminação exagerada de água pelos rins. Já “mellitus” significa “urina doce”, pois esta se torna adocicada. De acordo com os indicadores da Organização Mundial de Saúde (OMS), o mundo já vive uma epidemia de diabetes. Em 2000 haviam 177 milhões de pessoas e a previsão para 2025 é que 333 milhões de pessoas estejam diabéticas. Destacam-se como a principal causa desta epidemia o sedentarismo e os maus hábitos alimentares, que poderão levar o diabetes a tornar-se a principal causa de morte no mundo. O tratamento do DM1 se faz com injeções de insulina, dieta adequada e exercícios físicos. Além de um constante processo de educação do paciente para que ele se torne o principal gestor da sua própria saúde.

Os pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1 apresentam comprometimento na defesa antioxidante e aumento no estresse oxidativo em repouso, sendo assim, eles podem potencialmente ser mais suscetíveis ao estresse oxidativo induzido pelo exercício (DAVISON *et al.*, 2002; LAAKSONEN *et al.*, 1996). Há cada vez mais evidências de que, durante o exercício físico agudo, tal como em qualquer outra situação que envolva um aumento súbito do metabolismo celular, ocorre também uma concomitante sobrecarga orgânica oxidativa, com a consequente lesão oxidativa (FINAUD *et al.*, 2006; DUARTE *et al.*, 2005; PATTWELL *et al.*, 2004), cuja magnitude parece ser dependente da intensidade, da duração e do tipo de exercício realizado (SCHNEIDER *et al.*, 2005). Esta sobrecarga oxidativa, normalmente designada por

estresse oxidativo (EO) para além de se fazer sentir mais intensamente nos músculos esqueléticos, tem sido relatada também em muitos outros órgãos e sistemas corporais responsáveis pela regulação e manutenção da homeostasia orgânica (AYDIN *et al.*, 2005), cuja funcionalidade se encontra igualmente aumentada durante o exercício (POWERS e HOWLEY, 2001). Por definição, a situação de EO ocorre quando existe um desequilíbrio entre a ação dos agentes oxidantes e dos antioxidantes, a favor dos primeiros (DRÖDGE, 2002).

Para combater a alta produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e evitar o estresse oxidativo o corpo utiliza um efetivo sistema de defesa antioxidante incluindo antioxidantes não enzimáticos: tocoferól (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C), glutathione (GSH) e cisteína. E antioxidantes enzimáticos: catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), superóxido dismutase (SOD) (JACKSON *et al.*, 2002; URSO e CLARKSON, 2003; RAMEL *et al.*, 2004). Estas enzimas antioxidantes endógenas constituem a defesa primária contra a geração de EROs durante o exercício, sua atividade é conhecida por aumentar o potencial antioxidante do plasma em resposta ao exercício, tanto nos estudos em animais quanto em humanos (POWERS *et al.*, 1994; METIN *et al.*, 2003).

O EO está fortemente associado à fisiopatologia de enúmeras doenças de caráter crônico/degenerativo, assim como às alterações degenerativas teciduais que caracterizam o envelhecimento orgânico (HARMAN, 2003). Entretanto, numa primeira análise, poderá ser difícil conciliar o incremento do estresse oxidativo induzido pelo exercício agudo com os seus potenciais efeitos benéficos para a saúde de quem o pratica. Contudo, a prática regular de exercício físico, pode aumentar a capacidade de defesa orgânica contra a ocorrência dessas lesões oxidativas em diferentes órgãos e tecidos corporais, dando uma maior proteção celular e tecidual aos indivíduos treinados (FINAUD *et al.*, 2006).

Em diabéticos o treinamento físico pode reduzir alguns marcadores bioquímicos de espécies reativas de oxigênio (JAIME *et al.*, 2010), melhorar o perfil lipídico e glicêmico no plasma, além de aumentar antioxidantes endógenos (KADOGLU *et al.*, 2007). Estes efeitos a longo prazo ocorrem, apesar de oposto ao efeito agudo do exercício, durante o qual marcadores pro-inflamatório (NEMET *et al.*,

2002) e marcadores oxidativos (URSO e CLARKSON, 2003) estarem transitoriamente aumentados.

## **2. JUSTIFICATIVA**

Há um consenso na literatura que o exercício físico, quando praticado de forma regular, é determinante para a aquisição de um estilo de vida saudável, comportando-se como um agente terapêutico e/ou de prevenção para numerosas situações de morbidade, com a consequente diminuição da mortalidade que lhes está associada (LEES e BOOTH, 2005).

O exercício físico quando praticado de forma regular induz um aumento crônico da atividade do sistema de defesa antioxidante, protegendo o músculo esquelético do ataque das espécies reativas de oxigênio, quer em situações de repouso, quer durante o exercício agudo. Tendo em vista a importância de um estilo de vida saudável em pessoas diabéticas e o conhecimento do efeito protetor do exercício físico contra as espécies reativas de oxigênio que potencializariam a degeneração cardiovascular em DM1, esse estudo se faz necessário para reunir informações precisas sobre essa temática.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

Avaliar o efeito do exercício aeróbico no estresse oxidativo em Diabéticos do tipo 1.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Avaliar o efeito agudo do exercício aeróbico no estresse oxidativo;
- Avaliar o efeito crônico do exercício aeróbico no estresse oxidativo.

#### 4. METODOLOGIA

Para a pesquisa nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, primeiramente foi listado os descritores na base de dados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), descritores em português: Exercício Aeróbico; Consumo de Oxigênio; Limiar Anaeróbico; Equivalente Metabólico; Estresse Oxidativo; Carbonilação Protéica; Radicais Livres; Espécies de Oxigênio Reativas; Radical Hidroxila; Ácido Hipocloroso; Peróxidos; Oxigênio Singleto; Superóxidos Antioxidantes; Depuradores de Radicais Livres; Peroxidação de Lipídeos; Diabetes Mellitus Tipo 1; Hemoglobina A Glicosilada foram utilizados.

Foi elaborada a seguinte estratégia de busca para a pesquisa na BVS: ("Consumo de Oxigênio" OR "Oxygen Consumption" OR "Consumo de Oxígeno" OR "Limiar Anaeróbico" OR "Equivalente Metabólico" OR Exercise OR Ejercicio OR Exercício OR "Exercício Aeróbico" OR "aerobic exercise" OR aerobic\$) AND ("Oxidative Stress" OR "Estrés Oxidativo" OR "Estresse Oxidativo" OR "Carbonilação Protéica" OR "Free Radicals" OR "Radicales Libres" OR "Radicais Livres" OR "Reactive Oxygen Species" OR "Espécies de Reactivo" OR "Espécies de Oxigênio Reativas" OR "Radical Hidroxila" OR "Ácido Hipocloroso" OR Peróxidos OR "Oxigênio Singleto" OR Superóxidos OR "Radicais de Oxigênio" OR "Espécies Reativas de Oxigênio" OR Antioxidants OR Antioxidantes OR Antioxidante OR "Antioxidant enzyme" OR "oxidative stress" OR "oxidative stress" OR "Peroxidação de Lipídeos" OR "Lipid Peroxidation" OR "Peroxidación de Lípido") AND ("Hemoglobina A Glicosilada" OR "Hb A1c" OR "hemoglobina glicosilada" OR "Diabetes Mellitus Tipo 1" OR "Diabetes Mellitus Instável" OR "Diabetes Mellitus Insulino-Dependente" OR "Diabetes Mellitus Dependente de Insulina" OR "Diabetes Mellitus de Início na Juventude" OR "Diabetes Mellitus com Tendência à Cetose" OR Dmid OR "Diabetes Auto-Imune" OR "Diabetes Mellitus de Início Súbito" OR "Glycosylated Hemoglobin" OR "Glycated Hemoglobins" OR "Diabetes control" OR "type 1 diabetes mellitus" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR IDDM OR "Juvenile-Onset Diabetes Mellitus" OR "Sudden-Onset Diabetes Mellitus" OR "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus" OR "Autoimmune Diabetes") que obteve

o resultado: 2 referências na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); 109 referências no *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE); e 13 referências na Biblioteca Cochrane.

Também foi elaborada uma estratégia de busca para a pesquisa na MEDLINE/PubMed ("Oxygen Consumption" OR Exercise OR "aerobic exercise" OR aerobic) AND ("Oxidative Stress" OR "Free Radicals" OR "Reactive Oxygen Species" OR Antioxidants OR "Antioxidant enzyme" OR "oxidative stress" OR "oxidative stress" OR "Lipid Peroxidation") AND ("Hb A1c" OR "Glycosylated Hemoglobin" OR "Glycated Hemoglobins" OR "Diabetes control" OR "type 1 diabetes mellitus" OR "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus" OR IDDM OR "Juvenile-Onset Diabetes Mellitus" OR "Sudden-Onset Diabetes Mellitus" OR "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus" OR "Autoimmune Diabete") que recuperou 45 referências. A busca foi limitada nos idiomas: inglês, português e espanhol. Foram selecionadas 72 sendo 34 de revisão e 38 experimentais.

## 5. REVISÃO DE LITERATURA

### 5.1 Espécies Reativas de Oxigênio

O termo espécies reativas de oxigênio (EROs) inclui os átomos e moléculas que possuem alta radioatividade e efeitos oxidantes e regulatórios (POWERS e JACKSON, 2008; DRÖDGE, 2002); portanto, contempla tanto as espécies químicas *radicais livres* (RLs), que são os átomos ou moléculas que possuem um ou mais elétrons desemparelhados na camada de valência, quanto as *não radicais livres*, uma definição para os átomos e moléculas que geram alta radioatividade sem apresentarem o desemparelhamento de elétrons (DRÖDGE, 2002).

Os radicais livres primários mais relevantes na regulação biológica são o superóxido ( $O_2^{\bullet -}$ ) e o óxido nítrico (NO) (POWERS E JACKON, 2008; JACKSON, 2008; DRÖDGE, 2002). O ânion superóxido produzido pelas células, por enzimas e de forma não-enzimática (POWERS E JACKSON, 2008; DRÖDGE, 2002), pode ser liberado no espaço extracelular (JACKSON, 2008; ALLEN, LAMB E WESTERLAB, 2008) por canais sensíveis à voltagem (ALLEN, LAMB E WESTERLAB, 2008), mas muitos dos efeitos regulatórios ocorrem por ações de EROs quimicamente derivadas do superóxido (DRÖDGE, 2002).

A alta produção destas espécies reativas é responsável por várias ações deletérias, tais como aumento de peroxidação lipídica, aumento na oxidação de proteínas e danos ao DNA podendo resultar em morte celular (ZOPPI *et al.*, 2003). As principais alterações estruturais e funcionais induzidas pelas EROs nos diferentes componentes orgânicos, assim como as suas consequentes repercussões na funcionalidade celular, estão ilustradas, de forma resumida, na figura 1. Entre as diversas fontes de produção de EROs reconhecidas, podemos destacar: a cadeia de transporte de elétrons mitocondrial (URSO e CLARKSON, 2003); músculo esquelético (JAVESGHANI *et al.*, 2002); e auto-oxidação de catecolaminas (McANULTY *et al.*, 2005).

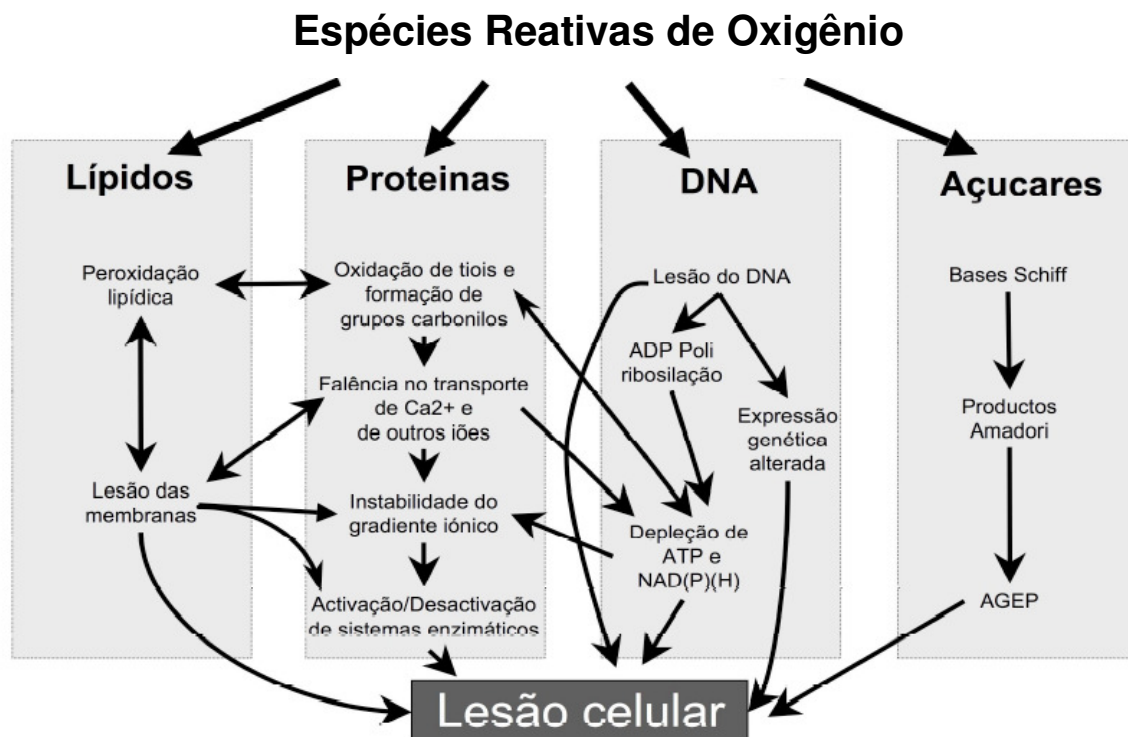


FIGURA 1 - Mecanismos indutores de lesão celular motivados pela interação das EROs com os diferentes componentes da célula (DNA – Ácido desoxirribonucleico; AGEs – Produtos de glicação avançada).

FONTE – Ferreira *et al.*, 2008, p.261.

Há, nos organismos vivos, substâncias que neutralizam as EROs - chamadas de antioxidantes - definidas como aquelas que são capazes de atrasar significativamente ou inibir a oxidação de um substrato (POWERS e JACKSON, 2008). Essa definição inclui as substâncias presentes em baixas concentrações no organismo, mas com alta capacidade antioxidante como os antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos (DRÖDGE, 2002). O grupo enzimático possui um número limitado de enzimas e são constituídas por superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPx). Estas enzimas constituem-se a defesa primária contra a geração de EROs durante o exercício e sua atividade é conhecida por aumentar em resposta ao exercício tanto nos estudos em animais quanto em humanos (POWERS, JI e LEEUWENBURGH, 1999; METIN *et al.*, 2003).

As enzimas antioxidantes são importantes e desempenham papel complementar. De fato, as isoenzimas da SOD regulam a quantidade de superóxido

presente nas células, mas promovem aumento na concentração intracelular de peróxido de hidrogênio. Em paralelo, as enzimas CAT e GPx degradam peróxido de hidrogênio e a glutathiona peroxidase produzidos como subprodutos da ação lesiva de EROs sobre lipídios (Figura 2). Nos mamíferos, existem três isoenzimas da SOD, codificadas e reguladas de forma independente: a citosólica (Cu, Zn- SOD ou SOD1), a mitocondrial (Mn-SOD ou SOD2) e uma forma extracelular da Cu, Zn-SOD ou (SOD3), sendo que a CuZn-SOD- citossólica está presente em maior quantidade que a Mn-SOD- mitocondrial (SANKARAPANDI e ZWEIER, 1999).



FIGURA 2 - Reações catalisadas pelas enzimas antioxidantes GPx, SOD, CAT e GR.  
 FONTE – Ferreira *et al*, 2008, p.268.

O sistema antioxidante não enzimático inclui principalmente a glutathiona reduzida (GSH), alfa-tocoferol (vitamina E), beta-caroteno (vitamina A), ascorbato (vitamina C), ubiquinona (Coenzima Q10) e cisteína (DRÖDGE, 2002; SILVEIRA, 2004); bem como contempla as substâncias que têm baixa atividade antioxidante, mas encontram-se em altas concentrações no organismo, como os aminoácidos livres, os peptídeos e as proteínas (DRÖDGE, 2002).

A glutathiona constitui um importante sistema de proteção endógena das células contra os prejuízos provocados por substâncias tóxicas e oxidantes endógenos produzidos pelo seu metabolismo. É considerada um antioxidante fisiológico chave e sua alta capacidade de doar elétrons combinado a sua alta concentração intracelular, resulta em uma molécula de grande poder redutor (AGUILAR-SILVA *et al.*, 2002).

Segundo Chandan e Packer (2000), a glutathione também melhora a habilidade de outros antioxidantes como a vitamina C e E. Uma das funções do ciclo redox da GSH e enzimas que compõe seu metabolismo é o de manter os níveis de EROs e hidroperóxidos lipídicos a níveis controlados, para evitar danos celulares proveniente do ataque desses radicais. Assim, o controle dos níveis de GSH pode fornecer importantes informações bioquímicas do balanço oxidante- antioxidante no organismo. No músculo esquelético, o ascorbato exerce um efeito protetor na mediação de neutrófilos na célula lesionada pelas EROs. Alguns estudos têm indicado que a suplementação de vitamina C atenua o estresse oxidativo induzido pelo exercício, mas os achados são inconsistentes (NIEMAN *et al.*, 2002). De acordo com Satchell e Blumberg (2001), a deficiência de vitamina E pode aumentar a ação das EROs induzindo danos aos tecidos em níveis comparados a aqueles encontrados após o exercício. Assim, níveis adequados desta vitamina são importantes para manter a integridade das membranas lipídicas e uma menor peroxidação durante o exercício. As substâncias antioxidantes não enzimáticas atuam por intercepção das EROs, convertendo-as em espécies menos reativas, e participam na reparação das alterações estruturais da célula, iniciadas pelas EROs, contribuindo em conjunto com os outros agentes antioxidantes, para a manutenção do equilíbrio do estado redox da célula (Figura 3) (SEN, 2001; VIITALA, 2004).

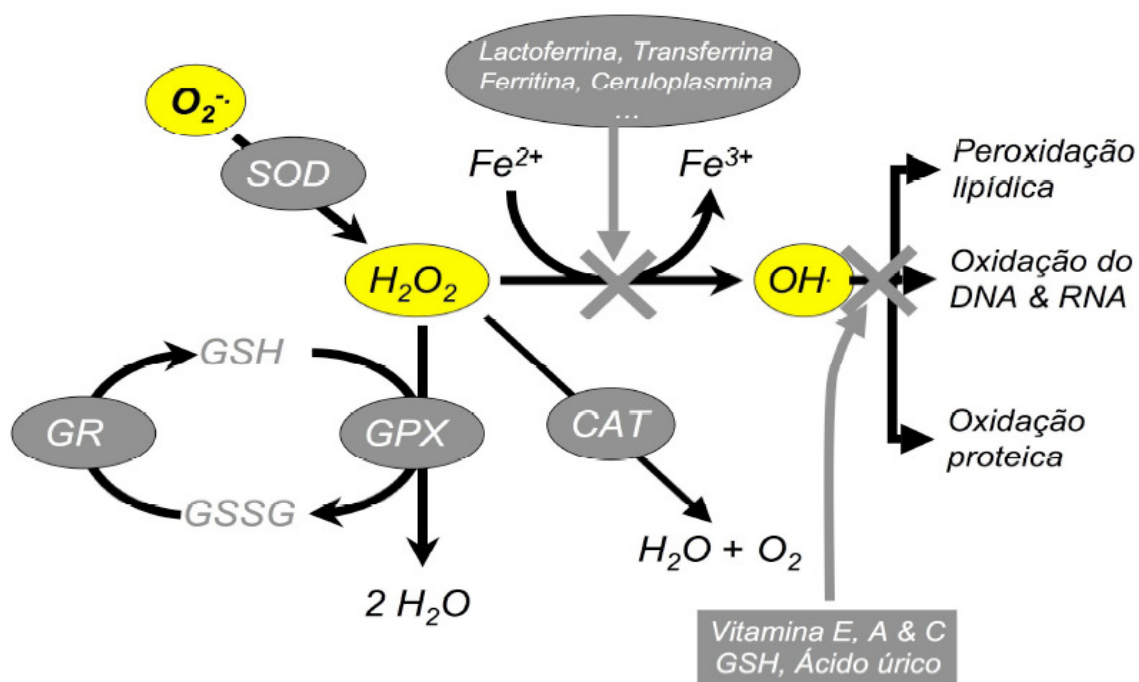


FIGURA 3 - Ação integrada dos diferentes mecanismos antioxidantes, enzimáticos e não enzimáticos (SOD, GR, GSH, GSSG, CAT, DNA e RNA).  
 FONTE – Ferreira *et al.*, 2009, p.269.

## 5.2. Estresse Oxidativo

O balanço entre as taxas de produção e de remoção das EROs determina sua concentração (DRÖDGE, 2002). Quando ambas as taxas estão equilibradas, as células e tecidos encontram-se em estado estável. Se esse estado é rompido pelo aumento da produção de EROs sem a concomitante compensação dos antioxidantes, ou pela redução apenas da concentração de antioxidantes, são gerados a sinalização redox (DRÖDGE, 2002) e o estado de 'estresse oxidativo'. O quadro de estresse oxidativo, definido como "um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, em favor dos oxidantes" (DRÖDGE, 2002), resulta em peroxidação lipídica, um dano que pode alterar a permeabilidade da barreira celular e comprometer a sua integridade (POWERS e JACKSON, 2008). Para avaliação do estresse oxidativo são utilizados subprodutos provenientes da peroxidação lipídica. Um desses marcadores, comumente utilizado, é o

malondialdeído (MDA) (RAMEL, WAGNER e ELMADFA, 2004; LEKHI GUPTA e SINGH, 2007), medido por sua reatividade ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (TEIXEIRA *et al.*, 2009).

Uma situação que pode alterar o estado redox, por causar um aumento da produção de EROs, é o exercício físico (JACOBS, DONOVAN e ROBINSON, 2009; LEKHI, GUPTA e SINGH, 2007; CLOSE *et al.*, 2005; CHEVION *et al.*, 2003; VASSILAKOPOULOS *et al.*, 2002); embora esse resultado não tenha sido encontrado em alguns estudos (QUADILÁTERO *et al.*, 2010, BENONI *et al.*, 1995). Durante o exercício físico, o aumento da produção de superóxido pode ser o resultado de sua maior geração pela fibra muscular – o que pode ocorrer em diversos locais, como na mitocôndria, no retículo sarcoplasmático, nos túbulos transversos, no sarcolema e no citosol (POWERS *et al.*, 2010; ALLEN, LAMB e WESTERLAB, 2008; JACKSON, 2008). Além da produção pela fibra muscular, é também considerada na literatura a geração de superóxido através da xantina oxidase, principalmente em situações em que há ocorrência de isquemia/reperfusão (ALLEN, LAMB e WESTERLAB, 2008), pela ativação de leucócitos (SILVA, 2008) através das alterações hormonais, metabólicas e circulatórias promovidas pelo exercício (COOPER *et al.*, 2007) e pelo aumento da concentração de lactato (BROOKS, 2009).

### **5.3 Estresse Oxidativo e Exercício Físico**

Durante o exercício, fatores como intensidade e duração, bem como, o nível de treinamento dos participantes determinam o nível de estresse metabólico imposto pelo exercício (SCHNEIDER *et al.*, 2005). Na maioria dos casos, verifica-se que quanto maior é a intensidade do exercício, maior é a síntese de EROs. Indivíduos que se submetem a exercícios intensos e prolongados ou treinos exaustivos, ou ainda, que possuem frequência de treinamento muito elevada podem suplantam a capacidade do sistema antioxidante endógeno em decorrência, promover graves lesões musculares, com consequente processo inflamatório local e estresse oxidativo (CRUZAT *et al.* 2007).

Quando um estímulo como o exercício físico provoca uma elevada geração de EROs ou a diminuição do sistema de defesa ocorre um desequilíbrio entre a produção e a remoção o que caracteriza um desbalanço redox temporário (OLIVEIRA *et al* 2004; DROGE, 2002; URSO e CLARKSON, 2003), se este desbalanço for mais intenso e duradouro caracteriza-se um estresse oxidativo crônico.

O exercício físico de intensidade leve a moderada tem sido descrito como causador de um desbalanço redox temporário (URSO e CLARKSON, 2003; WISLOFF *et al* 2007) principalmente em indivíduos destreinados (OLIVEIRA *et al.*, 2004; CRUZAT *et al.*, 2007; VANCINI *et al.*, 2005; SCHNEIDER e OLIVEIRA 2004). Isto se deve principalmente ao aumento da taxa de consumo de oxigênio pela cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. Considerando que durante o exercício intenso o consumo de O<sub>2</sub> intramuscular aumenta em aproximadamente 100 vezes e que 2 a 5 % do O<sub>2</sub> utilizado pelas mitocôndrias são convertidos em EROs, é razoável supor que a produção mitocondrial de superóxido em tais condições se encontre igualmente aumentada (MASTALLOUDIS *et al.*, 2001; URSO e CLARKSON, 2003; SILVEIRA, 2004)

Outros fatores que podem contribuir para a elevação da formação de EROs pelo exercício físico são: isquemia-reperfusão muscular; auto-oxidação de catecolaminas; neutrófilos ativados no sítio inflamatório de músculos lesados. De acordo com Ji (1999), o processo de isquemia-reperfusão como meio de formação de EROs durante o exercício físico é mais relevante em situações em que o metabolismo anaeróbico predomina na obtenção de energia: contração muscular isométrica, treinamento de força, corridas de velocidade e exercício em ambiente hipóxico. Ou seja, existe a possibilidade de ocorrer formação elevada de EROs no organismo tanto no exercício físico de curta como no de longa duração. No processo isquêmico, o ADP é parcialmente convertido a hipoxantina e ácido úrico pela xantina-oxidase (XO). Nesse processo, a enzima xantina-desidrogenase predominante em condições basais é convertida por proteases citosólicas em xantina-oxidase (XO). Na forma de oxidase, a enzima converte hipoxantina a ácido úrico utilizando o O<sub>2</sub> comoceptor final de elétrons, aumentando-se a produção de superóxido (SJODIN *et al.*, 1986). Embora esta seja uma via importante para a manutenção dos níveis de ATP durante o estado de

elevada demanda metabólica, quando ativada há um grande aumento na produção de superóxido (Figura 4).

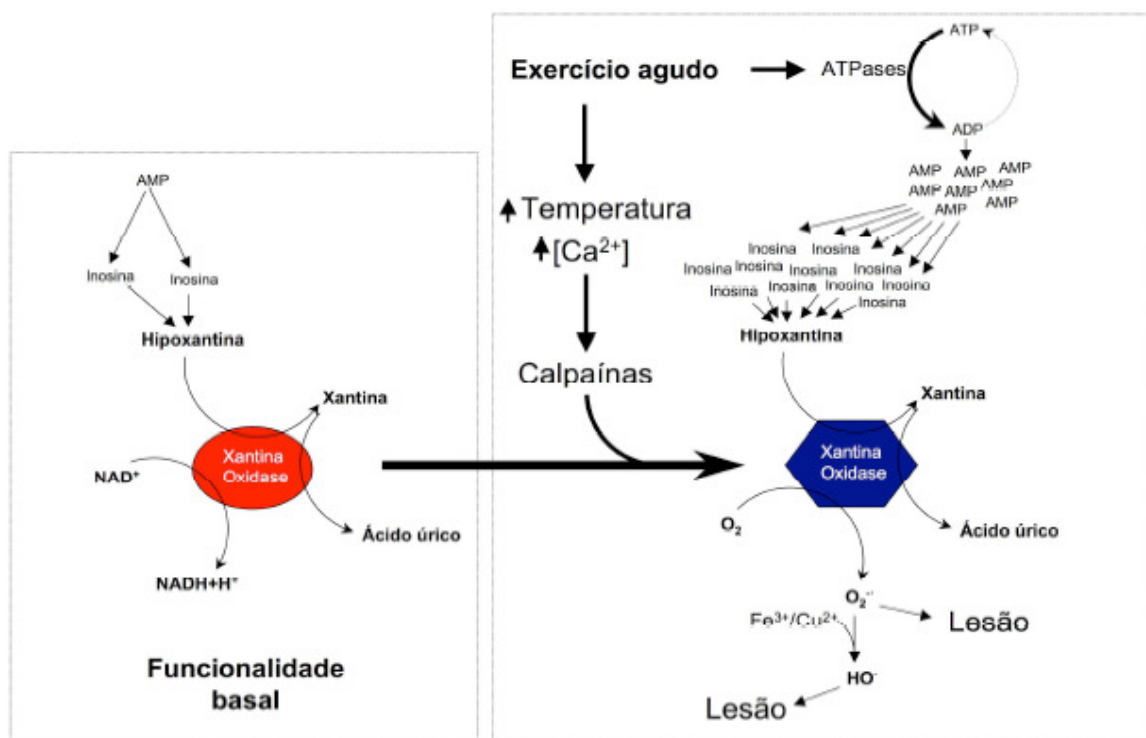


FIGURA 4 - Produção de EROs pela Xantina Oxidase durante o exercício agudo (NADPH/NADP+ Formas reduzida e oxidada da Nicotinamida Adenina-dinucleótido; ATP – Adenosina Trifosfato; ADP – Adenosina Difosfato; AMP – Adenosina Monofosfato).

FONTE – Ferreira *et al.*, 2008, 263.

Outra possibilidade é a redução do ferro pelo ácido ascórbico, com posterior formação de radical hidroxil. Existem evidências de que o lactato produzido durante o exercício de curta duração e alta intensidade pode favorecer a liberação de ferro de mioglobinas e favorecer a formação de radical hidroxil (POLIDORI *et al.*, 2000). Foi demonstrado que no exercício físico ou na contração muscular ocorre: aumento na formação de radical hidroxil; produção intracelular de superóxido e peróxido de hidrogênio com posterior difusão para o meio extracelular; diminuição na eficiência da contração muscular e precipitação da fadiga e; lesões oxidativas em lipídios, proteínas e DNA (SEN e PACKER, 2000).

Este desequilíbrio é responsável por várias ações deletérias em nosso organismo como peroxidação de lipídios, carbonilação de proteínas e danos ao DNA celular (SUPINSKI, 1998; ZOPPI *et al.*, 2003). Consequentemente, causando alterações funcionais das estruturas celulares, prejuízo das funções vitais e indução de apoptose em diversos tecidos e órgãos. O componente lipídico das membranas biológicas é especialmente vulnerável a oxidação e passa por um processo de peroxidação em cadeia (GRANOT e KOHEN, 2004). O caminho da peroxidação lipídica é o mesmo no repouso e no exercício, entretanto, estudos têm demonstrado aumento na reação durante o exercício (METIN *et al.*, 2003). Estudos realizados indicam que há um aumento na peroxidação lipídica tanto em exercícios aeróbicos quanto anaeróbicos. A indução da PL pelo exercício intenso conduz a problemas como inativação de enzimas da membrana celular (MASTALLOUDIS *et al.*, 2001; METIN *et al.*, 2003), diminuição da efetividade do sistema imune e progressão de doenças crônico-degenerativas, como câncer e doenças cardiovasculares (VIITALA *et al.*, 2004). O nível de PL também se mostrou aumentada após exercício aeróbio exaustivo e exercício resistido (com pesos), realizados de forma aguda (MIYAZAKI *et al.*, 2001; VIITALA *et al.*, 2004).

O exercício físico agudo induz ao aumento no consumo de oxigênio bem como nas demandas energéticas, induzindo ao aumento na produção de espécies reativas de oxigênio, que dependendo da sua concentração, reagem com estruturas celulares oxidando-as (ZOPPI *et al.*, 2003). Liu *et al.* (2000) investigaram as respostas do estresse oxidativo frente ao exercício crônico e agudo em diversos órgãos como cérebro, rim, coração, fígado e músculos de ratos. Os resultados mostraram que o estresse oxidativo induzido pelas duas formas de exercício produziu respostas diferentes, as quais foram dependentes do tipo de tecido avaliado e de sua capacidade antioxidante.

É importante considerar que as mudanças no equilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes podem desencadear adaptações para a manutenção da homeostase redox (DRÖDGE, 2002), o que evitaria o estresse oxidativo. Em acordo com essa idéia, estudos mostram que o aumento da produção das EROs, durante o exercício, pode induzir ao aumento da capacidade antioxidante do plasma (JACOBS,

DONOVAN e ROBINSON, 2009; LECARPENTIER, 2007; JI, CABRERA e VINA, 2006; GOMEZ-CABRERA *et al.*, 2005; RAMEL, WAGNER e ELMADFA, 2004; AGUILAR-SILVA *et al.*, 2002). Outra possibilidade é que, durante o exercício, ocorra a redução da capacidade antioxidante (PEPE *et al.*, 2009; SILVA, 2008), possivelmente por sua maior utilização para neutralização das EROs, o que também evitaria os danos celulares. Entretanto, há estudos mostrando que o aumento da capacidade antioxidante do plasma (TEIXEIRA *et al.*, 2009; RAMEL, WAGNER e ELMADFA, 2004) pode não ser suficiente para evitar a peroxidação lipídica (TEIXEIRA *et al.*, 2009; RAMEL, WAGNER e ELMADFA, 2004) – o que caracteriza um quadro de estresse oxidativo.

#### 5.4 Estresse Oxidativo e Diabetes Mellitus Tipo 1

Segundo alguns autores (ADA, 2011; GUYTON e HALL, 2006; WILMORE e COSTIL, 2001) o *Diabetes Mellitus* tipo 1 é uma síndrome de comprometimento do metabolismo dos carboidratos, proteínas e das gorduras, caracterizado por níveis elevados de glicose no sangue (hiperglicemia) e pela presença de glicose na urina (glicosúria), sendo causada pela ausência de secreção de insulina devido a um processo auto-imune que tem como consequência a destruição das células beta-pancreáticas, produtoras de insulina. Este processo pode ser desencadeado por fatores genéticos e/ou ambientais.

É um fato bem sabido que a hiperglicemia aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio, altera o estado Redox celular e causam mudanças rápidas na função membranar (Figura 5), seguido de disfunção contrátil dentro de semanas em coração diabético (RAHANGDALE, 2009). O estresse oxidativo avaliado por índices de peroxidação lipídica tem sido mostrado elevado em diabéticos (NISKANEN *et al.*, 1995), mesmo em pacientes sem complicações (NERI *et al.*, 1994; GRIESMACHER *et al.*, 1995). Mecanismos como: auto-oxidação de glicose, formação de produtos finais da glicosilação avançada, alteração de células e posição glutational redox (LAAKSONEN e SEN, 2000), e perturbações no óxido nítrico e metabolismo de prostaglandina

(TESFAMARIAM,1994) mostram ser responsáveis pelo maior estresse oxidativo no DM1.

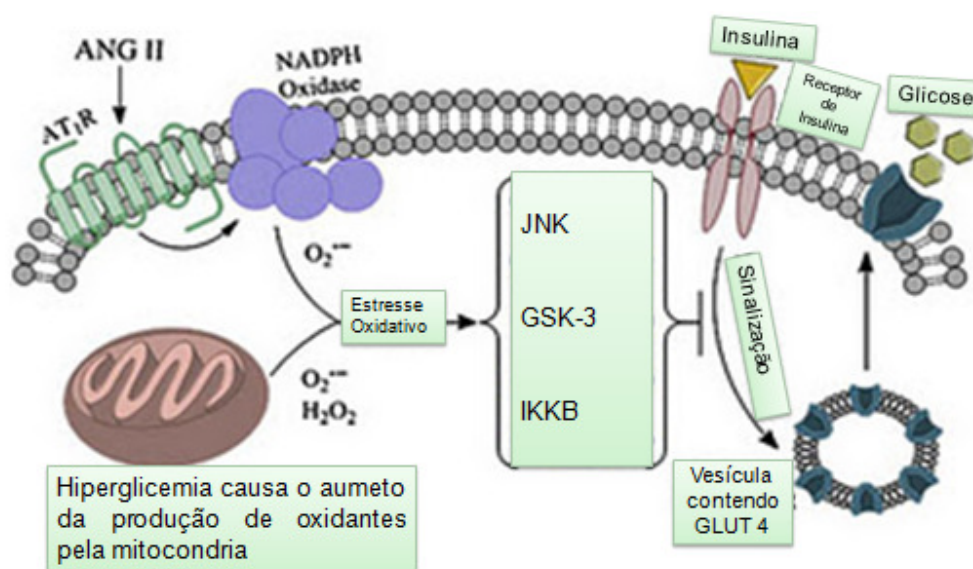


FIGURA 5 - Mecanismo oxidante em diabéticos em decorrência da hiperglicemia.

FONTE - Henriksen *et al.*, 2011, p. 996.

Defesa antioxidante comprometida pode ser uma possível explicação para o entendimento no aumento do estresse oxidativo encontrado em pacientes com DM1 no repouso (GRIESMACHER *et al.*, 1995; LAAKSONEN *et al.*, 1996) e a respostas ao exercício físico (LAAKSONEN *et al.*, 1996). O estresse oxidativo tem sido cada vez mais implicado na aceleração da aterosclerose e complicações microvasculares no *diabetes mellitus* (LYONS, 1993; TEFAMARIAM, 1994). Comprometimentos na defesa antioxidante relatadas em DM1 incluem metabolismo de glutathione alterada (YAQOOB *et al.*, 1994; DI SIMPLICIO *et al.*, 1995) e reduzida atividade do superóxido dismutase (SOD) (YAQOOB *et al.*, 1994). Acoplados com produção aumentada de EROS, a defesa antioxidante comprometida pode predispor o paciente diabético ao aumento do estresse oxidativo.

Mieloperoxidase (MPO) é uma proteína catalítica emergida recentemente como um dos principais biomarcadores de risco cardiovascular. Ele catalisa a produção de peroxidase de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), do potente oxidante ácido hipocloroso (HOCl), um agente bactericida cuja secreção desregulada causa dano celular (MALLE *et al.*, 2007).

Elevação crônica da circulação de MPO é associada com desenvolvimento futuro de doenças cardiovasculares e mortalidade (NICHOLLS e HAZEN, 2005), e MPO mais alto durante o infarto do miocárdio ou estágios iniciais da doença arterial coronariana (CAD) aumenta o risco de morte. Através ainda de mecanismos indefinidos, atividade exagerada de MPO e produção acentuada de HOCl exibiram prejuízos endoteliais graves em animais diabéticos (EISERICH *et al.*, 2002). Segundo Jaime (2010) indivíduos DM1 apresentavam maiores concentrações de MPO em repouso e após exercício extenuante, apesar de maiores quantidades de neutrófilos em crianças obesas. Isso pode refletir hiper-ativação de neutrófilos em DM1 com exagerada secreção de MPO, possivelmente desencadeada por recorrente hiperglicemia.

#### **5.5. O Exercício Aeróbio e o Estresse Oxidativo no DM1**

O exercício físico é considerado parte do tratamento do *Diabetes Mellitus*, juntamente com a alimentação adequada e medicamentos objetivando manter as condições metabólicas do indivíduo próximas ao normal evitando assim as complicações crônicas provenientes do descontrole desta síndrome (ADA, 2011; GUYTON e HALL, 2006; DE ANGELIS *et al.*, 2007; HEYMAN *et al.*, 2007; RAMALHO e SOARES, 2008). Algumas adaptações ao exercício são encontradas com maior frequência na literatura (ANGELIS *et al.*, 2007; MCARDLE, KATCH e KATCH, 2008) como o aumento da densidade capilar e do tamanho das fibras musculares, potencialização da atividade da glicogênio sintetase e da atividade de enzimas glicolíticas e oxidativas, bem como a ajuda na expressão e translocação do GLUT4 na membrana da célula. Todas essas adaptações, irão contribuir para o melhor controle glicêmico tanto agudo quanto cronicamente.

Pelo fato de pacientes com DM1 terem comprometimento na defesa antioxidante e aumento no estresse oxidativo em repouso, eles podem potencialmente serem mais suscetíveis ao estresse oxidativo induzido pelo exercício (DAVISON *et al.*, 2002; LAAKSONEN *et al.*, 1996). Semanas a meses de treinamento físico podem

reduzir no plasma a proteína C-reativa, IL-6, (KASAPIS e THOMPSON, 2005; JAIME *et al.*, 2010), F2-isoprotano (DAVISON *et al.*, 2002), melhora o perfil lipídico e glicêmico (Kadoglou *et al.*, 2007), e antioxidantes endógenos (LEEJWENBURGH *et al.*, 1994). Estes efeitos a longo prazo ocorrem apesar de oposto, o efeito agudo do exercício, durante o qual marcadores pro-inflamatório (NEMET *et al.*, 2002) e marcadores oxidativos (URSO e CLARKSON, 2003) transitoriamente aumentar.

IL-6 é uma citocina imunomoduladora documentada como pro e antiinflamatória (STEENBERG *et al.*, 2000; PETERSEN e PEDERSEN, 2005), bem como efeitos metabólicos (KRISTIANSEN e MANDRUP, 2005). Elevação crônica subclínica de IL-6 e outros marcadores pro-inflamatórios são firmemente associados com futura morbidade cardiovascular e mortalidade (HANSSON, 2005; CESSARI *et al.*, 2003). IL-6 é entre as citocinas a que apresenta aumentos mais robustos e consistentes após o exercício, em grande parte através da mobilização do músculo esquelético; acredita-se que a sinalização de IL-6 é para estimular a produção de glicose hepática e modular a leucocitose induzida pelo exercício (PEDERSEN *et al.*, 2007; ZALDIVA *et al.*, 2006), enquanto desviando simultaneamente leucócitos e plaquetas longe de lesões ateroscleróticas (KASAPIS e THOMPSON, 2005). Em contraste ao exercício agudo, o treinamento de exercício a longo prazo reduz os níveis de repouso de marcadores pro-inflamatórios (C-reactive protein, IL-6, and TNF- $\alpha$ ) (GOLDHAMMER *et al.*, 2005). Essa dicotomia de efeitos aparentemente contrastante ressalta a complexidade da adaptação inflamatória, requerendo um delicado balanço entre estímulos opostos para produzir efeitos fisiológicos saudáveis (JAIME *et al.*, 2010). Observações em relação ao IL-6 são bem menos definidos em crianças, cujas vias regulatórias imunológicas e fisiológicas podem diferir drasticamente dos adultos (WILLIAMS, XU e CANCELAS, 2006; PLOEGER *et al.*, 2009). Timmons *et al.* (2006), por exemplo, mostrou recentemente que as respostas ao exercício de IL-6, TNF- $\alpha$  e leucócitos diferem entre homens e meninos, e entre crianças no início da puberdade e mais tarde na puberdade. Em geral, o aumento da idade está associado com maiores níveis de marcadores inflamatórios (TIMMONS *et al.*, 2006; TIMMONS, TARNOPOLSKY e BAR-OR, 2004).

O exercício físico regular pode fortalecer as defesas antioxidantes e pode diminuir o estresse oxidativo em repouso e no efeito agudo induzido pelo exercício

(Alessio e Goldfarb 1988, Sen *et al.* 1992, Atalay *et al.* 1996). O exercício agudamente também induz mudanças complexas nas enzimas antioxidantes, que pode ou ser protetoras ou predispor ao estresse oxidativo (Alessio 1993, Ji 1993, Sen e Hanninen 1994, Sen 1995). O exercício físico crônico parece ser um estímulo fisiológico capaz de induzir uma adaptação mitocondrial que é contrária aos efeitos adversos do diabetes. O exercício aumenta a expressão de várias proteínas incluindo PGC-1 e restaurar a expressão baixa de UCP3 pelo menos no músculo esquelético. (LUMINI *et al.*, 2008). A intensidade e a duração do exercício também são importantes. Uma intensidade moderada, por exemplo, gera menos frequentemente uma resposta inflamatória quando comparada com exercício de alta intensidade (MURTAGH *et al.*, 2005). No estudo de Laaksonen *et al.* (1996), foram encontrados aumento do TBARS no plasma em repouso e induzido pelo exercício em homens jovens saudáveis com DM1, os níveis de TBARS no plasma tinha uma forte correlação negativa com o consumo pico de oxigênio (VO<sub>2</sub> pico) em homens diabéticos. Dessa forma, embora o exercício possa induzir o estresse oxidativo agudamente, este pode ter um efeito protetor contra peroxidação lipídica em diabéticos.

## **6. CONCLUSÕES**

A prática regular de exercício físico pode reduzir alguns marcadores bioquímicos de espécies reativas de oxigênio, além de melhorar o controle glicêmico, o perfil lipídico e o potencial antioxidante do plasma por meio do aumento de antioxidantes endógenos

## REFERÊNCIAS

AGUILAR-SILVA, R. H.; CINTRA, B. B.; MILANI, S.; MORAES, T. P.; TSUJI, H. Estado antioxidante do sangue como indicador da eficiência do treinamento em nadadores. **Revista Brasileira de Ciências do Movimento**, v.10, n.3, p.07-11, 2002.

ALLEN, D. G; LAMB, G. D; WESTERLAB, H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. **Physiological Reviews**, v.88, p.287-332, 2008.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v.34, s.1, p.13-61, 2011.

ANGELIS K, PUREZA D. Y, FLORES L. J. F, IRIGOYEN M. C. Exercício Físico e Diabetes Melito do Tipo1. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v.6, s.A, p.7-20, 2005.

ATALAY, M; LAAKSONEN, D. E; NISKANEN, L; UUSITUPA, M; HÄNNINEN, O; SEN, C.K. Altered antioxidant enzyme defences in insulin-dependent diabetic men with increased resting and exercise-induced oxidative stress. **Acta Physiologica Scandinavica**, v.161, p. 195-201, 1997.

AYDIN C, INCE E, KOPARAN S, CANGUL I, NAZIROGLU M, A. K. F. Protective effects of long term dietary restriction on swimming exercise-induced oxidative stress in liver, heart and kidney of rat. **Cell Biochem Funct.** v. 25, p.129-137, 2005.

BEJMA J, RAMIRES P, JI L. Free radical generation and oxidative stress with ageing and exercise: differential effects in the myocardium and liver. **Acta Physiol Scand.** v.169 n.4, p.343-351, 2000.

BENONI, G; BELLAVITE,P.; ADAMI, A.; CHIRUMBOLO, S.; LIPPI, G.; BROCCO, G.; CUZZOLIN, L. Effect of acute exercise on some haematological parameters and neutrophil functions in active and inactive subjects. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, v. 70, n.2, p.187-191, 1995.

BROOKS, G. Cell-cell and intracellular lactate shuttles. **Journal of Physiology**, v.58, n.23, p.5591-5600, 2009.

BROWNLEE, M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. **Nature**, v.414, n.6865, p.813–20, 2001.

CESARI, M; PENNINX, B. W; NEWMAN, A. B; KRITCHEVSKY, S. B; NICKLAS, B. J; SUTTON-TYRRELL, K; RUBIN, S. M; DING, J; SIMONSICK, E. M; HARRIS, T. B; PAHOR, M. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. **Circulation**, v.108, n.19, p.2317–22, 2003

CHANDAN, K. S. e PACKER, L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.72, n.2, p.653-69, 2000.

CHEVION, S; MORAN, D. S; HELED, Y; SHANI, Y; REGEV, G; ABBOU, B; BERENSHTAIN, E; STADMAN, E. R; EPSTEIN, Y. Plasma antioxidant status an cell injury after severe exercise. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.100, p.5119-5123, 2003.

CLOSE, G. L; ASHTON, T; CABLE, D; DORAN, D; NOYES, C; MCARDLE, F; MACLAREN, D. P. M. Effects of dietary carbohydrate on delayed onset muscle soreness and reactive oxygen species after contraction induced muscle damage. **British Journal of Sports Medicine**, v. 39, p.948-953, 2005.

COOPER, D. M; RADOM- AIZIK, S; SCHWINDT, C; ZALDIVAR, J. R, F. Dangerous exercise: lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical activity. **Journal of Applied Physiology**, v. 103, p.700-709, 2007.

D'HOOGHE, R; HELLINCKX, T; VAN, L. C; STEGEN, S; SCHEPPER, J. D; AKEN, S. V; DEWOLF, D; CALDERS, P. Influence of combined aerobic and resistance training on metabolic control, cardiovascular fitness and quality of life in adolescents with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. **Clinical Rehabilitation**, v. 25, n.11, p.349–359, 2011.

DANDONA, P; THUSU, K; COOK, S; SNYDER, B; MAKOWSKI, J; ARMSTRONG, D; NICOTERA, T. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. **Lancet**, v.347, n.8999, p.444–5, 1996.

DARMAUN, D; SMITH, S. D; SWEETEN, S; BRENDA, K. S; WELCH, S; MAURAS, N. Evidence for accelerated rates of glutathione utilization and glutathione depletion in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes. **Diabetes**, v.54, n.1, p.190–196, 2005.

DAVISON, G. W; GEORGE, L; JACKSON, S. K; YOUNG, I. S; DAVIES, B; BAILEY, D. M; PETERS, J. R; ASHTON, T. Exercise, free radicals, and lipid peroxidation in type 1 diabetes mellitus. **Free Radical Biology and Medicine**, v.33, n.11, p.1543–1551, 2002.

DE ANGELIS, K. Efeitos fisiológicos do treinamento físico em pacientes portadores de diabetes tipo 1. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, v.50, n.6, 2006.

DI MEO, S; VENDITTI, P. Mitochondria in exercise induced oxidative stress. **Biological Signals and Receptors**, v.10, n.1-2, p.125-140, 2001.

DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS (DCCT/EDIC) STUDY RESEARCH GROUP. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. **New England Journal Medicine**, v. 353, n.25, p.2643–53, 2005.

DIAMOND PROJECT GROUP. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. **Diabetic Medical**, v. 23, n.8, p.857–66, 2006

DRÖDGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews**, v.82, p.47-95, 2002.

DUARTE, J; LEÃO, A; MAGALHÃES, J; ASCENSÃO, A; BASTOS, M; AMADO, F; VILARINHO, L; QUELHAS, D; APPELL, H. J; CARVALHO, F. Strenuous exercise aggravates MDMA-induced skeletal muscle damage in mice. **Toxicology**, v.206, n.3, p.349-358, 2005.

EISERICH, J. P; BALDUS, S; BRENNAN, M. L; MA, W; ZHANG, C; TOUSSON, A; CASTRO, L; A. J; NAUSEEF, W. M; WHITE, C. R; FREEMAN, B. A. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. **Nature**, v.296, n.5577, p.2391–4, 2002.

FERREIRA, F; FERREIRA, R; DUARTE, J. A .Exercício agudo e stress oxidativo muscular esquelético. **Revista Portuguesa de Ciencias do Desporto**, v.7, n.2, p.257–275, 2008.

FINAUD, J, LAC, G, FILAIRE, E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. **Sports Medicine**, v.36, n.4, p.327-358, 2006.

GALASSETTI, P. R; IWANAGA, K; CRISOSTOMO, M; ZALDIVAR, F. P; LARSON, J; PESCATELLO, A. Inflammatory cytokine, growth factor and counterregulatory responses to exercise in children with type 1 diabetes and healthy controls. **Pediatric Diabetes**, v. 7, n.1, p.16–24, 2006.

GOLDHAMMER, E; TANCHILEVITCH, A; MAOR, I; BENIAMINI, Y; ROSENSCHEIN, U; SAGIV, M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. **International Journal of Cardiology**, v.100, n.1, p. 93–9, 2005.

GOMEZ-CABRERA, M. C.; BORRÁS, C.; PALLARDÓ, F. V.; SASTRE, J.; JI, L.L., VIÑA, J. Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. **Journal of Physiology**, v. 567, n.1, p113-120, 2005.

GUYTON, A. C., HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

HANSSON, G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **The New England Journal of Medicine**, v.352, n.16, p.1685–95, 2005.

HARMAN, D. The free radical theory of aging. **Antioxidant Redox Signal**, v.5, n.5, p. 557-561, 2003.

HEDLEY, A. A; OGDEN, C. L; JOHNSON, C. L; CARROLL, M. D; CURTIN, L. R; FLEGAL, K. M. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. **JAMA**, v.291, n.23, p.2847–50, 2004.

HENRIKSEN, E. J.; DIAMOND-STANIC, M. K.; MARCHIONNE, E. M. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. **Free Radical Biology and Medicine**, v.51, n.5, p.993-999, 2011.

HEYMAN, E; DELAMARCHE, P; BERTHON,P; MEEUSEN, R; BRIARD, D; VINCENT, S; DEKERDANET,M; DELAMARCHE, A. Alteration in sympathoadrenergic activity at rest and during intense exercise despite normal aerobic fitness in late pubertal adolescent girls with type 1 diabetes. **Diabetes e Metabolismo**, v.33, n.6, p.422-429, 2007.

JACKSON, M. J. Free radicals generated by contracting muscle: by-products of metabolism or Key regulators of muscle function? **Free Radical Biology e Medicine**, v.44, p.132-141, 2008.

JACOBS, R. A; DONOVAN, E. L.; ROBINSON, M. M. Parallels snipes hunting and ROS research: the challenges of studying ROS and redox signaling in response to exercise. **Journal of Physiology**, v. 587, n.5, p. 927-928, 2009.

JAIME, S. R; STACY, R. O; REBECCA, L. F; JERRY, N. G. O;GINGER, L. M; FRANK P. Z; PIETRO, R. G. Altered Inflammatory, Oxidative, and Metabolic Responses to Exercise in Pediatric Obesity and Type 1 Diabetes. **Pediatric Diabetes**, v.10, n.3, p. 213–226, 2010.

JAVESGHANI, D; MAGDER, S. A; BARREIRO, E; QUINN, M. T; HUSSAIN, S. N. A. Molecular characterization of a superoxide-generating NAD(P)H oxidase in the ventilator muscles, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.165, n.3, p.412-18, 2002.

Jl, L. Exercise-induced oxidative stress in the heart. **Elsevier**, v 34, n.8, p.689-712, 2000.

Jl, L. L. Antioxidants e oxidative stress in exercise. **Proceedings of Society for Experimental Biology and Medicine**, v.222, p.283-92, 1999.

Jl, L. L; GOMEZ-CABRERA, M. C; VINA, J. Exercise and hormesis; Activation of cellular antioxidant signaling pathway. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1067, p. 425-435, 2006.

KADOGLU, N. P;ILIADIS, F; ANGELOPOULOU, N; PERREA, D; AMPATZIDIS, G; LIAPIS, C. D; ALEVIZOS, M. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. **European Journal Cardiovascular Prevention Rehabilitation**, v.14, n.6, p.837–43, 2007.

KASAPIS, C; THOMPSON, P. D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. **Journal of the American College of Cardiology**, v.45, n.10, p.1563–9, 2005.

KRISTIANSEN OP, MANDRUP-POULSEN T. Interleukin-6 and diabetes: the good, the bad, or the indifferent? **Diabetes**, v.54, s.2, p.114–124, 2005.

LAAKSONEN, D. E; ATALAY, M; NISKANEN, L; UUSITUPA, M; HÄNNINEN, O; SEN, C. K. Increased resting and exercise-induced oxidative stress in young IDDM men. **Diabetes Care**, v.19, n.6, p.569-574,1996.

LECARPENTIER, Y. Physiological role of free radicals in skeletal muscles. **Journal of Applied Physiology**, v.103, p.1917-1918, 2007.

LEES, S. J; BOOTH, F. W. Physical inactivity is a disease. **World Rev Nutr Diet**, v. 95, p. 73-79, 2005.

LEEUWENBURGH, C; FIEBIG, R; CHANDWANEY, R; JI, L. L. Aging and exercise training in skeletal muscle: responses of glutathione and antioxidant enzyme systems. **American Journal Physiology**, v. 267, n.2, p.439–445,1994.

LEKHI, C.; GUPTA, P. H.; SINGH, B. Influence of exercise on oxidant stress products in elite Indian cyclists. **British Journal of Sports Medicine**, v.41, p.691-693, 2007.

LUMINI, J. A; MAGALHAES, J; OLIVEIRA, P. J; ASCENSAO, A. Beneficial effects of exercise on muscle mitochondrial function in diabetes mellitus. **Sports Medicine**, v.38, n.9, p.735–750, 2008.

MALLE E, FURTMULLER PG, SATTLER W, OBINGER C. Myeloperoxidase: a target for new drug development? **British Journal of Pharmacology**, v.152, n.6, p.838–54, 2007

MCANULTY, S.R.; MCANULTY, L.; PASCOE, D.D.; GROPPER, S.S; KEITH, R.E.; MORROW, J.D.; GLADDEN, L.B. Hyperthermia increase exercise-induced oxidative stress. **In J Sports Med**, v.26, p.188-92, 2005

MCARDLE, A.; PATTWELL, D.; VASILAKI; GRFFITHS, R. D.; JACKSON, M. J. Contractile activity-induced oxidative stress: cellular origin and adaptative responses. **Am J Physiol cell Physiol**, v.280, p.621-27, 2001.

MCARDLE, W. D., KATCH, F. I., KATCH, V. L. **Fisiologia do Exercício: Energia, Nutrição e Desempenho Humano**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

METIN, G.; ATUKEREN, P.; ALTURFAN, A. A.; GULYASAR, T.; KAYA, M.; GUMUSTAS, M. K. Lipid peroxidation, erythrocyte superoxide-dismutase activity and trace metals in young male footballers. **Yon Med J**, v.44, n.6, p.979-86, 2003.

MURTAGH, E; BOREHAM, C; NEVILL, A. M, ET AL. Acute Responses of Inflammatory Markers of Cardiovascular Disease Risk to a Single Walking Session. **Journal Physical Activity and Health**, v.2, n.3, p.324–32, 2005

NEMET, D; OH, Y; KIM, H. S; HILL, M; COOPER, D. M. Effect of intense exercise on inflammatory cytokines and growth mediators in adolescent boys. **Pediatrics**, v.110, n.4, p.681–9, 2002.

NICHOLLS, S. J, HAZEN, S. L. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v.25, n.6, p.1102–11, 2005.

NIEMAN, C.; HENSON, D.A.; MCANULTY, S.R.; MCANULTY, L.; SWICK, N.S.; UTTER, A.C.; VINCI, D.M.; OPIELA, S.J.; MORROW, J.D. Influence of vitamin C supplementation on oxidative and immune changes after an ultramarathon. **J Appl Physiol**, v.92, p.1970-77, 2002

PATTWELL, D.M.; McARDLE, A.; MORGAN, J.E.; PATRIDGE, T.A.; JACKSON, M.J. Release of reactive oxygen and nitrogen species from contracting skeletal muscle cells. **Free Rad Biol Med**, v.37, p.1064-72, 2004.

PEDERSEN, B. K; AKERSTRÖM, T. C; NIELSEN, A. R; FISCHER, C. P. Role of myokines in exercise and metabolism. **J Appl Physiol**, v.103, n.3, p.1093–8, 2007.

PEPE, H.; BALCI, S. S.; REVAN, S.; AKALIN, P. P.; KURTOGLU, F. Comparison of oxidative stress and antioxidant capacity before and after running exercises in both sexes. **Gender Medicine**, v.6, n.4, p.587- 595, 2009.

PETERSEN AM, PEDERSEN BK. The anti-inflammatory effect of exercise. **J Appl Physiol**, v.98, n.4, p.1154–62, 2005.

PLOEGER, H.E; TAKKEN, T; GREEF, M.H; TIMMONS, B. W. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. **Exerc Immunol Rev**, v.15, p.6–41, 2009.

POLIDORI, M.C.; MECOCCHI, P.; CHERUBINI, A.; SENIN,U. “ Physical activity and oxidative stress during aging”. **International Journal of Sports Medicine**, v.21, p.154-7, 2000.

POWERS, S; HOWLEY, E. **Exercise Physiology: Theory and Application to Fitness and Performance**. 14<sup>a</sup> Ed. New York, 2001.

POWERS, S. K.; DUARTE, J.; KAVAZIS, A. N.; TALBERT, E. E. Reactive oxygen species are signaling molecules for skeletal muscle adaption. **Experimental Physiology**, v.95, n.1, p.1-9, 2010.

POWERS, S. K.; JACKSON, M. J. Exercise induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. **Physiological Reviews**, v.88, p1243-1276, 2008.

POWERS, S. K; JI, L. L; LEEUWENBURGH, C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. **Medicine and Science in Sports e Exercise**, v.31, p.987-97, 1999.

QUADILÁTERO, J.; BOMBARDIER, E.; NORRIS, S. M.; TALANIAN, J. L.; PALMER, M.S.; LOGAN, H. M.; TUPLING, A. R.; HEIGENHAUSER, G. J. F.; SPRIET, L.L. Prolonged moderate- intensity aerobic exercise does not alter apoptotic signaling and DNA fragmentation in human skeletal muscle. **American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism**, v. 298, p.534- 547, 2010.

RAHANGDALE, S., YEH, S. Y., MALHOTRA, A., & VEVES, A. Therapeutic interventions and oxidative stress in diabetes. **Frontiers in Bioscience**, v.14,p.192–209, 2009.

RAMALHO,A.C., SOARES,S. O papel do Exercício no Tratamento do Diabetes Melito Tipo 1. **Arq.Bras.Endocrinol Metab**, v.52, n.2, 2008.

RAMEL, A.; WAGNER, K-H.; ELMADFA, I. Correlations between plasma noradrenaline concentrations, antioxidants, and neutrophil counts after submaximal resistance exercise in men. **British Journal of Sports Medicine**, v. 38, p. 1-3, 2004.

ROSA, J. S.; FLORES, R. L.; OLIVER, S. R. Resting and exercise-induced IL-6 levels in children with Type 1 diabetes reflect hyperglycemic profiles during the previous 3 days. **J Appl Physiol**, v.8, n.2, p.334-342, 2010.

SACHECK, J.M. e BLUMBERG, J.B. Role of vitamin E and oxidative stress in exercise. **Nutrition**, v.10, n.17, p. 809- 14, 2001.

SANKARAPANDI, S; ZWEIER, J. Bicarbonate is required for the peroxidase function of Cu, Zn-superoxide dismutase at physiological pH. **J Biol Chem**. 274(3): 1226-1232, 1999

SEN, C. K. Antioxidants in Exercise Nutrition. **Sports Med**, v. 31, n.13, p. 891-908, 2001

SILVA, A, N. **O impacto do teste de cooper na produção de ROS, na formação de AGEs e na quantificação da capacidade antioxidante do plasma**. Mestrado – Belo Horizonte, Núcleo de Pós Graduação e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte, 2008.

STEENSBERG, A; VAN HALL, G; OSASA, T, ET AL. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. **J Physiol**, v. 529, n.1, p.237–42, 2000

TEIXEIRA, V.H.; VALENTE, H.F.; CASAL, S.I.; MARQUES, A.F.; MOREIRA, P.A. Antioxidants do not prevent postexercise peroxidation and may delay muscle recovery. **Medicine and Sciences in Sports and Exercise**, v.41, n.9, p.1752- 1760, 2009

TIMMONS BW, TARNOPOLSKY MA, BAR-OR O. Immune responses to strenuous exercise and carbohydrate intake in boys and men. **Pediatr Res**, v. 56, n.2, p.227–34, 2004

TIMMONS, B. W; TARNOPOLSKY, M. A; SNIDER, D. P; BAR-OR, O. Immunological changes in response to exercise: influence of age, puberty, and gender. **Med Sci Sports Exerc**, v.38, n.2, p.293–304, 2006

URSO, M. L.; CLARKSON, P. M. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. **Toxicology**, v.189, p.41–54, 2003

VASSILAKPOULOS, T.; KARATZA, M. H.; KATSAOUNOU, P.; KOLLINTZA, A.; ZAKYNTHINOS, S.; ROUSSOS, C. Antioxidants attenuate the plasma cytokine response to exercise in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 94, p.1025-1032, 2002.

VIITALA, P; NEWHOUSE, I; LAVOIE, N; GOTTARDO, C. The effects of antioxidant vitamin supplementation on resistance exercise induced lipid peroxidation in trained and untrained participants. **Lipids Health Dis**, v.3, n.14, p.1-9, 2004.

WILLIAMS, D. A; XU, H; CANCELAS, J. A. Children are not little adults: just ask their hematopoietic stem cells. **Journal Clinic Invest**, v.116, n.10, p.2593–6, 2006.

WILMORE , J. H.; COSTILL, D. L. **Fisiologia do Esporte e do Exercício**. 2 ed. São Paulo: Manole, 2001.

ZALDIVAR, F; WANG-RODRIGUEZ, J; NEMET, D; ET AL. Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. **Journal of Applied Physiology**, v.100, n.4, p.1124– 33, 2006.

ZOPPI, C. C.; ANTUNES-NETO, J.; CATANHO, F. O; GOULART, L. F; MOURA, M; MACEDO, D. V. Alterações em biomarcadores de estresse oxidativo, defesa antioxidante e lesão muscular em jogadores de futebol durante uma temporada competitiva. **Revista Paulista de Educação Física**, v.17, n.2, p.119-30, 2003.