

Os radicais livres e o dano muscular produzido pelo exercício: papel dos antioxidantes

Alfredo Córdova e Francisco J. Navas

Departamento de Fisiologia e Bioquímica. E.U. Fisioterapia da Universidade de Soria – Espanha

RESUMO

O exercício físico intenso e contínuo é acompanhado pela produção de radicais livres, que provocam uma alteração das membranas celulares, o que causa uma lesão acompanhada por um processo inflamatório ao nível das fibras musculares. Várias causas foram sugeridas para estas alterações, entre as quais o alto grau de estresse provocado pelo exercício, alterações da microcirculação, produção de metabólitos tóxicos e depleção intramuscular dos substratos energéticos.

O rápido desenvolvimento da lesão das fibras musculares e do tecido conjuntivo é acompanhado por uma disfunção e migração de componentes intracelulares para os espaços intersticial e plasmático. O dano muscular está associado com aumentos dos níveis plasmáticos de creatinquinase (CK) e de lactato desidrogenase (LDH), o que serve como indicador do aumento da permeabilidade celular resultante.

A formação de radicais livres e o desencadeamento do processo de peroxidação também contribuem para o dano muscular. Embora o papel do exercício na produção de radicais livres não esteja ainda bem esclarecido, um grande número de autores sugerem que a elevação do consumo de oxigênio durante o exercício induz a produção de radicais livres e outras substâncias oxidantes.

Recentemente, na literatura foi demonstrado que as vitaminas A (beta-caroteno), E (tocoferol) e C (ácido ascór-

bico), junto com minerais como o zinco (Zn), atuam como agentes protetores antioxidantes.

Palavras-chave: Antioxidantes. Ácido ascórbico. Beta-carotenos. CK. Exercício. LDH. Mioglobina. Tocoferol. Treinamento.

INTRODUÇÃO

O oxigênio, no processo de respiração celular, é utilizado no interior das mitocôndrias, onde intervém no metabolismo de gorduras, proteínas e carboidratos, liberando-se água, dióxido de carbono e catabólitos diversos, além da energia calórica produzida.

Os radicais livres são moléculas instáveis ou fragmentos de moléculas sem um par de elétrons nas suas órbitas exteriores. Os radicais livres do oxigênio incluem o radical superóxido, o peróxido de hidrogênio e o radical hidróxilo. Os radicais livres são altamente reativos. A sua ativação pode causar processos traumáticos nos tecidos pelo desencadeamento de diversas cadeias de reações. Se um radical reage com um não-radical, é produzido um novo radical livre.

Atualmente, sabe-se claramente que o exercício físico intenso e contínuo é acompanhado pela produção de radicais livres que causam alterações das membranas celulares. Isto provoca uma lesão de fibras musculares, acompanhada por um processo inflamatório, o que conduz a uma redução da função muscular com a liberação de enzimas musculares, alterações histológicas evidentes e dor muscular¹⁻⁴.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Alfredo Córdova
Departamento de Fisiologia e Bioquímica
E.U. Fisioterapia
Campus Universitario de Soria
C/ Nicolás Rabal, 17
42003 – Soria – Espanha

Traduzido, com permissão por escrito, do original: Córdova A, Navas FJ. Los radicales libres y el daño muscular producido por el ejercicio. Papel de los antioxidantes. Arch Med Deporte 2000;76:169-75.

Foram sugeridas diferentes causas para explicar essas alterações: a) o alto grau de estresse provocado pelo exercício; b) alterações da microcirculação²; c) produção de metabólitos tóxicos; e d) depleção intramuscular dos substratos energéticos⁵. O dano muscular inicial é seguido por alterações secundárias entre as quais estão incluídos desequilíbrios eletrolíticos, do metabolismo mineral, dos reguladores metabólicos (vitaminas) e uma resposta inflamatória celular^{1,2}.

1) ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS NO MÚSCULO LESADO

As alterações da ultra-estrutura muscular são seguidas por uma resposta inflamatória que é habitualmente reparada⁶; quando o exercício é mantido e não são desencadeados os processos reparadores adequados, ocorre um processo de rbdomiólise. Inicialmente, os focos de lesão estrutural estão localizados nas microfibrilas e no citoesqueleto^{7,8}.

Este estado de rbdomiólise é acompanhado pela liberação de enzimas musculares, aumento da mioglobinemias e mioglobinúria⁹. Se além desse estado há ainda um determinado grau de desidratação, aumentam o risco e as consequências da rbdomiólise. Além disso, observa-se um certo grau de desestruturação celular nas células lesadas com uma degradação dos lipídios e das proteínas estruturais¹⁰.

O rápido desenvolvimento da lesão muscular ao nível das fibras e do tecido conjuntivo é acompanhado por uma alteração dos componentes intracelulares, que extravasam para os espaços intersticiais e plasmáticos. Muitas dessas substâncias incluem as prostaglandinas que atraem os neutrófilos e os monócitos³.

1.1) Tipos de fibras

A principal característica das fibras musculares de contração rápida é a sua capacidade de produzir contrações musculares máximas repetidas, ou seja, são fibras que produzem maior potência muscular. Tesch¹¹ em 1980 observou que o perfil metabólico e a atividade glicogenolítica desse tipo de fibra nos homens eram fundamentais tanto pela capacidade geradora de potência muscular como para a capacidade de *endurance* muscular durante o exercício.

Tanto as fibras de contração rápida como as fibras de contração lenta são afetadas pelo dano muscular, predominando no homem a lesão das fibras do tipo II¹². Além disso, sabe-se que um dos efeitos da lesão muscular é a redução da organização sarcomérica normal com retração das miofibrilas.

2) FATORES DESENCADEANTES DA LESÃO MUSCULAR

Já foram propostas diferentes hipóteses para explicar o dano muscular induzido pelo exercício e as suas conse-

quências; entre outros, coloca-se o estresse mecânico, o estresse metabólico e as alterações da microcirculação.

2.1) Fatores metabólicos

Em geral, os fatores estressantes favorecem a liberação de metabólitos tóxicos que afetam a estabilização da membrana celular e a distribuição de energia às células^{2,5}. As alterações da miopatia metabólica conduzem a uma dificuldade na capacidade de liberação de ATP, com o que possivelmente se favorece o mecanismo causal da lesão muscular¹⁰. Sem dúvida, embora se tenha demonstrado em diferentes estudos uma correlação inversa entre as concentrações de ATP e fosfocreatina (CP) e a fadiga e o dano muscular, ainda se duvida se esse fenômeno é causal ou meramente coincidente, já que as reservas musculares de ATP e CP nunca estão completamente reduzidas, circunstância que parece atuar como um mecanismo protetor na manutenção da integridade celular.

2.2) Alterações da microcirculação

A microcirculação também foi colocada como uma causa que contribui para a produção de alterações locais¹³. Foi proposta uma hipótese segundo a qual o edema observado nas fibras musculares durante a atividade física conduz a um aumento da pressão nos tecidos que provoca uma dificuldade na microcirculação¹⁴. Esses autores¹⁴ observaram em ratos que, na área afetada, os capilares não estão bloqueados e que o edema ocorre principalmente no espaço intersticial. Esses dados sugerem que as alterações da microcirculação não são a causa principal do dano muscular, embora o comprometimento da microcirculação produza alterações metabólicas e liberação de radicais livres¹⁵, que podem ativar as enzimas proteolíticas¹⁶.

2.3) Estresse mecânico

É um dos fatores dominantes que induzem dano muscular, já que afeta todo o aparelho contrátil. Em exercícios excêntricos são recrutadas um menor número de unidades motoras, em comparação com os exercícios concêntricos, fato que evidencia que o estresse mecânico originado pelo dano muscular é maior nos exercícios excêntricos¹⁷. As contrações excêntricas têm um gasto energético mais baixo do que as concêntricas, embora a tensão gerada através do número reduzido de fibras recrutadas seja maior do que para as contrações concêntricas¹⁸ e suficientemente grande para produzir o dano mecânico nas bandas Z, no retículo sarcoplasmático ou no aparelho contrátil¹⁹.

Por outro lado, a ação lisossomal e a inflamação também estão implicadas no músculo lesado⁷. Assim, imediatamente após a fadiga devido a um trabalho excêntrico, as micrografias eletrônicas mostram uma desorganização das

proteínas contráteis dentro das fibras fatigadas e roturas nas bandas Z a intervalos regulares⁷. A perda de força é maior para o trabalho excêntrico do que a observada com igual quantidade de trabalho concêntrico, ou seja, temos um músculo mais fraco mas não mais fatigável¹⁸. Sem dúvida, isso se reflete em uma redução da força durante vários dias¹².

2.4) Alterações secundárias

a) Cálcio

As alterações iniciais do dano muscular são seguidas por uma resposta celular inflamatória. São muitos os autores que indicam que o cálcio desempenha um papel fundamental na indução dessas alterações secundárias^{20,21}. Assume-se que a sobrecarga induz um aumento da concentração de cálcio intracelular que pode desencadear uma seqüência de eventos até o término do exercício⁶. O aumento da concentração do cálcio sarcoplasmático conduz a um melhor relaxamento que pode ser a base de uma rigidez transitória e uma redução do movimento. Além disso, esse aumento do cálcio sarcoplasmático faz com que este se acumule nas mitocôndrias, o que pode reduzir a capacidade de regeneração do ATP^{6,21}, fato que pode afetar as bombas da membrana.

Ainda, o aumento do cálcio sarcoplasmático livre pode alterar as enzimas proteolíticas como a fosfolipase A2 que afeta a integridade da membrana, resultando em um aumento da sua permeabilidade²². Os processos que se seguem a esses eventos catabólicos conduzem à regeneração muscular envolvendo células mononucleares²³.

B) Glicogênio

As biópsias musculares obtidas antes, durante e após o exercício indicam que a concentração de glicogênio é um importante determinante da resistência muscular, tanto nas fibras rápidas (tipo II) como nas lentas (tipo I), e que o seu consumo é seletivo para as fibras musculares envolvidas no exercício que se esteja realizando^{24,25}.

Devido ao processo inflamatório originado pelo dano muscular é produzida uma redução dos níveis musculares de glicogênio²⁶; de fato, foram encontradas também reduções de glicogênio sem alterações inflamatórias²⁷.

C) Enzimas musculares

O dano muscular está associado com aumentos dos níveis plasmáticos das enzimas creatino-quinase (CK) e desidrogenase láctica (LDH). O aumento dessas enzimas vem sendo utilizado como indicador do aumento da permeabilidade celular resultante do dano muscular²⁸. Em vários estudos foi utilizada a avaliação dessas enzimas após um longo período de recuperação, de mais de 72 horas, para observar o grau de lesão^{7,19}. O surgimento retardado de hi-

droxiprolina excretada e a liberação retardada das enzimas CK e LDH do músculo sugerem que ocorreu uma lesão no tecido⁷, e constituem uma prova da lesão do sarcolema¹⁹.

D) Magnésio

O magnésio (Mg) interfere nos fenômenos de excitação-contracção muscular, razão pela qual a atividade do sistema de transporte de cálcio através das membranas do retículo sarcoplasmático depende da presença de íons Mg^{29,30}. A deficiência de Mg também produz alterações no músculo esquelético de tal forma que quando tal carência é crônica ocorre uma complexa série de alterações bioquímicas, eletrofisiológicas e morfológicas nas fibras musculares^{29,30}. A rabdomiólise, que é a destruição fisiológica de determinado percentual de células musculares originada pelo exercício, depende do tipo e da duração do mesmo e é um dos fatores limitantes no esforço prolongado, provocando um substancial aumento das enzimas e proteínas musculares descritas anteriormente³¹.

E) Radicais livres

A formação de radicais livres e o início de peroxidação são também fatores que contribuem para as alterações que levam ao dano muscular⁵. Embora o papel do exercício na produção de radicais livres não esteja ainda bem esclarecido, um grande número de autores sugerem que o aumento do consumo de oxigênio durante o exercício intenso induz a produção de radicais livres e outras substâncias oxidantes³².

3) FISILOGIA DOS RADICAIS LIVRES

Foram sugeridos muitos fatores relacionados com a produção de radicais livres e com a peroxidação lipídica subsequente ao exercício físico. Como já foi citado anteriormente, o aumento do consumo de oxigênio, a depleção dos substratos energéticos, a diminuição da cadeia respiratória, a elevação da temperatura corporal e a isquemia relativa que se produz durante a contracção muscular estão relacionados com a peroxidação^{5,33,34}.

A produção de radicais livres é uma seqüela do aumento do consumo de oxigênio que ocorre com o exercício e guarda uma estreita relação com o dano muscular^{5,35,36}. Para vários autores, a produção de radicais livres ocorre tanto durante o exercício como durante o estado de repouso no período de recuperação^{37,38}.

O aporte energético ao músculo durante o exercício deve ser fornecido de modo rápido e coordenado, o que exige variações precisas do fluxo de oxigênio através dos tecidos e da cadeia respiratória mitocondrial. O aumento da utilização de oxigênio durante o exercício conduz a um aumento da utilização mitocondrial que não é acompanhado de um aumento do aporte de oxigênio, o que pode con-

duzir à produção de radicais livres e ao dano muscular^{5,34,36}.

De fato, devido à redistribuição do débito cardíaco durante o exercício, alguns tecidos podem permanecer transitoriamente em estado de hipóxia durante a contração muscular, razão pela qual durante o relaxamento o processo de reperfusão com oxigênio pode ser incompleto e portanto suscetível da peroxidação^{5,35,36}. Apesar de se produzir uma reoxigenação, parece que o dano muscular é evidente e é acompanhado de um aumento da produção de radicais livres^{39,40}.

Por outro lado, o exercício influi na redução dos níveis de nicotinamida-adenina-dinucleotídeo (NADH) e de nicotinamida-adenina-dinucleotídeo fosfatase (NADPH), que são necessárias como cofatores essenciais para a atividade de algumas enzimas aceptoras de radicais livres¹. O ácido semidihidroascórbico é reduzido enzimaticamente a ácido ascórbico (vitamina C) por uma reação sistêmica de uma nicotinamida dinucleotídeo, mecanismo que poderia facilitar a contínua regeneração de alfa-tocoferol pelo ácido ascórbico (função antioxidante contínua)^{36,37,41}.

4) ANTIOXIDANTES

Os antioxidantes são substâncias que ajudam a reduzir os efeitos do estresse e da falta de oxigênio, formando complexos que atenuam as reações produtoras de radicais livres³⁷. A capacidade de defesa do sistema antioxidante depende de uma dieta adequada em micronutrientes (vitaminas, minerais, aminoácidos) e a produção endógena de antioxidantes como o glutathione^{1,37}.

Recentemente foi descrito na literatura que as vitaminas A (beta-caroteno), E (tocoferol) e C (ácido ascórbico), junto com minerais como o zinco (Zn)³¹, atuam como agentes protetores antioxidantes³⁵. O ácido ascórbico pode reduzir o radical livre do tocoferol e regenerá-lo. O radical de ascorbato, que é estável ou ao menos não reativo, pode ser reduzido enzimaticamente a ácido ascórbico por uma reação sistêmica de nicotinamida dinucleotídeo^{41,42}.

Os tocoferóis e os beta-carotenos estão incluídos dentro dos antioxidantes que protegem a membrana celular diante dos radicais que atacam as lipoproteínas de baixa densi-

dade da mesma. O período precedente à oxidação, no qual é consumido primeiro o tocoferol e depois o beta-caroteno, é denominado fase de intervalo. Esta fase parece servir como medida da proteção das lipoproteínas pelos antioxidantes e a sua duração está determinada pelo conteúdo de antioxidantes^{43,44}.

Os tocoferóis atuam como primeira barreira defensiva contra os radicais lipofílicos, enquanto que o ácido ascórbico intervém como primeira barreira diante dos radicais hidrofílicos^{42,45}.

Além da forma química desses compostos do sistema defensor diante dos oxidantes, existem outras enzimas endógenas antioxidantes que possuem grande importância na proteção celular, como a superóxido-dismutase, a catalase e a glutathione-peroxidase. A superóxido-dismutase catalisa a redução de superóxido a oxigênio e peróxido de hidrogênio, enquanto que a catalase converte o hidrogênio peróxido em água e oxigênio^{39,42-48}.

5) EFEITO DO EXERCÍCIO SOBRE OS ANTIOXIDANTES

Diferentes componentes do sistema de defesa contra os radicais livres aumentam nos tecidos através da realização de exercícios regulares⁴⁹. Nesse sentido, vários autores têm relatado que o treinamento promove um aumento da atividade enzimática antioxidante muscular. De fato, ainda não está claro qual é a duração e a intensidade ideais de exercício que conduzem à máxima estimulação dessas enzimas⁵⁰.

O treinamento induz a produção de enzimas como a glutathione-peroxidase, superóxido-dismutase e catalase. Também, depois do exercício foi observado um aumento plasmático de tocoferol, ácido úrico e ácido ascórbico, substâncias que possuem uma potencial atividade antioxidante³³. O exercício parece perturbar o equilíbrio do sistema defensivo antioxidante, mas quando a fração antioxidante é comprometida aumenta a suscetibilidade ao dano muscular. De fato, parece que o exercício regular de intensidade moderada é necessário para manter o sistema de defesa antioxidante⁵¹.

REFERÊNCIAS

1. Dekkers JC, Doormen LJP, Kemper HCG. The Role of antioxidant vitamins and enzymes in the prevention of exercise-induced muscle damage. *Sports Med* 1996;21:213-38.
2. Kuipers H. Exercise-induced muscle damage. *Int J Sports Med* 1994;15:132-5.
3. Hasson SM, Daniels JC, Divine JG, Niebuhr BR, Richmond S, Stein PG, Williams JH. Effect of ibuprofen use on muscle soreness, damage, and performance. A preliminary investigation. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:9-17.
4. Nosaka K, Clarkson PM. Muscle damage following repeated bouts of high force eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:1263-9.
5. Maxwell SRI, Jakeman P, Thomason H, et al. Changes in plasma antioxidant status during eccentric exercise and the effect of vitamin supplementation. *Free Radic Res Commun* 1993;19:191-210.
6. Armstrong RB, Warren GL, Warren JA. Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. *Sports Med* 1991;12:184-207.
7. Fridén J, Kjörrell U, Thornell L-E. Delayed muscle soreness and cytoskeletal alterations: an immunocytological study in man. *Int J Sports Med* 1984;5:15-8.

8. Waterman-Storer CM. The cytoskeleton of skeletal muscle: it is affected by exercise? A brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:1240-9.
9. Milne CJ. Rhabdomyolysis, myoglobinuria and exercise. *Sports Med* 1988;6:93-106.
10. Ludatscher RM, Hasmonal M, Monieschass I, Schramek A. Progressing alterations in transient ischemia of skeletal muscles: an ultrastructural study. *Acta Anat* 1981;111:320-7.
11. Tesch P. Muscle fatigue in man with special reference to lactate accumulation during short term intense exercise. *Acta Physiol Scand (Suppl.)* 1980;480:20.
12. Ebbeling CB, Clarkson PM. Exercise-induced muscle damage and adaptation. *Sports Med* 1989;7:207-34.
13. Smith L. Acute inflammation: the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness? *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:542-551.
14. Peeze Binkhorst FM, Kuipers H, Tangelder GJ, Slaaf DW, Reneman RS. Exercise-induced focal skeletal muscle fiber degeneration and capillary morphology. *J Appl Physiol* 1989;66:2857-65.
15. Erba E, Kamarowski TE, Faulkner JA. Free radical injury to skeletal muscles of young, adult, and old mice. *Am J Physiol* 1990;258:C429-35.
16. Appell HJ, Soares JMC, Duarte JAR. Exercise, muscle damage and fatigue. *Sports Med* 1992;13:108-115.
17. Bigland-Richie B, Woods JJ. Integrated EMG and O₂ uptake during positive and negative work. *J Physiol (Lond)* 1976;260:267-77.
18. Newman DJ, Mills KR, Quigley DM, Edwards RHT. Pain and fatigue after concentric and eccentric muscle contractions. *Clin Sci* 1983;64:55-9.
19. Newman DJ, McPhail G, Mills KR, Edwards RHT. Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle. *J Neurol Sci* 1983;61:109-14.
20. Armstrong RB. Initial events in exercise-induced muscular injury. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:429-35.
21. Duan C, Delp MD, Hayes DA, Delp PD, Armstrong RB. Rat skeletal muscle mitochondrial (Ca²⁺) and injury from downhill walking. *J Appl Physiol* 1990;68:1241-51.
22. Maughan RJ, Donnelly AE, Gleeson M, Whiting PH, Walker KA, Clough PJ. Delayed onset muscle damage and lipid peroxidation in man after a downhill run. *Muscle Nerve* 1989;12:332-6.
23. Tidball JG. Inflammatory cell response to acute muscle injury. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:1022-32.
24. Roberts D, Smith DJ. Biochemical aspects of peripheral muscle fatigue. *Sports Med* 1989;7:125-38.
25. Edwards RH. Human muscle function and fatigue. In: *Human muscle fatigue: physiological mechanisms*. Ed. Porten and Whelan. Pitman Medical, London, 1982.
26. Costil DL, Pascoe DD, Fink WJ, Robergs RA, Barr SI, Pearson D.: impaired muscle glycogen resynthesis after eccentric exercise. *J Appl Physiol* 1990;69:46-50.
27. Kuipers H, Keizer HA, Verstappen FTJ, Costill DL. The influence of a prostaglandin inhibiting drug on muscle soreness after eccentric work. *Int J Sports Med* 1985;6:336-9.
28. Clarkson PM, Ebbeling C. Investigation of serum creatine kinase variability after muscle-damaging exercise. *Clin Sci* 1988;75:257-61.
29. Durlach J. Magnesium in clinical practice. Ed. John Libbey. Londres, 1988.
30. Córdova A, Navas FJ, Escanero JF. Magnesium levels and dynamometric parameters in relation with postoperative fatigue. *Magnesium Bull* 1992;14:98-102.
31. Córdova A, Alvarez-Mon M. Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. *Neurosci Biobehav Rev* 1995;19:439-45.
32. Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:218-24.
33. Meydani M, Evans WJ, Handelman G, et al. Protective effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults. *Am J Physiol* 1993;264:R992-8.
34. Lovlin R, Cottle W, Kavanagh M, et al. Are indices of free radical damage related to exercise intensity? *Eur J Appl Physiol* 1987;56:313-6.
35. Kanter MM, Nolte LA, Holloszy JO. Effects of an antioxidant vitamin mixture on lipid peroxidation at rest and postexercise. *J Appl Physiol* 1993;74:965-9.
36. Viguie CA, Frei B, Shigenaga MK, et al. Antioxidant status and indexes of oxidative stress during consecutive days of exercise. *J Appl Physiol* 1993;75:566-72.
37. Goldfarb AH. Antioxidants: role of supplementation to prevent exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:232-6.
38. Tiidus PM, Hosuston ME. Vitamin E status and response to exercise training. *Sports Med* 1995;20:12-23.
39. Flaherty JT. Myocardial injury mediated by oxygen free radicals. *Am J Med* 1991;91 Suppl 3C:79S-85S.
40. Downey JM. Free radicals and their involvement during longterm myocardial ischemia and reperfusion. *Ann Rev Physiol* 1990;52:487-504.
41. Machlin LJ, Gabriel E. Interaction of vitamin E with vitamin C, vitamin B₁₂, and zinc. *Ann NY Acad Sci* 1980;355:98-108.
42. Niki E. Interaction of ascorbate and α -tocopherol. *Ann NY Acad Sci* 1987;498:186-98.
43. Esterbauer H, Puhl H, Waeg G. Vitamin E and atherosclerosis: an overview. *Jpn Sci Soc Press* 1993:233-41.
44. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. *Circulation* 1991;84:1420-5.
45. Niki E. Action of ascorbic acid as a scavenger of active and stable oxygen radicals. *Nutr Cancer* 1991;15:251-2.
46. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev* 1994;74:139-62.
47. Frei B, Ames BN. Ascorbic acid protects plasma lipids against oxidative damage. *Nutr Cancer* 1991;15:250-1.
48. Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:225-31.
49. Sahlin K, Ekberg K, Cizinsky S. Changes in plasma hypoxanthine and free radical markers during exercise in man. *Acta Physiol Scand* 1991;142:275-81.
50. Criswell D, Powers S, Dodd S. High intensity training-induced changes in skeletal muscle antioxidant enzyme activity. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:1135-40.
51. Sen CK. Oxidants and antioxidants in exercise. *J Appl Physiol* 1995;79:675-86.

Traduzido por:
 José Kawazoe Lazzoli
 Editor-Chefe da Revista Brasileira de Medicina do Esporte
 Vice-Presidente da Sociedade de Medicina Desportiva do Rio de Janeiro
 Professor do Depto. de Morfologia e da Disciplina de Medicina do Exercício e do Esporte, da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ
 Diretor do ERGOCENTER – Instituto Petropolitano de Ergometria, Petrópolis, RJ