

Mecanismos envolvidos na etiologia da dor muscular tardia

Mechanisms involved in delayed onset muscle soreness etiology

Valmor Tricoli

Resumo

[1] Tricoli, W., Mecanismos envolvidos na etiologia da dor muscular tardia. Rev. Bras. Ciên. e Mov. 9 (2): 39-44, 2001. A dor muscular tardia é caracterizada pela sensação de desconforto e dor na musculatura esquelética, que ocorre algumas horas após a prática de uma atividade física, à qual não estamos acostumados. A dor não se manifesta até aproximadamente oito horas após o exercício, aumentando intensidade nas primeiras 24 horas e alcança o máximo de intensidade entre 24 e 72 horas. Após esse período, há um declínio progressivo na dor, de modo que, cinco a sete dias após a carga de exercício, ela desaparece completamente. Apesar da grande quantidade de pesquisas científicas, ainda estão indefinidos quais são os mecanismos responsáveis pelo surgimento da dor muscular tardia. As primeiras teorias propuseram dano físico causado pelo aumento da tensão no aparelho contrátil, acúmulo de produtos metabólicos, dano estrutural aos tecidos, causado pelo aumento da temperatura muscular e controle neuromuscular alterado como os possíveis fatores envolvidos na etiologia da dor muscular tardia. Esta revisão discute a hipótese de que os danos causados à estrutura muscular, devidos à prática de contrações musculares de alta intensidade, desencadeiam uma resposta inflamatória a qual é a principal responsável pela dor tardia no grupo muscular exercitado.

Palavras-chave: dor muscular, inflamação, contração excêntrica.

Abstract

[2] Tricoli, W., Mechanisms involved in delayed onset muscle soreness etiology. Rev. Bras. Ciên. e Mov. 9 (2): 39-44, 2001.

Delayed onset muscle soreness (DOMS) is the sensation of discomfort and pain in the skeletal muscles that occurs following unaccustomed muscular activity. The soreness normally is not noted until about eight hours after exercise, it increases in intensity in the first 24 hours, reaches maximum intensity from 24-72 hours and then declines so that after five to seven days it subsides. Despite the large quantity of research, it is still not certain which mechanisms are responsible for the DOMS phenomenon. Early theories proposed physical damage caused by increased tension in the contractile apparatus, accumulation of toxic waste products by increased metabolism, structural injury to the tissues caused by increased muscle temperature, and altered neural control as possible factors involved in the etiology of DOMS. This review will discuss the hypothesis that muscle structure damage caused by high tension eccentric contractions triggers an inflammatory response which is ultimately responsible for the DOMS in the exercised muscle group.

Keywords: muscle soreness, inflammation, eccentric contraction.

Departamento de Esporte
Escola de Educação Física e Esporte
Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência:
Avenida Professor Mello Moraes, 65
Butantã
São Paulo – SP
CEP:05508-900

Introdução

Todos os praticantes de atividade física e esporte e, até mesmo, indivíduos sedentários, já experimentaram alguma vez na vida um episódio de dor muscular tardia, principalmente após a execução de um padrão de movimento diferente daquele ao qual estão acostumados. A dor muscular tardia é caracterizada pela sensação de desconforto e/ou dor na musculatura esquelética que ocorre algumas horas após a prática da atividade física. A dor não se manifesta até, aproximadamente, oito horas após o exercício, aumentando progressivamente de intensidade nas primeiras 24 horas e alcançando o máximo de intensidade entre 24 e 72 horas. Após esse período, há um declínio progressivo na dor, de modo que cinco a sete dias após a carga de exercício ela desaparece completamente (2, 15, 30, 37). É muito interessante, também, observar que a dor muscular praticamente desaparece após alguns minutos de atividade física; contudo, ela retorna quando a atividade cessa.

Os grupos musculares afetados são freqüentemente descritos como rígidos e sensíveis ao toque, com uma reduzida capacidade de gerar força (4, 6, 8, 16, 31, 34, 35, 40, 42) e com amplitude de movimento também diminuída (11, 12, 13, 14, 28). Tem sido sugerido, por alguns autores (2, 12), que o reduzido nível de performance física pode ser consequência da relutância do indivíduo em contrair os seus músculos, devido à sensação dolorosa ou da real redução na capacidade de produção de força pela musculatura afetada.

Apesar da grande quantidade de pesquisas científicas, ainda estão indefinidos quais são os mecanismos responsáveis pelo surgimento da dor muscular tardia (3, 32, 37, 39). As primeiras teorias propuseram dano físico causado pelo aumento da tensão no aparelho contrátil (estresse mecânico), acúmulo de produtos metabólicos tóxicos, devido ao elevado metabolismo (estresse metabólico), dano estrutural aos tecidos, causado pelo aumento da temperatura muscular e controle neuromuscular alterado, produzindo espasmos (que, por sua vez, causariam a dor) como os possíveis fatores envolvidos na etiologia da dor muscular tardia (2, 10).

A intensidade da atividade física parece ser mais importante que sua duração; contudo, a dor muscular pode ocorrer em indivíduos que momentaneamente aumentam a magnitude e/ou a intensidade da atividade física (1). Está também bem estabelecido que a contração excêntrica é o padrão de ação muscular que provoca maior dano à estrutura muscular esquelética, tanto em seres humanos (4, 6, 7, 35, 42) como em animais (25, 29, 36). Em decorrência disso, a intensidade da dor muscular proveniente de contrações excêntricas também é maior. Durante as contrações excêntricas, a quantidade de força desenvolvida é, aproximadamente, duas vezes superior à força desenvolvida durante contrações isométricas; no entanto, o número total de pontes cruzadas ativas é somente 10% maior (19), resultando numa tensão elevada na estrutura muscular e num exercício de alta intensidade. Sabe-se, também, que durante as contrações excêntricas um número reduzido de unidades motoras é recrutado, quando comparado às contrações

concêntricas, o que implica um estresse mecânico elevado na fibra muscular, uma vez que a tensão por área de secção transversa ativa é maior. Acredita-se, assim, que a tensão mecânica imposta ao músculo esquelético, durante uma ação excêntrica, mais do que os fatores metabólicos, é a responsável pelo dano à célula muscular (42). Esse dano pode ocorrer nos mais diversos componentes celulares como o sarcolema, os túbulos transversos (túbulos T), as miofibrilas ou a estrutura citoesquelética (13). Como o dano à fibra muscular resulta na sensação dolorosa ou porque a dor muscular é tardia, ainda não está completamente esclarecido.

Esta revisão assumirá a hipótese de que os danos causados à estrutura muscular, devido à prática de contrações musculares de alta intensidade (estresse mecânico), desencadeiam uma resposta inflamatória a qual é a principal responsável pela dor tardia no grupo muscular exercitado.

Danos na estrutura muscular e o modelo de dor muscular tardia

Um modelo interessante, para explicar o fenômeno da dor muscular tardia, foi proposto por Armstrong (1984) e reafirmado por Armstrong, Warren & Warren (1991). O modelo está baseado no relacionamento entre a alta tensão exercida no músculo e o dano estrutural, decorrente dessa ação. Forças mecânicas elevadas, particularmente durante contrações excêntricas, causam distúrbios nas proteínas estruturais encontradas na célula muscular e no tecido conectivo. Associado a estes fatores, os danos estruturais no sarcolema são acompanhados por um influxo de íons cálcio do interstício para o interior da fibra muscular, resultando em níveis elevados de cálcio intracelular. No meio intracelular, o excesso de cálcio faz com que a mitocôndria acumule esse íon o qual inibe a respiração celular e a produção de energia, comprometendo a capacidade da célula de ativamente eliminar o cálcio de seu interior. A sobrecarga de cálcio, então, precipita uma fase autogênica onde um aumento na ação de proteases e fosfolipases resulta na degradação das miofibrilas e da membrana celular. A progressiva deterioração do sarcolema, no período pós-exercício, seria acompanhada pela difusão dos componentes intracelulares para o interstício e para o plasma, onde eles atrairiam monócitos que se converteriam em macrófagos nas áreas da lesão. Um acúmulo adicional de histaminas e quininas no interstício, como resultado da fagocitose e da necrose celular, bem como uma pressão tecidual elevada, decorrente do edema no local, poderiam, então, ativar os receptores de dor e resultar na sensação de dor e desconforto, causada pelo fenômeno da dor muscular tardia.

Similar seqüência de eventos foi também proposta por Smith (1991). Após o dano no tecido conectivo e/ou na estrutura contrátil, neutrófilos migrariam para o lugar da lesão onde eles iniciariam a luta contra o tecido danificado. Entre 6 e 12 horas, monócitos se acumulariam na região, com o pico de concentração ao redor de 48 horas após o exercício. Os monócitos seriam, então, convertidos em

macrófagos os quais, por sua vez, sintetizariam grandes quantidades de prostaglandinas (PGE_2). As prostaglandinas aumentariam a sensibilidade dos receptores de dor tipo III e tipo IV. Desta forma, qualquer movimento ou palpação externa poderia intensificar os pequenos aumentos em pressão intramuscular (devido ao inchaço), proporcionando um estímulo mecânico para a hipersensibilidade dos receptores de dor. Portanto, a lenta liberação de prostaglandinas, associada ao processo de dano muscular, poderia explicar a dolorosa sensação relacionada à dor muscular tardia.

Acredita-se que as junções músculo-tendíneas são os principais locais de sensação de dor (5, 32), porque elas são os pontos mais fracos da estrutura muscular (32) e, portanto, mais suscetíveis ao dano por estresse mecânico.

Evidências que suportam a hipótese:

Danos estruturais

Danos à fibra muscular são normalmente atribuídos à desorganização na estrutura das miofibrilas (rutura, alargamento ou prolongamento da linha Z) (20, 21, 23, 33); contudo, acredita-se que alguns filamentos intermediários, como desmina, são também suscetíveis à lesão (21). O surgimento de proteínas intramusculares na corrente sanguínea tem, há muito tempo, sido considerado um indicativo de dano às fibras musculares, particularmente ao sarcolema, uma vez que essas proteínas normalmente não são capazes de atravessar a barreira da membrana sarcoplasmática. Medidas das concentrações sanguíneas de creatina cinase (CK), mioglobina (Mb) e lactato desidrogenase (LDH) são comumente citadas na literatura especializada. Entre estas substâncias, a CK é considerada o melhor indicador de rutura na estrutura da célula muscular, uma vez que este composto é localizado, quase que exclusivamente, no tecido muscular esquelético e cardíaco (4, 8, 34, 35).

Interessados em avaliar os efeitos do treinamento excêntrico no surgimento de indicadores de dano muscular em humanos, Balnave e Thompson (1993) induziram dor muscular tardia no quadríceps femoral de nove sujeitos, através de um programa de caminhada em declive (40 minutos, 6,4 km/h, 25% inclinação). A concentração sanguínea de CK atingiu o pico, 24 horas após o exercício, e os níveis de Mb estavam elevados, 4 horas após o exercício. Diferenças no tamanho dessas proteínas (tamanho da Mb < tamanho da CK), associadas à degradação progressiva da membrana plasmática da fibra muscular, foram especuladas como possíveis explicações para a diferença na taxa de aparecimento dessas duas substâncias no sangue. Tanto CK como Mb foram considerados pelos autores uma boa representação do exacerbado dano na estrutura muscular.

Perseguindo objetivos similares, Croisier et al. (1996) utilizaram um protocolo composto de 40 contrações excêntricas/concêntricas máximas para os grupos musculares flexores e extensores do joelho. Todas as sessões de treinamento foram executadas num dinamômetro isocinético. Os sujeitos apresentaram níveis elevados de CK e Mb, 24-48 horas após a carga de exercício. A elevação da concentração destas substâncias no sangue foi observada, con-

comitantemente, com a presença de dor muscular severa no quadríceps femoral e, especialmente, no grupo muscular dos posteriores da coxa.

Da mesma forma, Brown et al. (1995) também conduziram um estudo, utilizando um protocolo consistindo de contrações excêntricas para o grupo muscular dos extensores do joelho. Vinte e quatro sujeitos foram divididos em três grupos os quais executaram 10, 30 e 50 repetições máximas. Eles encontraram que níveis altos de CK no sangue, 24, 48, e 72 horas após o exercício, foram paralelos à dor muscular severa no quadríceps dos sujeitos. Os decréscimos em performance (força isométrica máxima) e a concentração sanguínea de CK foram proporcionais ao número de repetições executadas por cada grupo. Em ambos os estudos, níveis elevados de CK e Mb no sangue foram interpretados como indicativos de danos na estrutura celular do músculo esquelético.

Smith et al. (1994) submeteram 26 voluntários do sexo masculino, divididos em dois grupos, a um protocolo composto de três séries de 12 repetições da parte excêntrica do exercício supino, a 80% RM. Os pesquisadores observaram que o pico de dor muscular ocorreu 48 horas após o exercício e coincidiu com um significativo aumento nos níveis sanguíneos de CK. Um dos grupos repetiu a carga de exercício, nesse mesmo período, e não foram verificadas alterações na intensidade da dor muscular, levando os autores a concluir que carga semelhante de exercícios excêntricos, executados 48 horas após a primeira sessão, não aumenta ou prolonga a sensação de dor muscular.

Evidência de dano mecânico no tecido conectivo do músculo esquelético de sujeitos humanos foi proporcionado por Brown et al. (1996) e Brown et al. (1997). Elevadas concentrações urinárias de hidroxilisina (HL) e hidroxiprolina (HP) foram encontradas, após a execução de um protocolo de 50 contrações excêntricas máximas com os músculos extensores do joelho. Tanto HL quanto HP são constituintes da estrutura colágena; portanto, essa resposta fisiológica foi assumida pelos autores como um marcador indireto da quebra do tecido conectivo, uma vez que o colágeno é um componente presente na sua constituição. Não foi possível, porém, identificar a localização exata da provável quebra no tecido conectivo. Apesar disso, se realmente houve dano no tecido conectivo, o endomísio é, talvez, o candidato favorito, uma vez que ele envolve cada miofibrila e pode interconectá-la com miofibrilas adjacentes (41). Portanto, contrações musculares de alta intensidade colocariam cada miofibrila em situação de elevado estresse mecânico e, conseqüentemente, aumentariam as possibilidades de danos à membrana que envolve a fibra muscular. Por outro lado, Horswill et al. (1988) não foram capazes de detectar aumentos significantes nos níveis de HP em sujeitos humanos, apesar da presença de dor muscular. Os autores sugeriram que uma acomodação das vias metabólicas com maior catabolismo de HP dentro do corpo pode ter influenciado os resultados, uma vez que a dor muscular foi assumida como uma indicação de danos ao tecido muscular, após uma sessão intensa de treinamento de força. Deve ser mencionado que este estudo utilizou um protocolo de treinamento de força em circuito, constituído de nove exercícios, sem a predominância de contrações excêntricas.

Inflamação

Inflamação é a resposta dos tecidos corporais à infecção ou à lesão. A inflamação é caracterizada pela movimentação de fluidos, de proteínas plasmáticas e de leucócitos, em direção ao tecido afetado (30). A presença de muitas respostas semelhantes ao processo inflamatório (inchaço local, elevação na contagem de glóbulos brancos e acúmulo de monócitos e linfócitos) levou Smith (1991) a sugerir que uma resposta inflamatória aguda era a explicação para a sensação de dor muscular, 24-48 horas após o exercício. No tecido danificado, os monócitos se tornam macrófagos e são responsáveis pela remoção de tecido necrótico. Os macrófagos liberam prostaglandinas (PGE_2) que, por sua vez, sensibilizam os receptores locais de dor, intensificando a estimulação dolorosa. O tempo necessário para que todos esses eventos ocorram, explicaria a demora entre o dano na estrutura do tecido muscular e a percepção da dor.

Alguns investigadores foram capazes de demonstrar elevada concentração de glóbulos brancos no sangue (24) ou nos tecidos corporais (31) de sujeitos humanos, 24 horas após um protocolo fatigante, envolvendo contrações excêntricas. No estudo de MacIntyre et al. (1996), dez sujeitos do sexo feminino executaram 300 (30 x 10 repetições) contrações excêntricas máximas no dinamômetro isocinético, envolvendo o quadríceps femoral. A percepção de dor aumentou progressivamente e atingiu o pico, 24 horas após o exercício. Um acúmulo significativo de glóbulos brancos foi encontrado no grupo muscular exercitado, nas primeiras 24 horas pós-exercício, sugerindo que um processo inflamatório agudo estava ocorrendo, em decorrência da lesão muscular induzida pelo exercício. Em adição a esses achados, Gleeson et al. (1995) mediram a concentração sanguínea de glóbulos brancos, 40 minutos após um protocolo de "step-test" com oito sujeitos humanos. A dor muscular máxima foi detectada 48 horas após a carga de exercício, e um significativo aumento na concentração sanguínea de glóbulos brancos ocorreu quatro horas após o término da atividade. Em ambos os estudos, altos níveis de glóbulos brancos no sangue e nos tecidos corporais foram interpretados como uma indicação de dano na estrutura muscular e do desencadeamento de um processo inflamatório agudo.

Por outro lado, Croisier et al. (1996) não puderam identificar uma elevação significativa na concentração de prostaglandinas PGE_2 (substância relacionada a processos inflamatórios) em sujeitos do sexo masculino, apesar da presença de dano estrutural na musculatura e dor severa (24-48 horas após a carga de exercício), causados por contrações excêntricas intensas. Portanto, os resultados obtidos por estes autores proporcionam uma indicação de que, provavelmente, um processo inflamatório não estava envolvido na geração da dor muscular tardia.

Sensação de dor

Receptores de dor são terminações nervosas livres que são excitadas por estímulos mecânicos, químicos e tér-

micos (10, 32). No tecido muscular, diversas substâncias bioquímicas, liberadas pelas células danificadas, podem ativar receptores químicos e causar dor. A sensação dolorosa é transmitida ao cérebro por fibras nervosas aferentes do tipo III e do tipo IV. As fibras do tipo III identificam primariamente estímulos mecânicos, e elas estão localizadas na junção do músculo com o tendão e na superfície muscular. As fibras do tipo IV, por sua vez, são encontradas predominantemente no tecido conectivo e nas proximidades dos vasos sanguíneos, e elas são responsáveis pela transmissão da dor causada por agentes químicos (32).

O espasmo muscular é uma resposta motora involuntária que pode estimular os receptores de dor constantemente e causar isquemia local; portanto, o espasmo tem sido associado a uma possível causa da dor muscular tardia; contudo, Bobbert, Hollander e Huijing (1986) não detectaram aumentos no sinal eletromiográfico (EMG) de repouso, apesar da dor muscular localizada. A presença de alterações na atividade eletromiográfica em repouso representaria a ocorrência de espasmos na musculatura que foi exercitada. Eles testaram 11 sujeitos, 24, 48 e 72 horas após um protocolo de exercícios, envolvendo flexão plantar e flexão dorsal. Os resultados indicaram que não houve dor muscular induzida por espasmos, uma vez que o EMG não se alterou entre as condições de pré- e pós-exercício. Foi sugerido que a formação de edema, mais do que a ocorrência de espasmos, foi responsável pelo aumento no volume da perna pós-exercício e na percepção de dor. Conclusões similares foram obtidas por Friden, Sfakianos e Hargens (1986). Estes investigadores observaram uma pressão elevada causada por acúmulo de fluido intramuscular, o qual foi acompanhado por severa dor muscular após uma carga de exercícios excêntricos, executados com os membros inferiores.

Conclusões

Está claro que tipos específicos de atividades físicas, principalmente aquelas com um maior componente excêntrico, podem causar danos às fibras musculares; contudo, porque o dano estrutural resulta em dor ou porque a dor é de efeito tardio, ainda não está completamente esclarecido. O dano por si só pode nem sempre resultar em dor, uma vez que numerosas condições de miopatia, nas quais danos musculares são evidentes, não apresentam sinais de dor. Parece que a taxa ou a velocidade de desenvolvimento do dano estrutural à fibra muscular é um importante fator que afeta a sensação de dor (10).

O modelo elaborado por Armstrong (1984) e Armstrong, Warren e Warren (1991) proporciona uma explicação razoável da sequência de eventos responsáveis pela dor muscular tardia. A degradação miofibrilar e os mecanismos autogênicos, desencadeados pela elevada concentração intracelular de íons cálcio, foram, também, confirmados por Byrd (1992). Este explicou que a disfunção do retículo sarcoplasmático, mais que o rompimento do sarcolema, pode contribuir para o aumento na concentração de cálcio intracelular, uma vez que o dano à fibra muscular é focal e não limitado às áreas adjacentes ao sarcolema. Novamente, parece que o dano à célula muscular, por si só,

não provoca a sensação dolorosa. Se fosse assim, a lesão causada no tecido do grupo muscular exercitado seria imediatamente seguida pela percepção de dor (5).

Outros fatores, tais como elevada pressão intramuscular (22), estresse oxidativo e danos causados por radicais livres (9, 18, 27) e espasmos musculares (15) ainda necessitam de serem mais investigados como possíveis eventos associados aos danos à fibra muscular e à etiologia da dor muscular tardia.

Deve ser enfatizado que o treinamento físico periódico e altamente específico, não somente para o grupo muscular envolvido no exercício, mas também para o tipo de contração e padrão de movimentos executados, provavelmente irão aumentar a resistência da fibra muscular ao dano estrutural (35, 38). Um aumento na quantidade de tecido conectivo, observado após um período de treinamento físico, irá também aumentar a resistência muscular e minimizar as possibilidades de danos à estrutura miofibrilar e, conseqüentemente, diminuir a ocorrência da dor muscular tardia.

Referências bibliográficas

1. Appel,H.J., Soares,J.M.C. e Duarte,J.A.R. Exercise, muscle damage and fatigue. *Sports Medicine*. 1992; 13: 108-115.
2. Armstrong,R.B. Mechanisms of exercise-induced delayed onset muscular soreness: a brief review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1984; 16: 529-538.
3. Armstrong,R.B., Warren,G.L. e Warren,J.A. Mechanisms of exercise-induced muscle fibre injury. *Sports Medicine*. 1991; 12: 184-207.
4. Balnave,C.D. e Thompson,M.W. Effect of training on eccentric exercise-induced muscle damage. *Journal of Applied Physiology*. 1993; 75: 1545-1551.
5. Bobbert,M.F., Hollander,A.P. e Huijing,P.A. Factors in delayed onset muscular soreness of man. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1986; 18: 75-81.
6. Brown,S.J. et al. The role of eccentric exercise duration in experimental skeletal muscle damage in man. *Journal of Physiology*. 1995; 489: 148P.
7. Brown,S.J. et al. Effect of eccentric exercise on human skeletal muscle damage and indices of collagen breakdown. *Journal of Physiology*. 1996; 495: 141P.
8. Brown,S.J. et al. Indices of skeletal muscle damage and connective tissue breakdown following eccentric muscle contractions. *European Journal of Applied Physiology*. 1997; 75: 369-374.
9. Byrd,S.K. Alterations in the sarcoplasmic reticulum: possible link to exercise-induced muscle damage. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1992; 24: 531-536.
10. Byrnes,W.C. e Clarkson, P.M. Delayed onset muscle soreness and training. *Clinics in Sports Medicine*. 1986; 5: 605-614.
11. Clarkson,P.M. Exercise-induced muscle damage: animal and human models. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1992; 24: 510-511.
12. Clarkson,P.M., Nosaka,K., e Braun,B. Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1992; 24: 512-520.
13. Clarkson,P.M. e Newham,D.J. Association between muscle soreness, damage, and fatigue. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology - Fatigue*. 384. Ed. Gandevia, S.C. et al. 457-469, 1995.
14. Cleak,M.J. e Eston,R.G. Muscle soreness, swelling, stiffness and strength loss after intense eccentric exercise. *British Journal of Sports Medicine*. 1992; 26: 267-272.
15. Cleak,M.J. e Eston,R.G. Delayed onset muscle soreness: mechanisms and management. *Journal of Sports Sciences*. 1992; 10: 35-341.
16. Croisier,J.L. et al. Myocellular enzyme leakage, polymorphonuclear neutrophil activation and delayed onset muscle soreness induced by isokinetic eccentric exercise. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 1996: 332-329.
17. Davies,K.J.A. et al. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1982; 107: 1198-1205.
18. Duarte,J.A.R. et al. Endothelium-derived oxidative stress may contribute to exercise-induced muscle damage. *International Journal of Sports Medicine*. 1992; 14: 440-443.
19. Faulkner,J.A., Brooks,S.V., e Opiteck,J.A. Injury to skeletal muscle fibers during contractions: conditions of occurrence and prevention. *Physical Therapy*. 1993; 73: 911-921.
20. Friden,J. Muscle soreness after exercise: implications of morphological changes. *International Journal of Sports Medicine*. 1984; 5: 57-66.
21. Friden,J., Kjorell,U., e Thornell,L.E. Delayed muscle soreness and cytoskeletal alterations: an immunocytological study in man. *International Journal of Sports Medicine*. 1984; 5: 15-18.
22. Friden,J., Sfakianos,P.N., e Hargens,A.R. Muscle soreness and intramuscular fluid pressure: comparison between eccentric and concentric load. *Journal of Applied Physiology*. 1986; 61: 2175-2179.
23. Friden,J. e Lieber,R.L. Structural and mechanical basis of exercise-induced muscle injury. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1992; 24: 521-530.
24. Gleeson,M. et al. Haematological and acute-phase responses associated with delayed-onset muscle soreness in humans. *European Journal of Applied Physiology*. 1995; 71: 137-142.
25. Hesselink,M.K.C. et al. Structural muscle damage and muscle strength after incremental number of isometric and forced lengthening contractions. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. 1996; 17: 335-341.

26. Horswill, C.A. et al. Excretion of 3-methylhistidine and hydroxyproline following acute weight-training exercise. *International Journal of Sports Medicine*. 1988; 9: 245-248.
27. Jackson, M.J. e O'Farrell, S. Free radicals and muscle damage. *British Medical Bulletin*. 1993; 49: 630-641.
28. Kuipers, H. Exercise-induced muscle damage. *International Journal of Sports Medicine*. 1994; 15: 132-135.
29. Komulainen, J., Takala, T.E.S. e Vihko, V. Does increased serum creatine kinase activity reflect exercise-induced muscle damage in rats? *International Journal of Sports Medicine*. 1995; 16: 150-154.
30. MacIntyre, D.L., Reid, W.D. e McKenzie, D.C. Delayed muscle soreness - the inflammatory response to muscle injury and its clinical implications. *Sports Medicine*. 1995; 20: 24-40.
31. MacIntyre, D.I. et al. Presence of WBC, decreased strength, and delayed soreness in muscle after eccentric exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1996; 80: 1006-1013.
32. Miles, M.P. e Clarkson, P.M. Exercise-induced muscle pain, soreness, and cramps. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 1994; 34: 203-216.
33. Newham, D.J. et al. Ultrastructural changes after concentric and eccentric contractions of human muscle. *Journal of Neural Sciences*. 1983; 61: 109-122.
34. Nosaka, K. e Clarkson, P.M. Effect of eccentric exercise on plasma enzyme activities previously elevated by eccentric exercise. *European Journal of Applied Physiology*. 1994; 69: 492-497.
35. Nosaka, K. e Clarkson, P.M. Muscle damage following repeated bouts of high force eccentric exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1995; 27: 1263-1269.
36. Ogilvie, R.W. et al. Lesions in the rat soleus muscle following eccentrically biased exercise. *The American Journal of Anatomy*. 1988; 182: 335-346.
37. Pyne, D.B. Exercise-induced muscle damage and inflammation: a review. *Australian Journal of Science and Medicine in Sport*. 1994; 26: 49-58.
38. Schwane, J.A., Williams, J.S. e Sloan, J.H. Effects of training on delayed muscle soreness and serum creatine kinase activity after running. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1987; 19: 584-590.
39. Smith, L.L. Acute inflammation: the underlying mechanism in delayed onset muscle soreness? *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1991; 23: 542-551.
40. Smith, L.L. et al. The impact of repeated bout of eccentric exercise on muscular strength, muscle soreness and creatine kinase. *British Journal of Sports Medicine*. 1994; 28: 267-271.
41. Stauber, W.T. Eccentric action of muscles: physiology, injury, and adaptation. *Exercise and Sports Sciences Reviews*. 1989; 17: 157-185.
42. Teague, B.N. e Schwane, J.A. Effect of intermittent eccentric contractions on symptoms of muscle microinjury. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1995; 27: 1378-1384.