

CDD. 18.ed.574.192

EXERCÍCIO FÍSICO COMO PRÓ-OXIDANTE

Benedito PEREIRA

RESUMO

O oxigênio consumido pelos organismos é reduzido à água de maneira tetravalente no interior das mitocôndrias celulares. Esta reação é catalisada pela enzima citocromo oxidase sem a liberação de oxi-radicais (superóxido $[O_2^-]$ e hidroxil $[\cdot OH]$) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Entretanto, uma pequena percentagem deste oxigênio sofre redução unieletrônica no interior das células gerando estas espécies químicas altamente reativas e tóxicas, denominadas espécies reativas de oxigênio (EROs). Existem evidências de que o exercício físico ou o treinamento estimulam as principais vias metabólicas envolvidas na formação de EROs, a saber: respiração mitocondrial, degradação de bases purínicas seguida de oxidação pela xantina oxidase citoplasmática e o envolvimento de ferro e cobre. Em paralelo, observa-se queda das proteções enzimáticas e químicas do organismo contra EROs nesta condição. Como consequência, foi demonstrado lesões oxidativas por EROs acima do normal nos tecidos e órgãos de animais e humanos submetidos ao exercício físico ou treinamento. Nosso objetivo neste trabalho é revisar as principais evidências favoráveis a formação de EROs no organismo pelo exercício físico e treinamento, disponíveis na literatura especializada nesta área.

UNITERMOS: Estresse oxidativo; Oxi-radicais; Consumo de oxigênio; Treinamento físico; Metabolismo; Antioxidantes; Lactato; Ciclo de purinas; Amônia; Ferro; Cobre; Superóxido dismutase; Catalase; Glutathiona peroxidase; Peroxidação lipídica.

INTRODUÇÃO

Como o Deus romano Janus, o oxigênio possui duas faces: uma benigna e a outra maligna (Fridovich, 1979). O seu lado bom deve-se às características eletrônicas que o tornam um oxidante ideal para os sistemas biológicos: apresenta alto potencial de oxidação, barreira cinética alta para as reações de que participa e forma CO_2 e H_2O , produtos metabólicos finais pouco reativos. Sua face maligna envolve a formação de oxi-radicais (superóxido $[O_2^-]$ e hidroxil $[\cdot OH]$) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2) nas células de organismos aeróbios. Estas espécies químicas oriundas da redução unieletrônica do oxigênio, denominadas espécies reativas de oxigênio (EROs), podem causar danos oxidativos em biomoléculas, causando, em última instância, perda de funcionalidade (Halliwell & Gutteridge, 1989). O peróxido de hidrogênio por não possuir elétrons desemparelhados como os oxi-radicais superóxido e hidroxil não é considerado um radical livre. É, portanto, uma molécula menos reativa que as demais. Fagócitos como neutrófilos e macrófagos produzem EROs durante o processo de fagocitose e digestão de microrganismos patogênicos, protegendo os organismos contra o desenvolvimento de infecções oportunistas. Esta seria a utilização do lado maléfico do oxigênio, pelos organismos aeróbios, para protegê-los de vírus e bactérias, por exemplo (Halliwell & Gutteridge, 1989). Entretanto, as EROs, por possuírem reatividade inespecífica com

¹ Mestre em Bioquímica pelo Departamento de Bioquímica, Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

biomoléculas, podem produzir danos oxidativos nas células e tecidos dos organismos indiscriminadamente. Abaixo estão resumidos alguns dos principais alvos e consequências das lesões oxidativas promovidas pelas EROs (Slater et alii., 1987; Halliwell & Gutteridge, 1989).

1. Danos em DNA: mutação, câncer, morte celular e senescência.
2. Destruição ou mudanças no estado redox de NADPH e NADH.
3. Lesões em proteínas e enzimas, principalmente em tirosina, metionina, triptofano e cisteína, com perda ou não de atividade.
4. Danos em proteínas de membranas implicam em alterações no transporte celular e recepção de estímulos.
5. Peroxidação lipídica com mudança na estrutura, funcionalidade e eventualmente lise da membrana celular. Os produtos secundários (lipoperóxidos) causam distúrbios à distância, inclusive alterando quimicamente DNA e proteínas.
6. Lesões em polissacarídeos, como o ácido hialurônico do líquido sinovial, resultam em inflamações articulares.

Durante a atividade física a demanda energética do organismo pode superar em muitas vezes a do repouso. Desta forma, muitos pesquisadores estão investigando o efeito do exercício físico e do treinamento sobre a geração de EROs e as consequências para o organismo (principalmente no sangue, músculo esquelético e fígado). A quantificação direta da formação de EROs no organismo é o melhor procedimento utilizado para verificar se há ou não elevação das suas concentrações nos órgãos e tecidos de animais e humanos pelo exercício físico. A alta sensibilidade da técnica utilizando a ressonância eletrônica de spin, apresentada por radicais livres, é o meio mais eficiente de quantificá-los. Entretanto, os tecidos e órgãos precisam de tratamento prévio especial para este propósito. De fato, a efetividade desta técnica requer que estes sejam submetidos a baixas temperaturas (-196°C). Davies et alii. (1982), utilizando esta técnica, demonstraram que o exercício físico até a exaustão eleva as concentrações de EROs no músculo esquelético e fígado de ratos. Jackson et alii (1985), demonstraram elevação em 70% no sinal de EROs em músculos estimulados eletricamente comparado com o controle. Deve ser enfatizado que estes grupos não estudaram tecidos de animais treinados. Em humanos, apenas uma relação indireta pode ser estabelecida. Além disso, foi demonstrado que substâncias que conferem proteção contra EROs (antioxidantes ou sequestradores de radicais livres), injetadas intraperitonealmente em camundongos, promovem incremento da resistência física (Noveelli et alii, 1990). Estes dados indicam que as EROs são formadas em quantidades acima do normal nos tecidos e órgãos de animais durante o exercício físico intenso.

VIAS METABÓLICAS GERADORAS DE EROs ATIVADAS PELO EXERCÍCIO FÍSICO

As três principais vias metabólicas de formação de EROs que podem ser ativadas pelo exercício físico intenso são: 1) mitocondrial, envolvendo a redução da coenzima Q a semiquinona com posterior formação de EROs; 2) citoplasmática, envolvendo a ativação da enzima xantina oxidase e; 3) reações envolvendo a participação de íons de ferro e cobre.

Produção mitocondrial de EROs (FIGURA.1): o oxigênio consumido pelos organismos aeróbios é reduzido intramitocondrialmente à água de maneira tetravalente. Esta reação é catalisada pela enzima citocromo oxidase que impede a produção exacerbada de EROs nas mitocôndrias das células. Entretanto, uma pequena percentagem (2 a 5%) do oxigênio consumido pelos organismos gera EROs nestas organelas. A formação mitocondrial de superóxido e peróxido de hidrogênio foi demonstrada por Loschen et alii (1974) e Boveris & Cadenas (1975). Existem evidências indicando que há elevação da produção mitocondrial de EROs no organismo durante o exercício físico. **Primeiro**, a atividade das enzimas citrato sintetase, isocitrato desidrogenase e oxoglutarato desidrogenase (enzimas reguladoras da atividade do ciclo de Krebs) é aumentada no músculo esquelético pelo exercício físico e treinamento de resistência aeróbica. De fato, a atividade da citrato sintetase e isocitrato desidrogenase aumenta duas a quatro vezes em função do treinamento de resistência em corrida nestes tecidos (Booth & Thomason, 1991; Holloszy, 1975). A elevação acentuada da atividade destas enzimas pelo exercício físico e treinamento de resistência indica que o metabolismo mitocondrial é ativado nesta condição (Newsholme & Lecch, 1983). Em contraste, a atividade da enzima oxoglutarato desidrogenase eleva-se somente 55% (Holloszy, 1975). A razão das

enzimas do primeiro grupo serem mais estimuladas pelo exercício físico e treinamento de resistência do que a oxoglutarato desidrogenase não é conhecida (Booth & Thomason, 1991). Segundo, durante o exercício físico intenso de curta ou de longa duração, ocorre perda de atividade da enzima citocromo oxidase elevando a pressão de elétrons na cadeia respiratória. Por exemplo, Gollnick et alii (1990) relataram que a capacidade oxidante do músculo de cavalos diminui em 55% após sessões de exercício físico intenso. Resultados similares foram obtidos por Soussi et alii (1990) os quais demonstraram que a atividade da citocromo oxidase é reduzida em 40% após isquemia muscular. Neste contexto, foi considerada a possibilidade de existir nas mitocôndrias um acceptor de elétrons alternativo para o oxigênio. Tais aceptores de elétrons existem em abundância no interior das membranas mitocôndriais na forma de quinonas denominadas coenzima Q (CoQ).

Sistema de Transporte de Elétrons

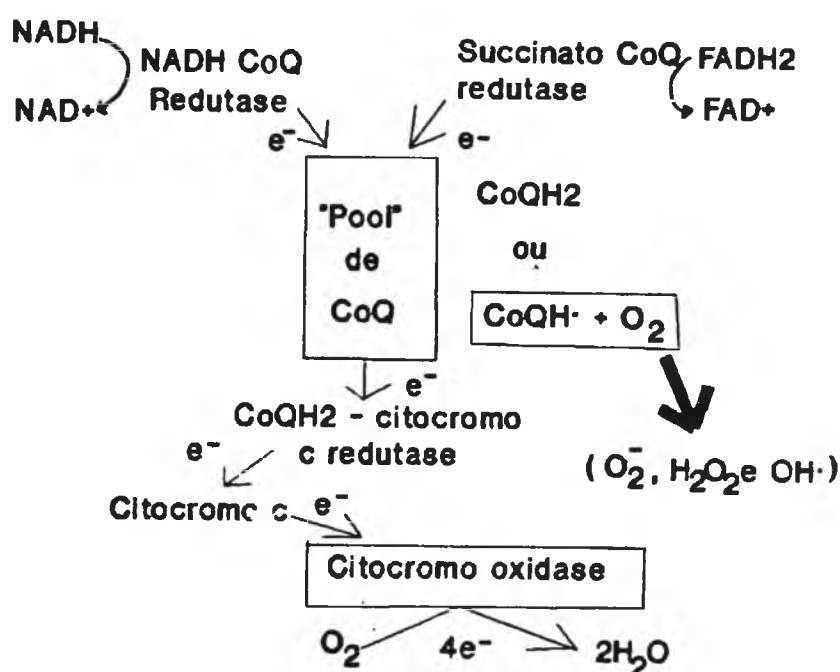


FIGURA 1 - A coenzima Q (CoQ) do sistema de transporte de elétrons mitocondrial pode ser reduzida divalente ou monovalentemente a partir de elétrons oriundos do NADH oxidado pelo complexo enzimático NADH CoQ redutase ou pela via catalisada pela succinato CoQ redutase envolvendo flavoproteínas formadas pelo ciclo de Krebs ou durante a beta-oxidação de ácidos graxos. Os respectivos produtos de redução da CoQ por dois ou um elétron podem ser tanto a hidroquinona (CoQH₂) como a semiquinona (CoQH•). Com a formação de CoQH• - esta pode entrar em contato com o oxigênio e gerar oxi-radicais e peróxido de hidrogênio. Os elétrons da CoQH₂ são transferidos para o citocromo C pelo complexo enzimático CoQH₂ - citocromo C redutase. Finalmente, o citocromo C é re-oxidado pelo complexo multi-enzimático citocromo oxidase. Para cada quatro elétrons recebidos pela citocromo oxidase, uma molécula de oxigênio é reduzida a duas de água (Benzi, 1993).

A CoQ pode ser reduzida unieletronicamente a semiquinonas a partir de elétrons oriundos do NADH ou succinato catalisada pelo complexo enzimático NADH-coenzima Q redutase ou pela succinato CoQ redutase. O treinamento físico de resistência eleva a concentração de CoQ e a atividade da enzima succinato CoQ redutase do músculo esquelético (Booth & Thomason, 1991). Foi sugerido que estas alterações provocadas pelo treinamento de resistência (aumento da capacidade oxidante e do conteúdo mitocondrial muscular de CoQ), funcionariam como meio de transporte adicional de elétrons nas mitocôndrias gerando EROs como consequência (Benzi, 1993; Sjodin et alii, 1990). As semiquinonas são lipofílicas, portanto, entram facilmente em contato com o oxigênio molecular reduzindo-o ao ânion superóxido com posterior formação de peróxido de hidrogênio. Nohl et alii (1986) relataram que, à semelhança de íons de Fe^{+2} , a semiquinona reage com peróxido de hidrogênio formando $\cdot OH$ (reação de Fenton). Portanto, além da produção de superóxido e peróxido de hidrogênio, as quinonas podem promover elevação da formação de $\cdot OH$ no interior das mitocôndrias dos tecidos e órgãos de animais e humanos durante o exercício físico intenso. Desta forma, com a queda da atividade da citocromo oxidase durante o exercício físico intenso, a redução da CoQ a semiquinona com posterior formação de EROs intramitocondrial pode estar aumentada. A elevação da temperatura muscular durante o exercício pode provocar maior mobilidade das semiquinonas na bicamada lipídica da membrana mitocondrial, facilitando seu contato com o oxigênio molecular nela dissolvido.

Produção citoplasmática de EROs (FIGURA 2): o metabolismo do músculo esquelético durante o exercício físico intenso produz precursores para a geração de EROs devido a elevação da atividade do ciclo de degradação de purinas nesta condição. No ciclo de degradação de purinas, principalmente de adenina, a adenosina monofosfato (AMP) é desaminada a inosina monofosfato (IMP) pela enzima adenilato desaminase. Meyer & Terjung (1979, 1980) demonstraram que há acúmulo de IMP no músculo esquelético durante o exercício físico intenso. Desde que a IMP não se difunde rapidamente do músculo esquelético durante o exercício, ela pode servir como metabólito marcador da atividade do ciclo de degradação de purinas (Meyer et alii, 1980b). Existem duas possíveis explicações para o acúmulo da IMP muscular durante o exercício intenso. **Primeiro**, Winder et alii (1974) observaram que a atividade da enzima adenilsuccinato liase é muito baixa no músculo esquelético comparada à da adenilato desaminase. **Segundo**, observaram também que a regeneração do AMP não é capaz de superar a sua desaminação à IMP durante o exercício físico contínuo e intenso. A enzima adenilsuccinato sintetase é inibida por altas concentrações de IMP e baixos valores de guanosina trifosfato. Com o acúmulo de IMP, sua metabolização subsequente pode ser dirigida para uma via secundária, culminando com a formação de hipoxantina, xantina, ácido úrico, oxirradicais e peróxido de hidrogênio. Estes são os produtos finais da degradação de adeninas.

A oxidação da hipoxantina a xantina e, em seguida, xantina a ácido úrico, é catalisada pela xantina oxidase na presença do oxigênio molecular. Esta enzima está em condições de repouso na forma de xantina desidrogenase (pouco ativa) usando o NAD^+ como aceptor de elétrons. Entretanto, com a isquemia tissular provocada pelo exercício físico intenso, ela é convertida para a forma de oxidase usando o oxigênio como aceptor de elétrons no repouso, gerando superóxido e peróxido de hidrogênio. De fato, Idstrom et alii (1990) observaram que a isquemia ocorrida no músculo esquelético induz acúmulo de AMP, ADP, IMP e hipoxantina sem ocorrer a produção concomitante de ácido úrico. Entretanto, observaram acúmulo de ácido úrico durante a sua reperfusão no repouso, mostrando que a enzima xantina oxidase tornou-se ativa neste momento. Demonstraram ainda que em músculos que predominam as fibras musculares do tipo II (fibras brancas glicolíticas) são mais suscetíveis aos danos promovidos pela reperfusão do que aqueles ricos em fibras do tipo I (fibras vermelhas oxidativas). Ambos hipoxantina e ácido úrico encontram-se com concentrações elevadas na urina após exercício intenso (Sutton et alii, 1980). Patterson et alii (1982) demonstraram que o exercício físico aumenta a concentração plasmática de hipoxantina. Posteriormente, Hellsten et alii (1988, 1989) mostraram que as concentrações sanguíneas de ácido úrico correlacionam-se com as de hipoxantina, indicando que a xantina desidrogenase dos tecidos de humanos é convertida na forma de oxidase durante o exercício.

Durante o evento isquêmico ocorre impedimento do fluxo sanguíneo para o tecido. Este apresentará, como consequência, redução de suprimento de substratos energéticos e oxigênio. Ou seja, o tecido fica em anóxia temporária. Com relação ao músculo esquelético, seu metabolismo alático e glicolítico é intensificado pela isquemia elevando sua produção de amônia e lactato. A amônia e o lactato acumulados no músculo esquelético durante o exercício intenso estão altamente correlacionados (Banister et alii, 1985). Além disso, segundo estes autores, a presença de amônia no músculo pode ser um forte indicador

da produção de EROs nestes tecidos. Isso porque a amônia é um dos produtos da degradação de bases purínicas no músculo esquelético. Vários autores (Babij et alii, 1983; Banister et alii, 1983; Meyer et alii, 1980b; Wilkerson et alii, 1977) demonstraram que a atividade física induz aumento da produção de amônia no músculo e que esse aumento está diretamente relacionado com a intensidade do exercício. Além disso, a produção de amônia no músculo depende da presença de fibras musculares específicas. Fibras glicolíticas de contração rápida apresentam alta atividade da enzima adenilato desaminase em relação às fibras glicolíticas oxidativas, as quais apresentam maior atividade dessa enzima do que as fibras oxidativas de contração lenta (Meyer & Terjung, 1979). Portanto, o acúmulo de amônia no músculo de animais submetidos ao exercício intenso (Meyer et alii, 1980b) ou à estimulação elétrica (Meyer & Terjung, 1980a) é maior na fibra de contração rápida e glicolítica do que na fibra de contração lenta e oxidativa (Tullson & Terjung, 1991).

A produção de lactato muscular durante o exercício intenso está bem documentada (Stainsby & Brooks, 1990). Entretanto, não se pode dizer o mesmo sobre o mecanismo responsável pelo seu acúmulo nestes tecidos durante o exercício físico intenso. A principal explicação disponível envolve a baixa disponibilidade de oxigênio para o tecido (Wasserman, 1986). A dependência de oxigênio apresentada pela mitocôndria isolada foi intensamente estudada por Chance (1965). A partir de seus resultados foi concluído que a respiração celular é dependente de oxigênio somente quando sua pO_2 for menor que 0,1 KPA (1 KPA = 7,5 mmHg). Esses valores foram extrapolados para o tecido muscular em contração, assumindo-se que o metabolismo celular é independente de oxigênio acima de 0,1 KPA. Connett et alii (1990; 1985) estimaram a pO_2 citossólica das fibras do músculo gracil de cães medindo o grau de saturação da sua mioglobina durante contração intensa. Estes autores constataram que ocorreu produção de lactato apesar de a pO_2 (> 0,3 KPA) ter sido superior ao valor onde a respiração da mitocôndria isolada é afetada. Connett et alii (1985)

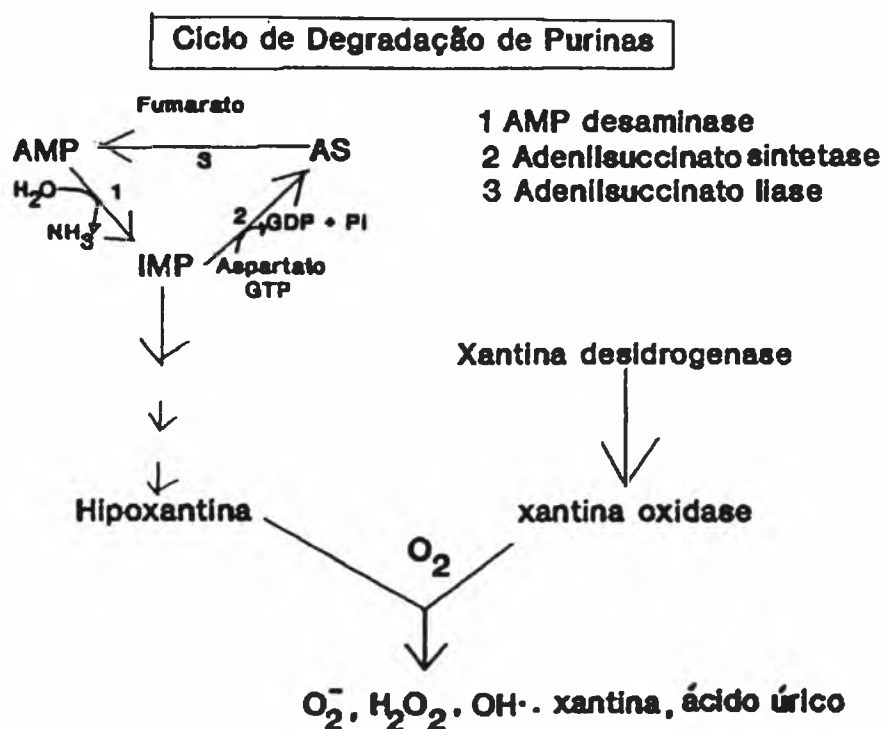
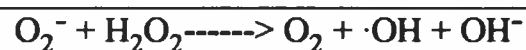
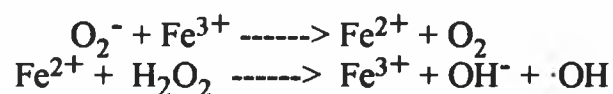


FIGURA 2 - Durante o exercício físico intenso, o ciclo de degradação de purinas é ativado acumulando inosina monofosfato (IMP) no músculo esquelético. A IMP é continuamente metabolizada gerando hipoxantina como produto. Em paralelo, ocorre conversão da enzima xantina desidrogenase em oxidase. Este processo dá-se por oxidação de grupos -SH ou por proteólise estimulada por cálcio. A enzima xantina oxidase, na presença de oxigênio, oxida hipoxantina gerando oxi-radicais, peróxido de hidrogênio, xantina e ácido úrico (Halliwell & Gutteridge, 1989).

concluíram que a produção de lactato não é dependente de oxigênio. Além disso, outros autores (Stainsby & Brooks, 1990) observaram que apesar de ter ocorrido grande acúmulo de lactato no músculo esquelético após o exercício físico intenso, seu estado redox aumentou 300% nesta condição. Isto indicou que o NADH estava sendo consumido pelas mitocôndrias do tecido muscular durante o exercício físico intenso. Portanto, a origem do lactato oriundo da contração muscular, na ausência de hipóxia, recai sobre uma rápida ativação da glicólise em relação à fosforilação oxidativa. Com isso, pode-se dizer que a isquemia muscular provocada pelo exercício físico intenso não promove hipóxia nestes tecidos. Ou seja, subsequente a conversão da xantina desidrogenase à xantina oxidase nos tecidos durante o exercício físico intenso, o oxigênio está constantemente disponível e pode ser continuamente reduzido univalentemente ao radical superóxido com posterior formação de peróxido de hidrogênio e radical hidroxil. Isto pode ocorrer quando há depleção do glicogênio muscular ou quando a utilização do ATP excede sua ressíntese durante o exercício intenso (Benzi, 1993).

Participação do ferro e cobre (Esquema 1): o ferro e o cobre desempenham papel importante na formação de EROs nos organismos. Ou seja, o ferro e o cobre (reduzidos), na presença de peróxido de hidrogênio, formam $\cdot\text{OH}$ através de sua decomposição catalisada por estes metais (reação de Fenton). Em condições normais, o ferro está ligado a proteínas específicas tais como ferritina e hemossiderina (proteínas de estoque) e à transferrina (proteína de transporte). Isto impede que se encontre altas concentrações de ferro livre no plasma de animais e humanos. Por exemplo, a capacidade do organismo sequestrar ferro para os seus depósitos intracelulares, reduzindo sua concentração plasmática, diminui a disponibilidade deste nutriente para bactérias que necessitam dele para seu crescimento e replicação. Entretanto, o exercício físico intenso pode causar destruição de eritrócitos liberando ferro contido nestas células (Evans & Cannon, 1991) e aumenta a concentração intramuscular de ferro fracamente ligado à proteínas (Jenkins et alii, 1993). Estes autores concluíram que a acidose metabólica provocada pelo exercício físico intenso é o principal fator envolvido na liberação de ferro dos seus depósitos celulares e, Kanner et alii (1986) demonstraram que o ferro intramuscular livre pode difundir-se através da membrana celular e interagir com ácido ascórbico (vitamina C) ou compostos tiólicos e iniciar peroxidação lipídica. O ferro também pode ser mobilizado dos seus depósitos intracelulares pela enzima xantina oxidase, provavelmente pela ação do superóxido por ela produzido (Halliwell & Gutteridge, 1989). Isto indica que, uma vez formado superóxido nas células, o ferro pode ser mobilizado dos seus depósitos intracelulares e participar na formação de $\cdot\text{OH}$ nos tecidos dos organismos durante o exercício físico intenso (Esquema 1).

Esquema 1:



Baixas concentrações séricas de ferro são encontradas em indivíduos treinados (Dufaux et alii., 1981). Com efeito, o treinamento físico está associado com redução do hematócrito e concentração plasmática de hemoglobina e ferro pois, é comum atletas perderem ferro durante o exercício intenso prolongado e ficarem anêmicos com o treinamento (Newhouse & Clement, 1988). Gutteridge et alii (1985) demonstraram que o suor de atletas, colhido imediatamente após o exercício, contém ferro e cobre e promovem peroxidação lipídica *in vitro*. Gutteridge especulou que a eliminação desses metais pelo organismo durante o exercício pode reduzir os riscos de peroxidação lipídica. Em função da perda de ferro durante o exercício físico ou com o treinamento e, a conseqüente queda do rendimento físico, muitos atletas recebem suplementação dietética deste mineral. Apesar de o consumo de ferro não elevar a concentração sérica de ferro livre, foi demonstrado aumento das concentrações de ADP, ATP e citrato complexados com ferro. Neste contexto, estudos revelaram que essas moléculas complexadas com ferro catalisam a formação de EROs *in vitro* (Halliwell & Gutteridge, 1989). A queda da concentração plasmática de ferro é geralmente acompanhada do aumento das concentrações de cobre (Evans & Cannon, 1991). Portanto, altas concentrações plasmáticas de cobre e ferro podem ocorrer em conseqüência do treinamento físico de

resistência e promover formação elevada de oxi-radicais e peróxido de hidrogênio no sangue de atletas (Halliwell & Gutteridge, 1989). Este fato poderia explicar o maior número de lesões oxidativas e destruição de eritrócitos observada em consequência do exercício físico intenso em atletas (Evans & Cannon, 1991).

EFEITOS INDUZIDOS PELAS EROs FORMADAS DURANTE O EXERCÍCIO FÍSICO

Dentre os conhecidos efeitos das EROs sobre o organismo, a peroxidação lipídica foi a mais estudada em condições de exercício físico e treinamento. As membranas celulares, ricas em ácidos graxos poliinsaturados (fosfolipídeos), constituem as regiões hidrofóbicas das células (Sevanian & Hochstein, 1985). Nesta região, a peroxidação lipídica por mecanismos homolíticos ocorre com frequência nos organismos aeróbios podendo ser elevada pelas EROs produzidas em excesso durante o exercício físico. Lesões oxidativas em membranas promovem perda de sua fluidez e liberação de proteínas intracelulares. Além disso, uma série de produtos, incluindo dienos conjugados e malondialdeído (MDA) são liberados (Sevanian & Hochstein, 1985). O MDA pode ser quantificado pela sua reação como ácido tiobarbitúrico (Halliwell & Gutteridge, 1989). Além do MDA, outras substâncias reagem com este ácido ("thiobarbituric acid reactive species" [TBARS]), razão pela qual esta técnica é considerada inespecífica para a determinação do MDA. Entretanto, a quantificação das concentrações de TBARS dos tecidos e órgãos de animais é considerada uma boa indicação dos efeitos das EROs (Hidalgo et alii, 1990).

Uma das conseqüências mais importantes da peroxidação lipídica para o organismo é a formação de lipoperóxidos. Eles são bastante reativos e promovem lesões oxidativas nos organismos. Além disso, foi comprovado que os lipoperóxidos são mutagênicos, carcinogênicos e imunossupressores (Bendich, 1990; Jenkins et alii, 1993). Benedetti et alii (1979) demonstraram que os produtos de peroxidação lipídica difundem através dos tecidos e causam lesões à distância. De fato, Suzuki et alii (1983) não notaram qualquer alteração das concentrações plasmáticas de lipoperóxidos de animais exercitados, mas, no cérebro, seus valores estavam elevados. Além dos lipoperóxidos serem transferidos de um tecido para outro (Jenkins, 1988), eles são metabolizados por tecidos com alta capacidade oxidativa e pelo fígado (Jenkins et alii, 1993). A remoção dos produtos de peroxidação lipídica dos tecidos de animais em exercício pode ser explicada em termos hemodinâmicos. Isso porque o fluxo sanguíneo para o músculo esquelético aumenta acima de cinco vezes durante o exercício prolongado comparado com o repouso (Alessio, 1993). Outras vias alternativas de eliminação dos lipoperóxidos são o suor e a urina (Drapper & Hadley, 1990). Contudo, como o exercício físico de longa duração promove desvio do fluxo sanguíneo da região esplâncnica (região do fígado e rim) para a musculatura esquelética, o consumo das TBARS pelo fígado e sua eliminação pela urina podem ficar dificultados durante o exercício. Tais constatações podem contribuir para a ocorrência dos altos valores de TBARS detectados no plasma e no suor de atletas ou no plasma de animais após o exercício físico intenso (Jenkins, 1988; Jenkins et alii, 1993). De fato, em animais não treinados, o exercício físico intenso aumenta a peroxidação lipídica dos seus tecidos. Por exemplo, Brady et alii (1978) encontraram aumento significativo das concentrações plasmáticas de TBARS de cavalos imediatamente após 10 min de corrida. Entretanto, Maughan et alii (1989) demonstraram em humanos que as concentrações séricas de TBARS aumentam somente 6 h após 45 min de corrida com contração muscular excêntrica (corrida na descida). Brady et alii (1979) & Davies et alii (1982) demonstraram aumento de peroxidação em diversos tecidos de ratos não treinados exercitados até a exaustão. Lovlin et alii (1987) estudaram humanos exercitados a 40, 70 ou 100% do VO_2 max e encontraram significativa correlação entre as concentrações plasmáticas de lactato e TBARS. O exercício até a exaustão resultou no aumento sobre seus valores de repouso. Observaram ainda que, no exercício a 40% do VO_2 max, seus valores foram menores que os de repouso. Os autores concluíram que o exercício submáximo reduz a peroxidação lipídica do organismo e o exercício máximo a eleva.

Pode o treinamento físico prolongado atenuar os efeitos pró-oxidantes do exercício físico intenso? Vários autores encontraram baixas concentrações sanguíneas de lipoperóxidos em animais ou humanos treinados submetidos a esforço físico intenso comparados com sedentários (Jenkins, 1988). Por exemplo, Quintanilha (1984) relatou que ratos treinados em exercício de resistência apresentam menor índice de hemólise, uma indicação de redução da peroxidação lipídica. Viinikka et alii (1984) compararam as concentrações de TBARS plasmáticas de corredores de longa duração durante o repouso, após sete minutos de exercício e após trinta minutos de recuperação. Esses autores não observaram qualquer diferença entre os corredores e o grupo controle imediatamente após o exercício ou durante o repouso. Entretanto,

Kanter et alii (1986), estudando corredores de ultramaratona, encontraram no repouso correlação significativa entre as concentrações plasmáticas de TBARs e as enzimas creatina quinase e lactato desidrogenase. Este mesmo grupo observou que as concentrações de TBARs e as atividades destas enzimas aumentaram no soro após 50 milhas de corrida. As enzimas lactato desidrogenase e creatina quinase são proteínas intracelulares. Em função do aumento das suas concentrações no plasma, após a corrida, os autores concluíram que houve lesão das fibras musculares destes indivíduos durante o exercício. Os resultados contraditórios apresentados por esses dois grupos podem ser consequência das diferenças na duração do exercício utilizado. Os resultados obtidos com os sete minutos empregados por Viinikka et alii (1984) não podem ser totalmente comparados com os de corredores de ultramaratona estudados por Kanter et alii (1986).

Outros estudos comparando a extensão da peroxidação lipídica nos diversos tipos de fibras musculares devido ao treinamento físico prolongado, demonstraram que as do tipo I são menos suscetíveis que as do tipo II (Benzi, 1993). Além disso, a velocidade de peroxidação lipídica é maior na fibra do tipo II nesta condição. Entretanto, Jenkins (1988) havia demonstrado em animais sedentários que a fibra muscular do tipo I apresenta valores de peroxidação lipídica maiores que as do tipo II. Isto pode significar que as fibras musculares do tipo II não se adaptam adequadamente contra a ação das EROs formadas durante o treinamento físico intenso (Benzi, 1993). Em trabalho recente, Pereira et alii. (1994c) obtiveram incremento das concentrações de TBARs na porção branca do músculo gastrocnêmio (fibras do tipo II) e no músculo sóleo (fibras do tipo I) de ratos com treinamento físico envolvendo sessões de natação diárias com 1 h de duração, 5 dias semanais por dois meses com sobrecarga de 5% do peso corporal de rato preso na cauda (Pereira et alii, 1992). Estes dados indicam que a peroxidação lipídica é elevada nos diversos tipos de fibras musculares pelo treinamento físico de resistência. Portanto, o treinamento físico de resistência parece que não diminui significativamente o efeito pró-oxidante do exercício físico intenso.

EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE AS DEFESAS ANTIOXIDANTES DO ORGANISMO

As principais enzimas que conferem proteção aos organismos aeróbios contra as EROs são: superóxido dismutases (SOD), catalase e glutathione peroxidase. As superóxido dismutases (mitocondrial, citossólica e extracelular) destroem o ânion superóxido gerando peróxido de hidrogênio. Para decompor o peróxido de hidrogênio atuam a catalase e glutathione peroxidase. Além de destruir peróxido de hidrogênio, a glutathione peroxidase degrada lipoperóxidos (Halliwell & Gutteridge, 1989). Os mecanismos de ativação ou de desativação das enzimas antioxidantes pelo exercício físico ou treinamento ainda não foram totalmente estabelecidos. De fato, existe pouca informação sobre as bases moleculares da regulação destas enzimas nos tecidos de mamíferos (Ji, 1993). Já foi comprovado que as linfocinas IL-1 (interleucina 1) e TNF- α (fator de necrose tumoral), elevadas pelo treinamento físico de resistência (Mackinnon, 1992), incrementam a atividade e o conteúdo do mRNA das enzimas superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase dos tecidos e células de animais tratados (Harris et alii, 1991; Tsan et alii, 1991). Além das linfocinas, os hormônios tireoidianos (Pereira et alii, 1994a) e a insulina (Pereira et alii, 1994b) podem participar do processo de regulação da atividade destas enzimas nos tecidos de animais exercitados. Isto porque as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos são aumentadas e as de insulina diminuídas pelo treinamento físico de resistência (Bunt, 1986). Apesar destes fatos, os mecanismos moleculares de ativação das enzimas antioxidantes pelos seus substratos (EROs) são os fatores mais investigados (Ji, 1993). Storz et alii (1990) demonstraram que o peróxido de hidrogênio aumenta a atividade das enzimas antioxidantes através da estimulação do gene OxiR em procariotos. Esses autores relataram que o sinal pode ser traduzido em aproximadamente cinco min na *Salmonella* e *E. coli*. Ji (1993) sugeriu que o aumento ou diminuição da atividade das enzimas antioxidantes do músculo esquelético pelas EROs formadas durante o exercício físico deve ocorrer por ativação ou desativação desse gene nesta condição.

Em virtude dos procedimentos experimentais envolvendo o treinamento físico (natação vs corrida) serem extremamente variáveis (tempo de treinamento variando entre 3 a 27 semanas), a maioria dos resultados obtidos com as enzimas antioxidantes dos tecidos e órgãos de animais experimentais é bastante contraditória (Benzi, 1993; Jenkins, 1988; Quiroga, 1992). Com relação a SOD, observa-se uma maior consistência dos resultados obtidos, porém, ainda com alguma contradição (Jenkins, 1988; Quiroga, 1992). Jenkins et alii (1984), Kanter et alii (1985), Quintanilha (1984), relataram que a SOD muscular total

apresenta atividade aumentada pelo treinamento de resistência. Entretanto, Laughlin et alii (1990) não encontraram aumento da sua atividade no músculo esquelético com este tipo de treinamento físico. Higuchi et alii (1985) também não observaram elevação da atividade da CuZn-SOD (SOD citossólica) nas fibras musculares de ratos. Contudo, relataram incremento em 37% na atividade da Mn-SOD (SOD mitocondrial) nas fibras vermelhas de contração rápida (tipo IIa) e nas fibras vermelhas de contração lenta (tipo I) e, de apenas 14% nas fibras musculares brancas (tipo IIb) nesta condição. Jenkins et alii (1984), além de avaliar a atividade da SOD total e catalase no músculo vasto lateral de humanos, observaram que havia nítida correlação entre as atividades destas enzimas com o consumo de oxigênio. Contudo, resultados controversos entre a relação do consumo de oxigênio e atividade das enzimas antioxidantes foram obtidos por Ohno et alii (1988). Esses pesquisadores não obtiveram correlação significativa entre a atividade da catalase ou da sua concentração no sangue com o consumo de oxigênio durante o exercício prolongado. Salminen & Vihko (1983) relataram que três semanas de treinamento de resistência não alterou a atividade da catalase no músculo esquelético. Higuchi et alii (1985) também não encontraram aumento da sua atividade após três meses de treinamento de resistência. Por outro lado, Jenkins et alii (1984), Kanter et alii (1985), Quintanilha (1984) obtiveram elevação da atividade da catalase no músculo esquelético com o treinamento físico de resistência. Laughlin et alii (1990), constataram que o treinamento de resistência altera a atividade da catalase do músculo esquelético no repouso. Com relação a glutathione peroxidase existem poucos dados comparáveis. Quintanilha (1984), por exemplo, encontrou incremento da atividade desta enzima nos músculos cardíaco e esquelético com o treinamento de resistência em corrida.

Benzi (1993) relatou que a capacidade de defesa antioxidante enzimática das fibras musculares do tipo I e II está diminuída em consequência do treinamento físico de resistência, comparado com a quantidade de sítios formadores de EROs existentes nas mitocôndrias dos músculos de animais exercitados. De fato, os sítios formadores de EROs encontram-se elevados no interior das mitocôndrias dos músculos de animais treinados em resistência devido a proliferação mitocondrial promovida por esta modalidade de treinamento físico (Benzi, 1993, Booth & Thomason, 1991, Holloszy, 1975). Demonstramos recentemente que o treinamento físico de resistência aeróbica em natação promove aumento da atividade da enzima citrato sintetase e Mn-SOD do músculo sóleo de ratos (Pereira et alii, 1994c). Portanto, os dados referentes ao aumento da atividade destas enzimas, ambas mitocondriais, indicam que o treinamento físico de resistência promove efeito adaptativo predominantemente mitocondrial nas fibras musculares vermelhas do músculo sóleo dos ratos treinados em exercício de resistência aeróbica (Booth & Thomason, 1991, Pereira et alii, 1994c). Em paralelo, constatamos menor atividade da glutathione peroxidase nos músculos sóleo e gastrocnêmio com o treinamento de resistência imposto. Estes dados estão de acordo com os descritos por Benzi (1993). Ou seja, as fibras musculares demonstram alta produção de oxi-radicais e peróxido de hidrogênio e baixa capacidade antioxidante enzimática (Benzi, 1993, Pereira et alii, 1994c). Isto levaria, como consequência, ao incremento da peroxidação lipídica detectada nestas fibras musculares em consequência do treinamento físico com exercício intenso (Benzi, 1993, Pereira et alii, 1994c). Os resultados conflitantes referentes as enzimas superóxido dismutases, catalase e glutathione peroxidase podem ser explicados, em parte, pelas diferentes espécies animais estudadas (camundongos vs ratos vs cavalos), diferentes intensidades do exercício físico empregado e diferentes procedimentos técnicos utilizados no ensaio destas enzimas (Jenkins, 1988).

Além de modificações na capacidade antioxidante enzimática do organismo estarem possivelmente relacionadas com as elevadas concentrações de TBARs detectadas nos músculos esqueléticos estudados, outros fatores devem contribuir para a ocorrência deste fato. A diminuição das concentrações de vitamina E (antioxidante químico) das membranas mitocondriais das fibras musculares, devido ao treinamento físico de resistência, já foi demonstrada (Gohil et alii, 1987). Esses autores constataram que a vitamina E, presente nas membranas mitocondriais do músculo sóleo, é depletada após o exercício ou treinamento físico prolongado. Isto ocorre mesmo se o conteúdo total de vitamina E no músculo esquelético não for alterado (Gohil et alii, 1987). Os estudos realizados com antioxidantes químicos e exercício físico são inconclusivos e utilizam procedimentos experimentais extremamente variados. Por esta razão, não serão discutidos com mais detalhes.

CONCLUSÕES

O exercício físico ou o treinamento prolongado promovem modificações metabólicas favoráveis à elevação da produção de EROs nos tecidos dos organismos aeróbios. As principais vias de formação de EROs no organismo, estimulados pelo exercício, são: o metabolismo mitocondrial, ciclo de degradação de purinas e metabolismo do ferro e cobre. Em paralelo, observa-se queda das defesas antioxidantes enzimáticas e químicas dos tecidos e órgãos de animais e humanos exercitados. Ou seja, resposta adaptativa insuficiente para conferir proteção ao organismo. Como consequência, foi demonstrado elevação da peroxidação lipídica dos tecidos e órgãos de animais e humanos pelo exercício físico ou treinamento prolongado sem descanso adequado.

ABSTRACT

PHYSICAL EXERCISE AS PRO-OXIDANT

In living organisms, molecular oxygen undergoes almost complete tetravalent reduction to water in the mitochondria. This reaction is catalyzed by the cytochrome oxidase complex, without release of oxyradicals (superoxide, O_2^- ; hydroxyl, $\cdot HO$) and hydrogen peroxide (H_2O_2). However, in mitochondria and other cell compartments, a small percentage of oxygen can be reduced in unielectronic steps to these highly oxidizing and potentially toxic species, called "reactive oxygen species" (ROS). A bulk of evidence shows that physical exercise and exercise training stimulate the main pathways involved in ROS generation, namely: mitochondrial respiration, purine oxidative degradation followed by the cytosolic xanthine oxidase reaction and "free" iron- and copper-dependent processes. In parallel, the chemical and enzymatic defenses against ROS are found to decrease at these exercise conditions. Oxidative lesions to tissues and organs of rats and humans submitted to exercise or training were interpreted as a consequence of these oxidative stress conditions (that is, predominance of pro-oxidant processes over anti-oxidant defenses). This work reviews the literature data and lines of argumentation in favor of exacerbated generation of ROS triggered by the physical exercise and training.

UNITERMS: Oxidative stress; Oxy-radicals; Oxygen uptake; Physical training; Metabolism; Antioxidants; Lactate; Purine degradation cycle; Ammonium; Iron; Copper; Superoxide dismutase; Catalase; Glutathione peroxidase; Lipid peroxidation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALESSIO, H.M. Exercise-induced oxidative stress. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.25, p.218-24, 1993.
- BABIJ, P. et alii. Changes in blood ammonia, lactate and amino acids in relation to workload during bicycle ergometer exercise in man. *European Journal of Applied Physiology*, v.50, p.405-11, 1983.
- BANISTER, E.W. et alii. Ammonia as an indicator of exercise stress: implications of recent findings to sports medicine. *Sports Medicine*, v.2, p.34-46, 1985.
- BANISTER, E.W. et alii. The time course of ammonia and lactate accumulation in blood during bicycle exercise. *European Journal of Applied Physiology*, v.51, p.195-202, 1983.
- BENDICH, A. Antioxidant nutrients and immune functions. In: BENDICH, A. et alii, eds. *Advances in experimental medicine and biology*. London, Plenum Press, 1990. p.1-12.
- BENEDETTI, A. et alii. Effects of diffusible products of peroxidation of rat liver microsomal lipids. *Biochemical Journal*, v.180, p.303-12, 1979.
- BENZI, G. Aerobic performance and oxygen free-radicals. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, v. 33, p.205-22, 1993.
- BOOTH, F.W.; THOMASON, D.B. Molecular and cellular adaptation of muscle in response to exercise: perspectives of various models. *Physiological Review*, v.71, p.541-85, 1991.

- BOVERIS, A.; CADENAS, E. Mitochondrial production of superoxide ions and its relationship to the antimycin insensitive respiration. **FEBS Letters**, v.54, p.311-4, 1975.
- BRADY, P.S.et alii. Lack of selenium supplementation on the response of equine erythrocyte glutathione system and plasma enzymes to exercise. **Journal of Animal Science**, v.47, p.492-6, 1978.
- BRADY, P.S.et alii. Selenium, Vit. E and the response to swimming stress in the rats. **Journal of Nutrition**, v.109, p.1103-9, 1979.
- BUNT, J.C. Hormonal alterations due to exercise. **Sports Medicine**, v.3,p.331-45, 1986.
- CHANCE, B. Reaction of oxygen with the respiratory chain in cells and tissues. **Journal of General Physiology**, v.49, p.163-8, 1965.
- CONNETT, R.J.et alii. Defining hypoxia: a systems view of VO₂, glycolysis, energetics, and intracelular pO₂. **Journal of Applied Physiology**, v.68, p.833-42, 1990.
- CONNETT, R.J.et alii. Energy sources in fully aerobic rest-work conditions: a new role for glycolysis. **American Journal of Physiology**, v.248, p.922-99, 1985.
- DAVIES, K.J.A. et alii. Free radicals and tissue damage produced by exercise. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v.107, p.1198-205, 1982.
- DRAPPER, H.H. & HADLEY, M. A review of recent studies on the metabolism of exogenous malondialdehyde. **Xenobiotica**, v.20, p.901-7, 1990.
- DUFAUX, B. et alii. Serun ferritin, transferrin, haptoglobulin, and iron in middle and long distance runners, elite rowers, and professional racing cyclists. **International Journal of Sports Medicine**, v.2, p.43-6, 1981.
- EVANS, W.J.; CANNON, J.G. The metabolic effects of exercise-induced muscle damage. **Exercise and Sports Sciences Reviews**, v.19, p.99-125, 1991.
- FRIDOVICH, I. Charman's introduction. In: OXYGEN FREE RADICALS AND TISSUE DAMAGE. Ciba Foundation Series 65, 1979.
- GOHIL, K. et alii. Effects of exercise training on tissue vit. E and ubiquinone content. **Journal of Applied Physiology**, v.63, p.1638-41, 1987.
- GOLLNICK, P.D.et alii. The effect of high intensity exercise on the respiratory capacity of skeletal muscle. **European Journal of Physiology**, v.415, p.407-13, 1990.
- GUTTERIDGE, J.M.C.et alii. Copper and iron complexes catalytic for oxygen radical reaction in sweat from human athletes. **Clinica Chimica Acta**, v.145, p.267-73, 1985.
- HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C. **Free Radical in Biology and Medicine**. 2.ed. Oxford, University Press, 1989. 543p.
- HARRIS, C.A. et alii. Manganous superoxide dismutase is induced by INF-gama in multiple cell types. Synergistic induction by INF-gama and tumor necrosis factor or IL-1. **Journal of Immunology**, v.147, p.149-54, 1991.
- HELLSTEN, Y., et alii. Indication of xanthine oxidase activity in human skeletal muscle during exercise. **Acta Physiologica Scandinavica**, v.134, p.159-60, 1988.
- HELLSTEN, Y., et alii. The metabolic relation between hypoxanthine and uric acid in man following maximal short-distance running. **Acta Physiologica Scandinavica**, v.137, p.341-5, 1989.
- HIDALGO, J. et alii. Role of glucocorticoids and catecholamines on hepatic thiobarbituric acid reactants in basal and stress conditions in the rats. **Hormone and Metababolic Research**, v.23, p.104-9, 1990.
- HIGUCHI, M. et alii. Superoxide dismutase and catalase in skeletal muscle: adaptative response to exercise. **Journal of Gerontology**, v.40, p.281-6, 1985.
- HOLLOSZY, J.O. Adaptation of skeletal muscle to endurance exercise. **Medicine and Science in Sports**. v.7, p.155-64, 1975.
- IDSTROM, J.P. et alii. Purine metabolism after ischemia and reperfusion in rat skeletal muscle. **American Journal of Physiology**, v.258, p.1668-73, 1990.
- JACKSON, M.J.et alii. Electron spin resonance studies of intact skeletal muscle. **Biochemica & Biophysica Acta**, v.847, p.185-90, 1985.
- JENKINS, R.R. Free radical chemistry: relationship to exercise. **Sports Exercise**, v.5, p.156-70, 1988.
- JENKINS, R.R.et alii. Influence of exercise on clearance of oxidant stress products and loosely bound iron. **Medicine and Science in Sports Exercise**, v.25, p.213-7, 1993.
- JENKINS, R.R. et alii. The relationship of oxygen uptake to superoxide dismutase and catalase activity in human skeletal muscle. **International Journal of Sports Medicine**, v.5, p.11-4, 1984.
- Jl, L.L. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. **Medicine and Science in Sports Exercise**, v.25, p.225-31, 1993.
- KANNER, J. et alii. Muscle membrane lipid peroxidation by an "iron redox cycle" system: initiation by oxyradicals and site-specific mechanism. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v 34, p.506-10, 1986.
- KANTER, M.M.et alii. Effects of exercise training on antioxidative enzymes and cardiotoxicity of doxorubicin. **Journal of Applied Physiology**, v.59, p.1298-303, 1985.

- KANTER, M.M. et alii. Serum lipid levels and lipid peroxidation in ultramarathon runners. **Annals of Sports Medicine**, v.3, p.39-41, 1986.
- LAUGHLIN, M.H. et alii. Skeletal muscle oxidative capacity, antioxidant enzymes, and exercise training. **Journal of Applied Physiology**, v.68, p.2337-43, 1990.
- LOSCHEN, G. et alii. Superoxide radicals as precursors of mitochondrial hydrogen peroxide. **FEBS Letters**, v.42, p.68-72, 1974.
- LOVLIN, R.; et alii. Are indices of free radical damage related to exercise intensity? **European Journal of Applied Physiology**, v.56, p.313-6, 1987.
- MACKINNON, L.T. **Exercise and immune function**. Champaign, Human Kinetics, 1992. (Current Issues in Exercise Science Series. Monograph no. 2)
- MAUGHAN, R.J. et alii. Delayed-onset muscle damage and lipid peroxidation in man after a downhill run. **Muscle and Nerve**, v.12, p.332-6, 1989.
- MEYER, R.A.; TERJUNG, R.L. AMP deamination and IMP reamination in working skeletal muscle. **American Journal of Physiology**, v.239, p.32-8, 1980.
- _____. Differences in ammonia and adenylate metabolism in contracting fast and slow muscle. **American Journal of Physiology**, v.237, p.111-8, 1979.
- MEYER, R.A. et alii. Ammonia and IMP in different skeletal muscle fibers after exercise in rats. **Journal of Applied Physiology**, v.49, p.1037-41, 1980.
- NEWHOUSE, I.J.; CLEMENT, D.B. Iron status in athletes. An update. **Sports Medicine**, v.5, p.337-52, 1988.
- NEWSHOLME, E.A.; LEECH, A.R. **Biochemistry for the medical sciences**. London, John Wiley, 1983.
- NOHL, H. et alii. Quinones in biology: function in electron transfer and oxygen activation. **Advances on Free Radicals Biology and Medicine**, v.2, p.211, 1986.
- NOVEELLI, G.P. et alii. Spin-trappers and Vit. E prolong endurance to muscle fatigue in mice. **Free Radicals Biology and Medicine**, v.8, p.9-13, 1990.
- OHNO, H. et alii. Physical training and fasting erythrocyte activities of free radical scavenging enzymes in sedentary man. **European Journal of Applied Physiology**, v.57, p.173-6, 1988.
- PATTERSON, V.H. et alii. Forearm exercise increases plasma hypoxanthine. **Journal of Neurological Neurosurgical Psychology**, v.45, p.552-3, 1982.
- PEREIRA, B. et alii. Control of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in rat lymphoid organs by thyroid hormones. **Journal of Endocrinology**, v.140, p.73-7, 1994a.
- PEREIRA, B. et alii. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in immune organs of diabetic rats. **Journal of Endocrinology**, v.141 (in press), 1994b.
- PEREIRA, B. et alii. 5 aminolevulinic acid induced alterations of oxidative metabolism in sedentary and exercise-trained rats. **Journal of Applied Physiology**, v.72, p.226-30, 1992.
- PEREIRA, B. et alii. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in immune organs and muscles of sedentary and exercise-trained rats. **Physiology and Behavior** (in press), 1994c.
- QUINTANILHA, T. Effects of physical exercise and/or vitamin E on tissue oxidative metabolism. **Biochemical Society Transactions**, v.12, p.403-4, 1984.
- QUIROGA, G.B. Brown fat thermogenesis and exercise: two examples of physiological oxidative stress? **Free Radicals Biology and Medicine**, v.13, p.325-40, 1992.
- SALMINEN, A.; VIHKO, V. Endurance training reduces the susceptibility of mouse skeletal muscle to lipid peroxidation in vitro. **Acta Physiologica Scandinavica**, v.117, p.109-13, 1983.
- SEVANIAN, A.; HOCHSTEIN, P. Mechanism and consequences of lipid peroxidation in biological systems. **Ann. Rev. Nutr.**, v.5, p.365-90, 1985.
- SJODIN, B. et alii. Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. **Sports Medicine**, v.10, p.236-54, 1990.
- SLATER, T.F. et alii. Free radical mechanisms in relation to tissue injury. **Proceedings of the Nutrition Society**, v.46, p.1-12, 1987.
- SOUSSI, B. et alii. Cytochrome C oxidase and cardiolipin alterations in response to skeletal muscle ischaemia and reperfusion. **Acta Physiologica Scandinavica**, v.138, p.107-14, 1990.
- STAINSBY, W.N.; BROOKS, G.A. Control of lactic acid metabolism in contracting muscle and during exercise. **Exercise and Sports Sciences Reviews**, v.18, p.29-63, 1990.
- STORZ, G. et alii. Transcriptional regulator of oxidative stress-inducible gene: direct activation by oxidation. **Science**, v.248, p.189-94, 1990.
- SUTTON, J.R. et alii. Purine metabolism during strenuous muscular exercise in man. **Metabolism**, v.29, p.254-60, 1980.
- SUZUKI, M. et alii. Exercise-induced enhancement of lipid peroxide metabolism in tissues and their transference into the brain in rat. **Journal of Nutritional Science Vitaminology**, v.29, p.141-51, 1983.

- TSAN, M.F. et alii. Interleukin 1 protects rats against oxygen toxicity. **Journal of Applied Physiology**, v.71, p.688-97, 1991.
- TULLSON, P.C.; TERJUNG, R.L. Adenine nucleotide metabolism in contracting skeletal muscle. **Exercise and Sports Sciences Reviews**, v.19, p.507-37, 1991.
- VIINIKKA, L. et alii. Lipid peroxides, prostacyclin, and tromboxane A2 in runners during acute exercise. **Medicine and Science in Sports Exercise**, v.16, p.275-7, 1984.
- WASSERMAN, K. Anaerobiosis, lactate, and gas exchanges during exercise: the issues. **Federal Proceedings**, v.45, p.2904-9, 1986.
- WILKERSON, J.E. et alii. Exercise induced changes in blood ammonia levels in humans. **European Journal of Applied Physiology**, v.37, p.255-63, 1977.
- WINDER, W.W. et alii. The effect of exercise on AMP deaminase and adenylysuccinase in rat skeletal muscle. **American Journal of Physiology**, v.227, p.1411-4, 1974.

Recebido para publicação em: 30 jun.1994

Agradecimentos: aos professores doutores Rui Curi (ICB-USP) e Etelvino José Henriques Bechara (IQ-USP) pela leitura crítica do manuscrito e sugestões; e às agências financiadoras de projetos de pesquisa CNPq, FAPESP e PADCT.

ENDEREÇO: Benedito Pereira
Av. Prof. Lineu Prestes, 748
05508-900 São Paulo - SP BRASIL