

**Artigo de revisão**

Fabrcio Azevedo Voltarelli¹
Maria Alice Rostom de Mello¹
José Alberto Ramos Duarte²

**APOPTOSE E EXERCÍCIO FÍSICO: EFEITOS SOBRE
O MÚSCULO ESQUELÉTICO****APOPTOSIS AND PHYSICAL EXERCISE: EFFECTS
ON SKELETAL MUSCLE****RESUMO**

Esta breve revisão irá discutir uma nova e excitante área em ciências do exercício, conhecida como o papel da apoptose ou morte celular programada no exercício. A morte celular por apoptose difere morfológica e bioquimicamente da morte celular por necrose, embora ambas parecem ocorrer após o exercício. A ocorrência de apoptose acelerada tem sido relatada em uma grande variedade de doenças, tais como a AIDS e o mal de Alzheimer, bem como em problemas cardíacos relacionados com o envelhecimento. Por outro lado, falhas ao ativar essa regulação genética de morte celular pode resultar em câncer e em certas infecções virais. Aqui será discutido o fenmeno da apoptose, na musculatura esquelética, relacionado com o exercício físico, assim como a interação com a proteína HSP70. Nós especulamos que a apoptose induzida pelo exercício é um processo regulatório normal, que se torna útil no sentido de remover certas células lesadas com ausência de resposta inflamatria pronunciada, otimizando, assim, as funes do organismo.

Palavras-chave: Apoptose; Exercício; Músculo esquelético.

ABSTRACT

This brief review will discuss an exciting new area in exercise science, namely the role of apoptosis programmed cell death in exercise. Apoptotic cell death differs morphologically and biochemically from necrotic cell death, although both appear to occur after exercise. Accelerated apoptosis has been documented to occur in a variety of disease states, such as AIDS and Alzheimer's disease, as well as in the aging heart. In striking contrast, failure to activate this genetically regulated cell death may result in cancer and certain viral infections. Here, the apoptosis phenomenon will be discussed, as it occurs in skeletal muscle, and its relation to physical exercise, as well as the interaction with the HSP70 protein. We speculate that exercise-induced apoptosis is a normal regulatory process that serves to remove certain damaged cells without a pronounced inflammatory response, thus ensuring optimal organism function.

Key words: Apoptosis; Exercise; Skeletal muscle.

1 Universidade Estadual Paulista – UNESP CAMPUS RIO CLARO – Laboratório de Biodinâmica – Departamento de Educação Física

2 Faculdade do Desporto da Universidade do Porto (FDEF) – Portugal – Laboratório de Bioquímica do Exercício.

INTRODUÇÃO

A apoptose, uma forma de morte celular altamente regulada, é caracterizada por eventos morfológicos, bioquímicos e moleculares específicos¹. É essencial para o desenvolvimento normal de organismos multicelulares² e está envolvida no turnover celular em tecidos adultos saudáveis³. A apoptose também desempenha um papel crítico na remoção de células indesejáveis e potencialmente perigosas, tais como as células tumorais⁴ e células infectadas por vírus⁵. Desordens como o câncer, AIDS, doença de Alzheimer e artrites reumatóides são provavelmente, pelo menos em parte, resultantes de uma regulação ineficiente da apoptose². Nos últimos anos, a apoptose tem despertado o interesse de muitos cientistas do exercício porque, juntamente com a morte celular por necrose, evidências indicam que a morte celular por apoptose também ocorre com o exercício.

Há diferenças específicas entre morte celular por necrose e por apoptose que podem ser observadas e mensuradas. Necrose ocorre quando a célula sofre injúria letal e é caracterizada por inchamento, ruptura da célula e inflamação. Esse tipo de injúria é tipicamente observado com exercício excêntrico e é caracterizado pelo atraso no início dos estímulos/respostas musculares³. Apoptose, no entanto, é um fenômeno normal, geneticamente controlado e caracterizado pelo encolhimento da célula, invaginação e ruptura da membrana e condensação da cromatina. Além disso, a ativação de endonucleases e das caspases resulta em irreversibilidade da fragmentação do DNA com conseqüente fragmentação da célula em corpos apoptóticos. Estes corpos apoptóticos são fagocitados, subseqüentemente, pelas células vizinhas ou por macrófagos^{6,7}. Um marcador freqüentemente utilizado para se determinar a apoptose é a fragmentação de DNA em partículas de oligonucleossomos de aproximadamente 180 pares de bases, as quais formam uma "escada" de DNA sob o gel de eletroforese. O entendimento das diferenças existentes entre apoptose e necrose pode gerar possíveis intervenções terapêuticas, com o intuito de reduzir a morte celular excessiva por apoptose.

Uma variedade de sinais internos e externos regulam a expressão de genes que controlam o início da apoptose^{2,8-10}. Internamente, genes expressam proteínas que iniciam a apoptose (ie., Bax, Faz, p53, etc.) e proteínas que inibem a mesma (Bcl-2, Bcl-XL), e o resultado para a célula (morte ou sobrevivência) depende da razão entre os genes expressados. Por exemplo, níveis elevados de Bcl-2 em relação à Bax promovem sobrevivência, enquanto que a razão inversa promove morte¹¹. Estes genes expressam suas proteínas específicas no núcleo (p53), mitocôndria (Bcl-2, Bcl-XL e Bax) e em outras organelas subcelulares.

O exercício extenuante intervém em vários fatores, os quais podem alterar a apoptose em vários tecidos. Atualmente há evidência de que a apoptose, induzida pelo exercício, ocorre em linfócitos e musculatura esquelética. Por exemplo, glicocorticóides, inibição do fator de crescimento, espécies reativas de oxigênio (EROs), aumento intracelular dos níveis de Ca²⁺ e fator

de necrose tumoral (TNF) são alguns sinais que podem induzir apoptose^{2,8,9}. Alguns desses fatores originam-se do ambiente extracelular (glicocorticóides, TNF) e interagem com proteínas intra ou extracelulares que podem disparar o sinal de morte celular. Aumentos na secreção de glicocorticóide, nas concentrações de cálcio intracelular e na produção de EROs têm sido observados durante exercício extenuante, mostrando assim, grande potencial para induzir apoptose^{3,12-14}.

Embora o mecanismo exato pelo qual a apoptose ocorre não esteja totalmente elucidado e que o mesmo pode diferir dependendo do tipo de célula ou estímulo, evidências sugerem que a mitocôndria desempenha um papel chave na regulação da apoptose em vertebrados (ver Figura 1). Aumento da produção de agentes oxidantes na mitocôndria de músculo esquelético, durante exercício agudo, tem sido observado e está intimamente relacionado com danos ao DNA e às proteínas^{16,14}. Quantidades significativas de DNA danificado poderiam alterar a expressão de proteínas anti- e pró-apoptóticas e iniciar o processo de apoptose. Além disso, outros fatores, tais como a produção de oxidantes e o decréscimo dos níveis de glutatona, podem estimular a mitocôndria a liberar proteínas ativadoras de caspase, tais como a citocromo-c e o fator de indução de apoptose (AIF). A liberação de citocromo-c pela mitocôndria para o citosol é um dos primeiros sinais da via de sinalização da apoptose. Citocromo-c citosólico ligar-se-á ao fator de ativação da apoptose protease-dependente (Apaf-1) e ao ATP. Esse complexo é capaz de ativar a caspase-9, a qual é responsável pelo início da cascata proteolítica de eventos, resultando assim em apoptose⁸.

Nós iremos revisar a fibra muscular esquelética, que parece ser susceptível à apoptose durante o exercício, e os mecanismos apoptóticos potencialmente envolvidos. Nós iremos também examinar se o exercício crônico (treinamento) pode prevenir a perda celular. Para além disso, nós iremos fornecer informações para futuras investigações para essa nova área pertencente à fisiologia do exercício, as quais podem resultar em consideráveis implicações sobre a saúde e doença. Por exemplo, descobrindo-se os mecanismos pelos quais a perda celular via apoptose, devido ao envelhecimento, ocorre, a mesma pode ser diminuída pelo treinamento físico e poderia ter implicações sobre as doenças caracterizadas pela atrofia, tanto do músculo cardíaco como da musculatura esquelética, nessa população.

Músculo esquelético e apoptose induzida pelo exercício

A atividade física prolongada pode causar danos ao músculo esquelético, com a atividade excêntrica (contrações seguidas de alongamento) sendo mais danosa em relação à atividade isométrica³. Anteriormente acreditava-se que o dano era devido, principalmente, aos processos inflamatórios e necróticos, mas evidências indicaram papel importante da apoptose em fibras musculares adultas durante e após exercício excêntrico^{10,18-20}.

Usando gel de eletroforese, observou-se

fragmentação do DNA em músculos de camundongos deficientes em distrofina (mdx) 48 horas após uma noite de corrida espontânea em roda de atividade^{19,20}. Além disso, ubiquitinação mionuclear (degradação proteica) aumentou tanto em camundongos corredores normais como em camundongos mdx, quando comparados aos animais sedentários. Ubiquitina, uma proteína de estresse elevadamente conservada, é encontrada em todas as células eucarióticas. Ela pode se ligar a várias proteínas celulares. Tal ocorrência significa, para a célula, que essas proteínas devem ser degradadas. Sandri et al.¹⁹ encontraram decréscimo nos níveis de Bcl-2 em camundongos mdx após o exercício. Baixos níveis dessa proteína mitocondrial anti-apoptótica podem, parcialmente, explicar a grande incidência de apoptose após o exercício agudo.

Apoptose também ocorre em músculos de camundongos normais, após exercício, como

evidenciada através, principalmente, de microscopia eletrônica para detectar características morfológicas de núcleos apoptóticos, TUNEL e eletroforese (gel) para detectar fragmentação do DNA^{10,18}. Western blotting de pró- e anti-proteínas apoptóticas mostrou níveis decrescidos de Bcl-2 em relação a Bax, imediatamente após o exercício, no entanto, a razão foi revertida após 96 horas do fim do exercício¹⁹. Essencialmente, isso pode promover morte celular imediatamente após o exercício, enquanto que a promoção da sobrevivência celular pode ocorrer 4 dias mais tarde.

Embora permaneça indefinido como e por que a apoptose é induzida na fibra muscular adulta após o exercício, há várias hipóteses plausíveis que requerem investigações futuras. Uma dessas hipóteses é que durante o exercício, com o metabolismo muscular aumentado em relação ao basal, há um aumento da produção das EROs. Quantidades significativas de

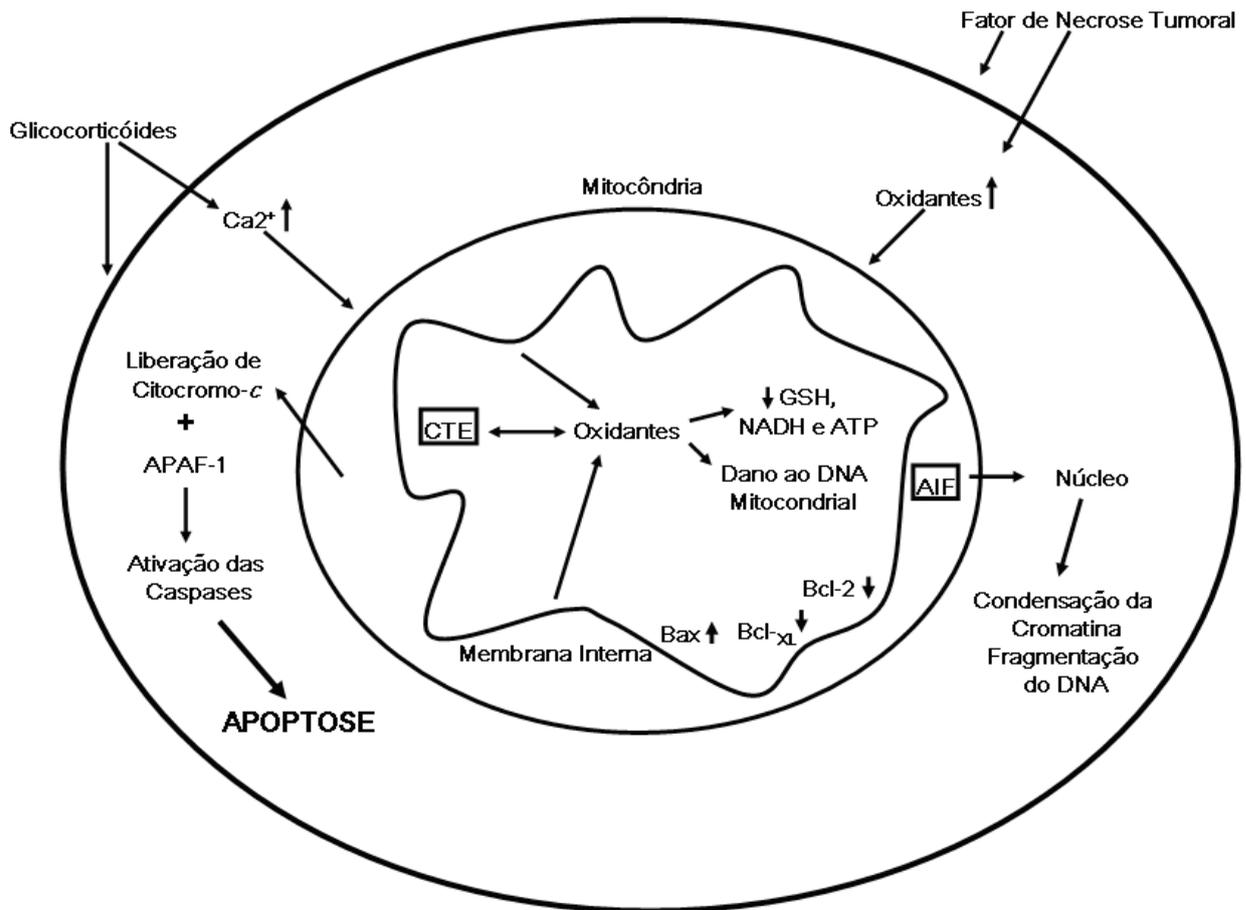


Figura 1. Apoptose e exercício: esquema simplificado sobre os possíveis sinais de apoptose ocorridos após o exercício. Exercício causa aumento na produção de agentes oxidantes através da cadeia de transporte de elétrons (CTE) ou através da elevação da concentração de Ca^{2+} . Agentes oxidantes, ou fatores ainda desconhecidos, poderiam ter impacto direto sobre os níveis de glutathione (GSH), ATP, NADH e sobre os danos oxidativos ao DNA. Outros fatores, tais como o fator de necrose tumoral e os glicocorticóides, podem ter ações similares ou operar por diferentes mecanismos que induzem à morte celular. Todos esses fatores podem afetar as proteínas mitocondriais, tais como Bcl-2, Bcl-_{xL} e Bax (proteínas de check point para a morte celular) e levar ao aumento da liberação de citocromo-c a partir da mitocôndria. A liberação de citocromo-c ou, outras vias de sinalização ainda desconhecidas, podem ativar as caspases, resultando em apoptose (morte celular programada). Outras proteínas liberadas a partir do espaço intermembrana da mitocôndria podem ser caspase-independente e translocarem-se para o núcleo, causando fragmentação do DNA em grande escala. Sinais e proteínas responsáveis pela apoptose podem variar entre os diferentes tipos de células e podem, também, originarem-se a partir do espaço extra celular e do núcleo (Adaptada de Phaneuf e Leeuwenburgh¹⁷).

agentes oxidantes podem produzir danos ao DNA e desse modo, diretamente, induzir apoptose. Fibras do tipo I, as quais são predominantemente oxidativas, podem ser oprimidas pela quantidade de EROs produzidas e podem não ser capazes de efetivamente neutralizá-las. Além disso, o estresse do exercício eleva os níveis de catecolaminas, as quais promovem a indução da apoptose. O aumento das EROs e dos glicocorticóides, como resultado do exercício, poderiam então sinalizar a célula para submeter-se à apoptose. Evidência adicional em favor desta hipótese é que o treinamento, o qual tem sido capaz de sobre-regular certas enzimas antioxidantes²¹⁻²³ atenua, parcialmente, a perda de mionúcleo da musculatura esquelética após suspensão dos membros traseiros de animais²⁴. Esse importante estudo realizado por Allen et al.²⁴ também relatou que o GH e o IGF-1, agindo isoladamente ou combinados com o treinamento físico, preveniram a perda de mionúcleos após suspensão dos membros traseiros. Devido ao fato de as fibras musculares serem multinucleadas, elas podem diferir em sua resposta apoptótica se comparadas com células mononucleadas.

Para além dessas informações, a inatividade da musculatura esquelética devido à insuficiência cardíaca crônica poderia influenciar, potencialmente, a apoptose. Nesse sentido, uma interessante pesquisa mostrou que a apoptose ocorre nos miócitos da musculatura esquelética em cerca de 50% dos pacientes acometidos por insuficiência cardíaca crônica, possivelmente devido à inatividade²⁵. De maneira importante e considerável, pacientes que apresentaram miócitos da musculatura esquelética positivos para apoptose exibiram, como consequência, baixos níveis de $VO_{2\text{máx}}$ e expressões de Bcl-2 diminuídas, quando comparados com biópsias de sujeitos saudáveis. Os mecanismos pelos quais a apoptose é induzida na musculatura esquelética, submetida ao exercício e/ou à inatividade, ainda não foram totalmente elucidados, e é importante notar que eles parecem atuar de maneira diferente para cada situação.

A possibilidade de que a produção mitocondrial de agentes oxidantes durante o exercício exerce um efeito direto sobre a apoptose ainda não foi, na sua totalidade, investigada. Parece ser muito plausível que distúrbios na homeostase mitocondrial, isto é, danos ao DNA, lesão na membrana mitocondrial interna e aumento na concentração de cálcio, poderiam, eventualmente, resultar na liberação de fatores pró-apoptóticos, tais como a citocromo-c, a partir do espaço intermembrana. Entretanto, um importante estudo mostrou que o citosol da musculatura esquelética humana não possui a capacidade de ativar caspases tipo II mediadas pela via da citocromo-c²⁶. Fator de ativação da apoptose protease-dependente (Apaf-1) também não foi detectado na musculatura esquelética de humanos nesse mesmo estudo. Essas informações sugerem que a apoptose da musculatura esquelética humana pode não operar via mecanismo mitocondrial. No entanto, nesse estudo²⁶, as biópsias da musculatura esquelética foram realizadas em seres humanos na

condição de repouso e não em indivíduos submetidos ao exercício físico agudo. Nesse sentido, o exercício poderia ativar uma variedade de proteínas necessárias para a completa ativação das caspases.

Cai et al.²⁷ observaram o efeito do exercício (esteira rolante) realizado em diferentes intensidades (leve, moderada e exaustiva), sob o ponto de vista das alterações relacionadas à apoptose, no músculo gastrocnêmio de ratos. Esses autores verificaram que a apoptose foi observada somente nos músculos dos animais submetidos às intensidades moderada e intensa, alcançando os níveis mais elevados, após a realização do exercício, apenas no grupo de animais que efetuou exercício intenso. O índice de apoptose, ainda nesse mesmo estudo, continuou se elevando até o 1º e 3º dia após o término do exercício no grupo moderado e exaustivo, respectivamente. Os autores desse estudo preconizam que o exercício pode evocar a apoptose e acelerar a depuração celular por esse mecanismo, e o desequilíbrio entre esses dois eventos durante o exercício pode contribuir para a injúria da musculatura esquelética.

Em outro estudo, Siu et al.²⁸ investigaram o efeito da atividade física moderada e regular sobre a extensão da apoptose em músculo sóleo de ratos submetidos ou não ao treinamento em esteira rolante, durante 8 semanas (5 dias/semana). Os autores desse estudo observaram, no músculo sóleo dos animais treinados em relação aos sedentários, os seguintes resultados: a) aumento da expressão de Bcl-2; b) diminuição da expressão de Apaf-1 e c) diminuição dos níveis de mRNA/Bax. Tais achados sugerem que o treinamento físico, realizado de maneira moderada, pode atenuar a extensão da apoptose na musculatura esquelética de ratos.

Em síntese, a apoptose tem sido observada na musculatura após o exercício, o mecanismo preciso pelo qual ela acontece ainda é desconhecido e ainda não está totalmente elucidada a idéia de que as fibras musculares são, com absoluta certeza, completamente perdidas através do processo apoptótico ou se são apenas temporariamente “marcadas” com as características desse fenômeno.

HSP70, apoptose e exercício

HSPs (proteínas de choque térmico) são um grupo de proteínas extremamente induzidas por uma variedade de estresses, incluindo hipertermia, distúrbios no pH e estresse oxidativo. Há grande evidência, mostrando que as HSPs desempenham um papel importante na manutenção da integridade física e funcional da célula e, portanto, na sobrevivência da mesma. Entre as diferentes classes de HSPs, a família da HSP70 constitui a mais conservada e extensivamente estudada classe de HSPs. Tem-se sugerido recentemente que a HSP70 é uma potente proteína anti-apoptótica²⁹. Há evidências suportando a hipótese de que a HSP70 inibe a apoptose através da modulação da via mediada pela mitocôndria^{16,30}. Li et al.¹⁶ reportaram que a HSP70 inibe a apoptose, suprimindo a formação de apoptossomos, tendo um

efeito inibidor sobre a liberação de citocromo-c e sobre a ativação da caspase-3. O efeito supressivo da HSP70 sobre a formação de apoptossomos reduz a ativação da caspase-9 bem como a segmentação de caspase-3, portanto, diminuindo a ocorrência de apoptose e, subsequente, a fragmentação nuclear. AIF, uma outra proteína (endonuclease) liberada pela mitocôndria, tem sido descrita, também, como uma das moléculas alvo envolvida na inibição da apoptose mediada pela HSP70^{31,32}. O efeito anti-apoptótico da HSP70 sobre AIF sugere que a HSP70 inibe a apoptose pela supressão das vias caspase-independente e –dependente.

Siu et al.²⁸ demonstraram que, após ratos serem submetidos ao treinamento físico moderado de longa duração, houve uma correlação positiva significativa existente entre as expressões de HSP70 e Bcl-2 e também entre os níveis transcripcionais dessas proteínas (mRNA) na musculatura esquelética dos animais. Esse mesmo estudo mostrou haver também correlação positiva significativa entre as expressões de Mn-SOD (enzima anti-oxidante), níveis transcripcionais de Bcl-2 e HSP70. Em outro estudo, o treinamento físico de 10 semanas demonstrou melhorar a capacidade anti-oxidante da musculatura esquelética de ratos, promovendo, assim, cardioproteção e redução de danos à musculatura esquelética^{33,34}. Embora o mecanismo molecular para a atenuação da apoptose induzida pelo exercício não esteja ainda totalmente elucidado, estes resultados estão de acordo com a hipótese de que a HSP70 e a Mn-SOD desempenham um papel importante no decréscimo da apoptose induzida pelo exercício em tecidos pós-mitóticos, tais como a musculatura esquelética.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A morte celular por apoptose induzida pelo exercício na musculatura esquelética exposta a específicos estresses (cálcio, glicocorticóides, radicais livres), pode ser um processo normal, utilizado para remover, parcialmente, as fibras danificadas. Exercício excessivo e/ou excêntrico pode causar danos mecânicos significativos, seguidos por processos inflamatórios, levando à necrose e à apoptose. A apoptose é um processo parcialmente reversível e, portanto, intervenções terapêuticas poderiam ser testadas para atenuar esse processo. Pesquisas são requeridas para investigar as alterações nas proteínas pró- e anti-apoptóticas durante o exercício de longa duração, nas suas diferentes intensidades e/ou cargas de trabalho. Alterações nessas proteínas de morte ou sobrevivência podem, possivelmente, explicar porque o treinamento físico previne, parcialmente, a perda de fibra e massa musculares que ocorre durante o processo de envelhecimento. Além disso, alguns pontos precisam ser esclarecidos, tais como: a) como exatamente as fibras musculares são perdidas durante o processo necrótico e apoptótico; b) quando exatamente o processo apoptótico torna-se reversível nesse tecido e c) qual a verdadeira relação

entre o fenômeno da apoptose e a HSP70. Estudos futuros são necessários para determinar quais sinais moleculares, precisamente, estão envolvidos com o fenômeno da apoptose na musculatura esquelética, durante o exercício a fim de desenvolver, com bases teórico-práticas sólidas, terapias para a proteção e restauração da força contrátil da fibra muscular nessas condições.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995; 267: 1445-1449.
2. Duke RC, Ojcius DM, Young JD. Cell suicide in health and disease. *Sci Am* 1996; 275:80-87.
3. Carraro U, Franceschi C. Apoptosis of skeletal and cardiac muscles and physical exercise. *Aging Clin Exp Res* 1997; 9:19-34.
4. Williams GT. Programmed cell death: apoptosis and oncogenesis. *Cell* 1991; 65:1097-1098.
5. Vaux DL, Haeccker G, Strasser A. An evolutionary perspective on apoptosis. *Cell* 1994; 76:777-779.
6. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972; 26:239-257.
7. Susin SA, Zamzami N, Kroemer G. Mitochondria as regulators of apoptosis: doubt no more. *Biochem Biophys Acta* 1998; 1366:151-165.
8. Green DR, Reed JC. Mitochondrial and apoptosis. *Science* 1998; 281:1309-1312.
9. Mignotte B, Vayssiere JL. Mitochondria and apoptosis. *Eur J Biochem* 1998; 252:1-15.
10. Podhorska-Okolow M, Sandri M, Zampieri S, Brun B, Rossini K, Carraro U. Apoptosis of myofibers and satellite cells: exercise-induced damage in skeletal muscle of the mouse. *Neuropath Appl Neurobiol* 1998; 24:518-531.
11. Oltvai ZN, Milliman CL, Korsmeyer SJ. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993; 74:609-619.
12. Bejma J, Jr LL. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1999; 87:465-470.
13. Davies KJA, Quintanilha AT, Brooks GA, Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 107:1198-1205.
14. Leeuwenburgh C, Hansen PA, Holloszy JO, Heinecke JW. Hydroxyl radical generation during exercise increases mitochondrial protein oxidation and levels of urinary dityrosine. *Free Rad Biol Med* 1999; 27:186-192.
15. Alessio HM. Exercise-induced oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25:218-224.
16. Li C, Lee JS, Ko YG, Kim JI, Seo JS. Heat shock protein 70 inhibits apoptosis downstream of cytochrome c release and upstream of caspase-3 activation. *J Biol Chem* 2000; 275:25665-25671.
17. Phaneuf S, Leeuwenburgh C. Apoptosis and exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 24:393-396.
18. Podhorska-Okolow M, Krajewska B, Carraro U, Zabel M. Apoptosis in mouse skeletal muscle after physical exercise. *Folia Histochem Cytobiol* 1999; 37:127-128.
19. Sandri M, Podhorska-Okolow M, Geromel V. Exercise induces myonuclear ubiquitination and apoptosis in dystrophin-deficient muscle of mice. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:45-57.

20. Sandri M, Carraro M, Podhorska-Okolow M. Apoptosis, DNA damage and ubiquitin expression in normal and mdx muscle fibers after exercise. *FEBS Lett* 1995; 373:291-295.
21. Leeuwenburgh C, Hollander J, Fiebig R, Leichtweis S, Griffith M, Jr LL. Adaptations of glutathione antioxidant system to endurance training are tissue and muscle fiber specific. *Am J Physiol* 1997; 272:363-369.
22. Powers SK, Criswell D, Lawler J. Rigorous exercise training increases superoxide dismutase activity in ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1993; 265:H2094-H2098.
23. Sen CK, Marin E, Kretzschmar M, Hanninen O. Skeletal muscle and liver glutathione homeostasis in response to training, exercise, and immobilization. *J Appl Physiol* 1992; 73:1265-1272.
24. Allen DL, Kinderman JK, Roy RR. Apoptosis: a mechanism contributing to remodeling of skeletal muscle in response to hindlimb unweighting. *Am J Physiol* 1997; 273:C579-C587.
25. Adams V, Jang H, Yu J. Apoptosis in skeletal myocytes of patients with chronic heart failure is associated with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:959-965.
26. Burgess DH, Svensson M, Dandrea T. Human skeletal muscle cytosols are refractory to cytochrome c-dependent activation of type-II caspases and lack APAF-1. *Cell Death Differ* 1999; 6:256-261.
27. Cai BT, Yu B, Zhao JP, Zhang X. Exercises at different intensities and sequential changes of rat skeletal muscle cell apoptosis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2006; 26(7):1017-1029.
28. Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, Alway SE. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *FASEB J* 2004; 7:1-25.
29. Garrido C, Gurbuxani S, Ravagnan L, Kroemer G. Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 286:433-442.
30. Saleh A, Srinivasula SM, Balkir L, Robbins PD, Alnemri ES. Negative regulation of the Apaf-1 apoptosome by Hsp70. *Nat Cell Biol* 2000; 2:476-483.
31. Ravagnan L, Gurbuxani S, Susin SA, Maise C, Daugas E, Zamzami N et al. Heat shock protein 70 antagonizes apoptosis-inducing factor. *Nat Cell Biol* 2001; 3:839-843.
32. Susin SA, Lorenzo HK, Zamzami N, Marzo I, Snow BE, Brothers GM et al. Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature* 1999; 397:441-446.
33. Powers SK, Ji LL, Leeuwenburgh C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31:987-997.
34. Powers SK, Lennon SL, Quindry J, Mehta JL. Exercise and cardioprotection. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17:495-502.

Agradecimentos

Os autores fazem um agradecimento especial à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro ao presente trabalho (Processo número: PDEE/388706-5).

Endereço para Correspondência

Professor Mestre Fabrício Azevedo Voltarelli
Universidade Estadual Paulista – Unesp Campus Rio Claro
Laboratório de Biodinâmica – Departamento de Educação Física
Avenida 24-A, 1515 – Bairro: Bela Vista
Rio Claro – SP – CEP: 13.506-900
e-mail: faunesp8@yahoo.com.br

Recebido em 16/05/07
Revisado em 14/06/07
Aprovado em 01/07/07