

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso

**MARCADORES BIOQUÍMICOS NA AVALIAÇÃO DE LESÃO
MUSCULAR ASSOCIADA AO TREINAMENTO FÍSICO**

Leon de Moraes Lisbôa

Porto Alegre, Novembro de 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Faculdade de Farmácia
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**MARCADORES BIOQUÍMICOS NA AVALIAÇÃO DE LESÃO
MUSCULAR ASSOCIADA AO TREINAMENTO FÍSICO**

Leon de Moraes Lisbôa
Trabalho de Conclusão
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

Prof. Dr. Luiz Valmor Portela
Orientador

Porto Alegre, Novembro de 2010

“Lembrança de um tempo que adoça a alma
E amarga a saudade, teimando em marcar
O hoje tem jeito de adeus e passado
Que cruza depressa, sem desencilhar

Componho meus dias, por esta existência
Antiga e tão minha, que ao tempo remoçam
Meus olhos de estrada campeiam o amanhã
Tentando ser ontem, embora não possam...”

Gujo Teixeira

Agradecimentos

Agradeço e dedico este trabalho, e também toda a minha formação profissional àqueles professores que fizeram algo diferente pra contribuir com este momento. Àqueles que usaram de suas aulas como ferramenta de ensino e não meramente como transmissão de conhecimento. Àqueles que privilegiaram o raciocínio e não somente o decorar. Àqueles que enxergaram que uma formação complementar é tão importante quão fundamental na formação do Farmacêutico. Muito obrigado a estes poucos e bons Mestres.

E, principalmente, agradeço a minha família: meu Pai, minha Mãe e meu Irmão. Que sempre se fizeram presentes em todos os momentos de minha vida, sendo a base segura para todas as adversidades que encontrei. Além de não medirem esforços para que eu tivesse uma formação de qualidade, e que realizasse o sonho de ser na UFRGS.

Resumo

O esporte de alto rendimento exige muito de seus atletas, podendo gerar assim lesões. A busca por biomarcadores que permitam diagnósticos rápidos e precoces dessas lesões, ou até mesmo que indiquem possíveis lesões, fadiga ou *overtraining* é um assunto crescente. Também há estudos que visam buscar valores normais para atletas, servindo assim como base para estes possíveis diagnósticos. Este trabalho visa revisar a utilização de marcadores bioquímicos como indicadores de lesão e fadiga devido à sobrecarga de treinamento. Creatina quinase (CK), lactato desidrogenase, aldolase, aspartato amino transferase, mioglobina, troponina, anidrase carbônica, cortisol e testosterona tem sido os principais marcadores usados para estabelecer um cenário no qual se encontra o atleta. Há, entretanto estudos que dizem não existir marcadores confiáveis para prevenção de lesões, porém outros estudos dão indícios que a CK é uma fonte de grande confiabilidade no diagnóstico precoce de lesões e no afastamento, ou diminuição de carga, de treinamentos para atletas. Além disso, a pesquisa por novos marcadores bioquímicos mais sensíveis tem tido grande incentivo. Portanto existem atualmente métodos analíticos que permitem avaliar o dano muscular após o exercício físico, porém é necessária a padronização desses biomarcadores, pra que se possam estabelecer valores de referência para atletas. De uma maneira geral os atuais biomarcadores têm baixa especificidade e sensibilidade. No entanto, a utilização de uma combinação de marcadores bioquímicos pode ser útil para tentar minimizar essas limitações.

Palavras Chave: Marcadores Bioquímicos, biomarcadores, lesão muscular, *overtraining*, treinamento físico.

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	2
1.1- O <i>OVERTRAINING</i>	3
1.2- FADIGA E/OU LESÃO MUSCULAR.....	4
2- OBJETIVOS	6
3- MATERIAIS E MÉTODOS	7
4- MARCADORES BIOQUÍMICOS	7
4.1- CREATINA QUINASE.....	7
4.2- LACTATO DESIDROGENASE.....	12
4.3- ALDOLASE.....	13
4.4- ASPARTARO AMINO TRANSFERASE.....	15
4.5- MIOGLOBINA.....	16
4.6- TROPONINA.....	17
4.7- ANIDRASE CARBÔNICA.....	18
4.8- CORTISOL.....	18
4.9- TESTOSTERONA.....	19
4.10- RAZÃO TESTOSTERONA/CORTISOL.....	19
5- DISCUSSÃO	20
6- CONCLUSÃO	24
7- REFÊRENCIAS	25

1. Introdução

Todo esporte de alto rendimento, incluindo o futebol, tem exigido cada vez mais de seus atletas. Os jogos do Campeonato Brasileiro de Futebol, por exemplo, ocorre geralmente a cada sábado/domingo e quarta/quinta-feira, o que significa que os treinos e jogos se sobrepõem. Como consequência, os jogadores podem não ter tempo suficiente para se recuperar entre os jogos. Isso pode resultar em sobrecarga muscular, levando a diferentes graus de microtraumas nos músculos, tecido conjuntivo e/ou ossos e articulações. Esse estresse pode progredir desde a fase inicial benigna do microtrauma a uma lesão sub-clínica, que irá prejudicar o desempenho do atleta¹. Como consequência os competidores podem se ausentarem de competições devido ao alto nível de desgaste ocorrido durante toda uma jornada de treinos e competições nas quais participaram.

Com isso, a busca por um diagnóstico precoce de lesões musculares e métodos que proporcionem resultados rápidos de lesões musculares tem sido uma prática crescente em grandes times de futebol, e em outras modalidades esportivas de alto rendimento. Porém vários autores têm sugerido que um rastreamento generalizado deve ser realizado para produzir um conjunto de valores normais para atletas de elite fazendo que os intervalos de referência fiquem normalizados^{2,3,4,5}. Outros sugerem a seleção de alguns parâmetros bioquímicos para quando os atletas estão em repouso, o que poderia ser útil como uma base para o acompanhamento bioquímico de treinamento⁶ e ainda sugerem que esse controle poderia ser útil na previsão do início de

*overtraining*⁷. Embora todos estes objetivos possam ser valiosos, o monitoramento bioquímico é relativamente caro, envolve algum desconforto físico e psicológico, além de ser invasivo. Além disso, os marcadores bioquímicos podem não ser tão específicos e sensíveis para detectar lesões musculares. Isso faz com que as potenciais aplicações do monitoramento bioquímico tenham algumas limitações em relação a sua eficácia/utilidade.

1.1. O *Overtraining*

A síndrome de *overtraining* é uma condição de fadiga e queda no desempenho físico, muitas vezes associada a infecções frequentes e depressão que ocorre após o treinamento intenso e a competição. Os sintomas não desaparecem facilmente, mesmo com duas semanas de repouso adequado, e não há nenhuma outra causa clínica identificável. Isto contrasta com a definição de síndrome de fadiga crônica, para os quais sintomas devem durar pelo menos seis meses⁸.

Tiidus, Lehmann e colaboradores^{9,10} definem o *overtraining* como sendo quando a recuperação é incompleta, e observa-se fadiga prematura; neste caso, estamos falando de super-treinamento ou *overtraining*, que tem como consequência final diminuição do rendimento até o desencadeamento de lesões e distúrbios mais graves, muitas vezes irrecuperáveis. Entretanto, *overtraining* é um termo geral, que não diferencia entre seus estágios. O primeiro estágio do *overtraining*, também conhecido como *overreaching* se instala quando o repouso entre o próximo treinamento ou competição é

insuficiente. Embora esta condição induza fadiga prematura, pois a recuperação é incompleta, pode ser facilmente revertida com um ou dois dias de pouco ou nenhum treino, sugerindo ser induzida por um estresse principalmente metabólico. Porém, se o desequilíbrio entre treinamento e recuperação durar um período mais longo de tempo, pode instalar-se uma condição referida como “síndrome do *overtraining*”. Os sinais associados a esta síndrome são alta fadigabilidade, além de alterações endócrinas e comportamentais. Esta síndrome não é facilmente revertida, podendo levar várias semanas ou meses para ocorrer a recuperação ^{11,12}.

1.2. Fadiga e/ou lesão muscular

Esta é uma condição subjetiva sinônimo de letargia, cansaço e apatia, com sintomas como falta de concentração e baixa tolerância de atividade. Ela contrasta com fadiga fisiológica, que pode ser definida como a incapacidade de sustentar uma força esperada ou requisitada pelo músculo. O mecanismo da fadiga fisiológica depende da duração do exercício, de modo que um velocista irá tornar-se cansado em segundos, em associação com altos níveis de lactato, enquanto um corredor de maratona vai cansando depois de quase duas horas devido à depleção do glicogênio.

Já a fadiga fisiológica, por sua vez, com a maior utilização das fibras musculares durante o exercício físico também as torna mais susceptíveis a lesões. Em várias espécies animais, atividades exercidas acima da intensidade habitual de esforço, induzem níveis de lesão muscular elevado ^{13,14}. Vários

autores já relataram a ocorrência de tais lesões após esforço intenso através da demonstração de alterações histológicas no sarcômero ou indiretamente, pela quantificação de proteínas musculares específicas no plasma, como mioglobina, a enzima lactato desidrogenase e principalmente a enzima creatina quinase ^{13,15}.

Em revisão feita por Pyne¹⁶ o autor aponta duas hipóteses para explicar a lesão muscular induzida pelo exercício físico. A primeira argumenta que o extravasamento de proteínas musculares para o plasma se deve principalmente ao estresse mecânico, provocado pelo processo de contração muscular. Assim, o ciclo contração-relaxamento executado pelas miofibrilas, ocasionando contínuo alongamento e encurtamento do sarcômero seria suficiente para alterar a estrutura da membrana celular. A outra hipótese propõe que esta perda de integridade de membrana se deve principalmente a um estresse metabólico, consequência de um ataque de “espécies reativas de oxigênio” ao sarcolema, ocasionando um processo de lesão oxidativa na membrana¹⁷.

O tecido muscular pode ser danificado depois de prolongados e intensos treinos, como consequência de dois fatores: metabólico e mecânico. As lesões também podem ser classificadas em diretas e em indiretas. As lesões musculares classificadas como diretas são mais comuns em esportes de contato, sendo lesões por esmagamento, ataques diretos¹⁰ e exercícios físicos extenuantes as causas mais frequentes.

As lesões indiretas ocorrem principalmente em esportes individuais com grande exigência de potência muscular. Distúrbios no metabolismo de carboidratos ou de uma demanda metabólica aumentada resultam em um

estado hipermetabólico e podem levar a uma redução na disponibilidade de ATP e de um comprometimento da Na^+/K^+ ATPase nas células musculares. Isso resulta em diminuição da resistência da membrana interna aumentando o influxo excessivo de íons cálcio que promovem a ativação de proteases intracelulares^{18,19}.

A partir destas evidências vem a idéia do uso de marcadores bioquímicos, que no caso da ruptura de membranas celulares do músculo esquelético leva algumas proteínas a extravazar e atingir a corrente sanguínea²⁰. Assim, essas proteínas podem ser quantificadas, gerando uma “graduação” da lesão que está ocorrendo, ou que pode vir a ocorrer. Algumas destas enzimas e proteínas comumente analisados após o exercício e que tem a propriedade de biomarcador de lesão são: Creatina quinase (CK), lactato desidrogenase (LDH), aspartato transaminase (AST), mioglobina (Mb)^{20,21} entre outras. De todos estes analitos, a atividade da CK no plasma parece ser o melhor indicador do impacto do exercício e seus efeitos sobre os tecidos²¹.
(Tab. 1)

Tabela 1: Níveis séricos de biomarcadores encontrados geralmente após o exercício.

Biomarcadores	Mioglobina	CK	LDH	AST	Troponina
Exercício	Até 4X	Até 4X	Até 2X	Até 2X	Ligeiro Aumento

Fonte: Brancaccio et al., 2010.

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho é revisar a utilização dos marcadores bioquímicos como potenciais indicadores de lesão/fadiga no tecido muscular esquelético, devido à sobrecarga de treinamento em atletas.

3. Materiais e Métodos

Para a revisão bibliográfica foram utilizadas as seguintes bases de dados: www.pubmed.org, www.sciencedirect.com. Utilizando as seguintes palavras chaves: *fatigue, biochemical markers, biomarkers, overtraining, muscle damage, high performance sports, exercise*.

4. Biomarcadores

4.1. Creatina Quinase (CK)

A CK é um dos biomarcadores encontrados no soro sanguíneo. Existem no mínimo cinco isoformas de CK: três isoenzimas no citoplasma (CK-MM, CK-MB e CK-BB) e duas isoenzimas na mitocôndria (sarcomérica e não-sarcomérica), que só se alteram em miopatias mitocondriais². Também existem duas macromoléculas de CK, uma é constituída de duas isoenzimas

citoplasmáticas e uma molécula de IgG (Macro- CK do tipo 1) e a outra com uma molécula de CK mitocondrial (Macro CK do tipo 2)⁴.

As isoenzimas citoplasmáticas fornecem informações específicas de lesão de tecidos devido a sua distribuição tecidual. Sendo uma dessas isoenzimas específica como um marcador de lesão muscular. Exercício intenso que prejudica a estrutura da célula muscular esquelética ao nível do sarcolema e discos Z²³ resulta em um aumento de CK total^{24, 25}. Isso é devido ao fato que quando o exercício ultrapassa um limite de intensidade, a permeabilidade da membrana se altera, fazendo que estas enzimas apareçam na circulação²⁶. Muitos fatores interferem para que esta enzima apareça alterada no soro, os maiores níveis são encontrados depois de exercícios prolongados e de alta competição, tais como ultramaratonas²⁷ ou triatlão²⁸. Treinamentos diários podem resultar em aumentos persistentes da CK sérica²⁹, e valores de CK em indivíduos em repouso são maiores em atletas^{30,31}. No entanto, o aumento significativo da CK que ocorre após o exercício é, geralmente, mais baixo em indivíduos treinados comparados com não treinados^{31,32}. Bem como, quando atletas e sedentários realizaram um teste do mesmo exercício físico, as atividades de CK nos atletas são menores que os registrados em indivíduos sedentários^{33, 39}.

Em um estudo realizado por Mougios² foi apresentado valores de referência de CK em atletas e não atletas. (Fig. 1 e Fig. 2)

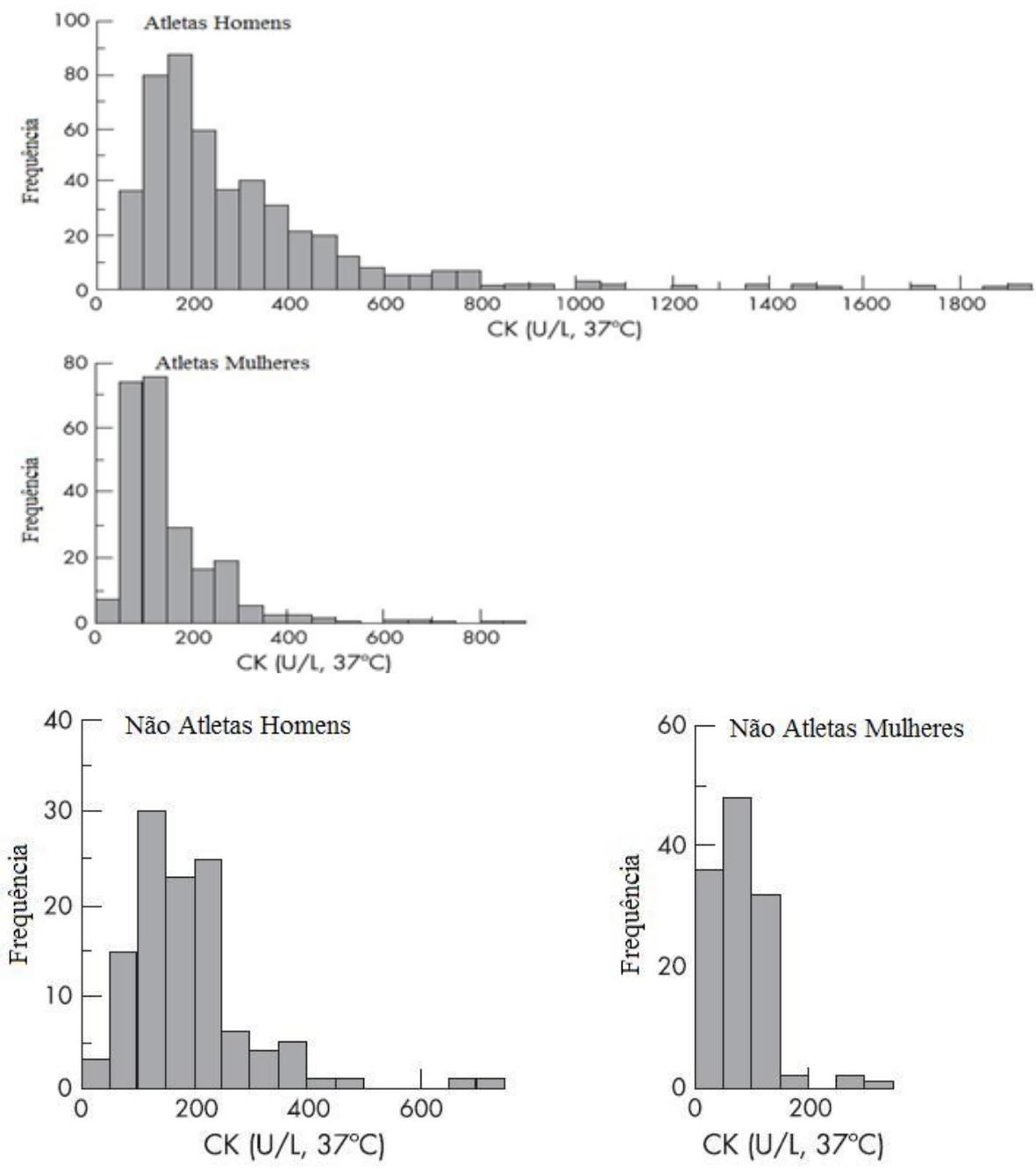


Figura 1: Distribuição dos valores séricos de CK nos atletas masculinos e femininos e não-atletas.

Fonte: Vassilis Mougios, 2007

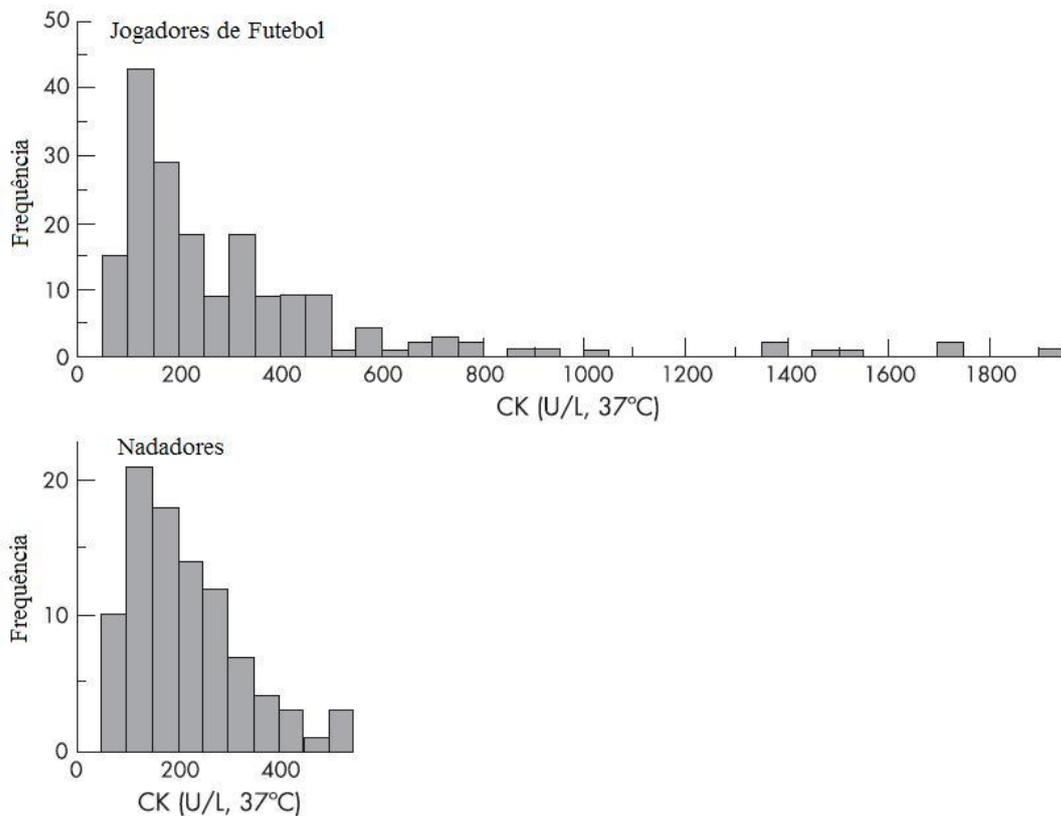


Figura 2: Distribuição dos valores séricos de CK em jogadores de futebol masculino e natação.

Fonte: Vassilis Mougios, 2007

Os aumentos dos níveis de CK dependem, normalmente, do tipo e intensidade do exercício, e também dependem das diferenças entre os indivíduos. Picos máximos ocorrem, geralmente, após 8 horas de um treinamento de força⁷⁵. Atividade mais intensa, como um treino de futebol duas vezes por dia, leva a um aumento significativo da CK durante o quarto dia de treinamento. Estes níveis diminuem entre o quarto e décimo dia, provavelmente devido à adaptação ao treino³⁵.

Normalmente, apenas CK-MM está presente no soro, mas exercícios prolongados e extenuantes aumentam a atividade no soro de todas as três isoenzimas CK na ausência de lesão miocárdica³⁶.

Por outro lado, diminuição das enzimas no soro depende do período de descanso após o exercício. Num curto prazo a inatividade física pode reduzir tanto o transporte linfático de CK quanto a sua liberação a partir das fibras musculares³⁷. A atividade da CK durante o período de recuperação pós jogo de 72 horas foi significativamente maior quando comparados aos valores pré-jogo³³.

Nos atletas, o estudo da CK em repouso e após o exercício pode ser uma ferramenta importante para técnicos e médicos³⁸. Atletas têm níveis maiores de CK no repouso quando comparados com indivíduos destreinados⁶⁷, provavelmente devido à maior massa muscular e a síntese diária. No entanto, após o exercício, a atividade sérica de CK depende do nível de formação do atleta: embora os atletas apresentem maior dor muscular quando comparados com indivíduos destreinados, a sua atividade sérica de pico é menor³².

Um grande aumento nos níveis séricos de CK combinada com a tolerância diminuída ao exercício poderiam ser marcadores de *overtraining*. No entanto, a recuperação muscular não pode ser avaliada por alterações nos níveis séricos de CK, já que não há correlação entre as enzimas presentes no soro e comprometimento do desempenho muscular após exercício. Além disso, os valores de CK apresentam grande variabilidade, entretanto atletas com níveis cronicamente baixos de CK sérica tem baixa variabilidade quando

comparados com aqueles que têm valores mais elevados. Portanto, o diagnóstico do excesso de treinamento torna-se possível somente se, um grande aumento de CK sérica é observado em associação com a tolerância ao exercício reduzida⁴¹.

Por estas razões, alguns autores relatam que exames hematológicos e bioquímicos são de pouca utilidade no diagnóstico de fadiga muscular ou do overtraining⁴⁰.

4.2. Lactato desidrogenase (LDH)

LDH é uma enzima citosólica que interconverte piruvato a lactato, com uma interconversão concomitante de NADH e NAD⁺. Existem cinco isoenzimas expressas em células vivas (LDH1, LDH2, LDH3, LDH4, LDH5) as quais se combinam com polipeptídeo M e o polipeptídeo H. Com isso, LDH5 é composta de quatro monômeros M, LDH4 é composta de três monômeros M e um monômero H; já a LDH3 é composta de dois monômeros M e dois monômeros H; LDH2 é composta por um monômero M e três monômeros H e a LDH1 é composta de quatro monômeros H⁴². Cadeias M são responsáveis por catalisar a conversão de piruvato a lactato, enquanto as cadeias H melhoram a oxidação aeróbica do piruvato. Portanto, um número maior de polipeptídeo M presente em LDH, favorece a isoenzima na via anaeróbia, e essa função diminui gradualmente conforme o polipeptídeo H aumenta em comparação com as cadeias M, passando para uma via aeróbia.

O exercício físico induz um aumento significativo na LDH. O grau de aumento depende da intensidade e duração do esforço^{43,44}. Após o exercício prolongado, como uma maratona, as atividades de LDH dobram, e pode permanecer aumentada por 2 semanas⁴⁵. Estudos com atletas de resistência apontam modificações bioquímicas típicas, em 12 a 24 horas após a prática esportiva, caracterizadas por aumento da atividade da LDH⁷⁵.

A atividade muscular da LDH está relacionada à composição das fibras musculares⁴⁶. A degradação da enzima ocorre principalmente no fígado, especialmente nas células de Kupffer que contêm receptores diretamente envolvidos na depuração da isoenzima LDH4^{47, 48}.

Portanto, apesar da isoenzima LDH ser raramente dosada, seu estudo pode ajudar a avaliar a adaptação ao treinamento.

4.3. Aldolase

É uma enzima glicolítica localizada no citoplasma e no núcleo da célula, na região da heterocromatina. Três isoenzimas aldolase (A, B e C), codificadas por três genes diferentes, são diferentemente expressas durante o desenvolvimento. A isoforma de frutose-1,6-bisfosfato, que liga a isoenzima aos filamentos de actina contidos no citoesqueleto, é a aldolase A (tipo muscular), que apresenta um padrão específico de ligação ao tecido. Aldolase B (tipo fígado) é expressa no citoesqueleto do fígado e a aldolase C é expressa no cérebro e outros tecidos nervosos. A aldolase tem um peso molecular de

160 kDa e provavelmente está presente em todas as células, embora em quantidades particularmente grandes no fígado, músculo e cérebro.

A sua função é de converter o açúcar em energia, catalisando uma importante reação bioquímica na glicólise que promove a transformação da frutose 1,6-bifostato em gliceraldeído 3-fostato e dihidroxiacetona fostato na via metabólica de Embden-Meyerhof. A medida da aldolase sanguínea dará um indicativo sobre o grau da lesão muscular. O exercício físico intenso/prolongado pode aumentar temporariamente a taxa plasmática da aldolase, assim o monitoramento dos valores séricos de aldolase após exercício pode dar indicações sobre o grau de agressão e tempo de recuperação após esforços físicos intensos^{49,50}. Segundo Haralambie¹⁹ sujeitos destreinados para uma atividade física extenuante têm aumento da aldolase sérica que regressa ao normal dentro de 75 minutos. Indivíduos integrados em planos de treinamento sistemático e prolongados podem apresentar valores basais de aldolase 2 a 4 vezes maiores que indivíduos sedentários Rodrigues dos Santos 2004⁵⁰ verificou que após uma corrida de 50km, sujeitos treinados atingiam pico máximo de concentração sérica de aldolase 24 horas depois, os sujeitos não treinados, ou menos treinados, só atingiam este pico em 48 horas após a corrida. Porém, sujeitos treinados apresentavam logo após o esforço níveis significativamente superiores aos basais, enquanto para indivíduos não treinados os valores após o esforço eram idênticos aos valores de partida. Isso significa que o tempo de extravasamento celular dessas enzimas para o sangue não é idêntico em todos os sujeitos. De maneira geral esta enzima tem sido usada junto a CK para avaliar o status da adaptação muscular ao treinamento.

4.4. Aspartato Amino Transferases (AST)

Aspartato transferase (AST) é uma aminotransferase que catalisa a reação: aspartato + ceto-glutarato originando oxaloacetato + glutamato. Esta reação ocorre entre a mitocôndria e o citosol, fornecendo energia para células. A enzima, é localizada principalmente nos músculos esqueléticos e no miocárdio, fígado e eritrócitos. Esta enzima tem um peso molecular de 90 kDa e é principalmente utilizada como um biomarcador de doença hepática.

Entretanto, a AST também aumenta significativamente, imediatamente após um esforço muscular intenso, e esse aumento pode durar por até 24 h. O aumento também está relacionado com a duração do exercício, e pode ser detectado mesmo sem sintomas clínicos.

Noakes et al.²⁴, descreveu que uma elevação na AST pode ocorrer nas seguintes atividades, como: andar em uma esteira por cinco minutos, uma competição de boxe, natação, remo e exercícios de relaxamento. Elevações muito grandes foram relatadas após uma ultramaratona⁵². Entretanto, aumentos de AST em atletas de elite em formação, particularmente em associação com o aumento da CK normal, nos testes de função hepática, não havendo sintomas e sinais clínicos, não têm qualquer importância clínica.

4.5. Mioglobina

A mioglobina é um polipeptídeo único de 153 resíduos de aminoácidos com uma molécula de heme. Ela é típica da família de proteínas chamadas de globinas, com estruturas primárias e secundárias semelhantes. É uma proteína ligante de oxigênio relativamente simples encontrada em todos os mamíferos, preferencialmente no tecido muscular. Existem três isoformas de mioglobina normalmente expressa no músculo humano, e é possível que a mioglobina tenha outras funções além de armazenamento e transporte de oxigênio⁵³, incluindo a regulação do óxido nítrico (NO) à nível microvascular e tecidual, resultando em liberação de íons de ferro a partir do grupo heme da mioglobina, que promove a peroxidação de membranas mitocondriais⁵⁴.

Após exercícios extenuantes, a mioglobina é liberada como resultado da degradação de estruturas protéicas dentro do músculo, mas uma suplementação com proteínas resulta na atenuação desse aumento⁵⁵. Após o esforço, a mioglobina pode aumentar por até 30 minutos⁴⁰, e permanecer aumentada por 5 dias, provavelmente devido à processos inflamatórios pós exercício⁵⁶. As atividades de CK e mioglobina se correlacionam com a resposta de neutrófilos induzida pelo estresse⁵⁷. Dada esta característica, a mioglobina é

um marcador útil para monitorar a eficácia do trabalho sobre o tecido muscular no treinamento⁵⁸.

4.6. Troponina (Tn)

As troponinas são proteínas que trabalham para regular a contração muscular, tornando as interações miosina-actina sensíveis aos níveis de cálcio citosólico^{59,60}. No complexo molecular da troponina existem três proteínas diferentes: troponina C (TnC), Troponina I (TnI) e troponina T (TnT). TnI e TnT são atualmente investigadas para excluir lesão miocárdica quando os valores da CK estão aumentados logo após exercício físico intenso⁶¹. Em miopatias inflamatórias, existe uma correlação estreita entre a TnT e a CK, sem elevação de TnI⁶².

O desenvolvimento de um método analítico comercial para detecção de uma isoforma de troponina esquelética será de grande ajuda. Pois com a detecção de formas diferentes e isoformas de TnI, levanta a possibilidade de determinarmos não só a origem, mas também da natureza a lesão e a sua gravidade⁶³.

Vários estudos relataram uma liberação de TnT após o exercício^{64, 65}, e demonstraram também que o exercício intenso produz aumentos mais acentuados da TnT em comparação com o exercício prolongado de intensidade moderada⁶⁶.

4.7. Anidrase Carbônica III (ACIII)

ACIII é outro indicador útil de lesão muscular, porque ela está presente no músculo esquelético, mas não no músculo cardíaco, sendo liberada na circulação após lesão. Esta enzima é clinicamente aplicável como um marcador de diagnóstico para doenças nos músculos, e, provavelmente, reflete melhor o tipo de anomalia da fibra, com uma maior sensibilidade do que a CK e a aldolase. Os aumentos e diminuições nas suas concentrações são mais rápidos do que os observados para aldolase, CK, AST e LDH.

Tanto a ACIII quanto a aldolase confirmam, quando elevadas, a origem muscular esquelética das elevações da CK total⁶⁷.

4.8. Cortisol

É um hormônio do córtex supra renal, hormônios este componente essencial na adaptação do estresse severo. Os glicocorticóides são esteróides importantes, com diversas ações, a mais importante é a gliconeogênese. Os valores basais de cortisol podem estar elevados como consequência do treino intensivo sistemático⁶⁸, parecendo estar reduzido nas situações de sobre

treino⁶⁹. Durante exercícios de elevada intensidade, os níveis de cortisol aumentam, resultando na redução da síntese protéica e no aumento da degradação de proteínas. O organismo tende a se adaptar ao estresse, tornando mais eficiente o metabolismo. Contudo, em situações de *overtraining*, o cortisol elevado pode redundar em situações de fadiga prolongada, e por acentuada ação catabólica, podendo levar a uma diminuição da massa muscular, relacionada diretamente com a diminuição do desempenho⁷⁴.

4.9. Testosterona

É um hormônio esteróide que pertence ao grupo dos androgênicos. É um esteróide anabolizante natural. O exercício físico é um forte estimulador do eixo hipotálamo-hipofise-gonadal induzindo respostas dispareas quanto às concentrações de testosterona. Foram demonstrados valores subclínicos de testosterona em atletas de *endurance*⁷⁰. Isso leva a crer que quanto mais intensa for a carga de treino maior é a redução dos valores basais de testosterona⁷¹. Valores reduzidos de testosterona podem significar uma situação de *overtraining*, indicando um tempo reduzido de recuperação entre as sessões de treino. Em sportistas sujeitos a treinos sistemáticos, valores normais de testosterona indicam um tempo de repouso adequado e uma boa recuperação às cargas de treino⁷⁴.

4.10. Razão Testosterona/Cortisol (T/C)

A razão T/C pode inferir a respeito da forma com que o organismo está se adaptando ao treino. A diminuição dessa razão é um importante indicador de sobretreino. Pode ser um indicador de eventual distúrbio do equilíbrio entre processos anabólicos e catabólicos, alertando para uma intensificação do processo de destruição muscular e da eventual redução da capacidade física.

A diminuição da razão T/C normalmente significa a intensificação de processos catabólicos, enquanto razões elevadas podem inferir que as sessões de treinos são de pouca intensidade⁷⁴.

5. Discussão

São vários os estudos em andamento na área de marcadores bioquímicos de lesão muscular causada pelo exercício físico. Devido, quem sabe, a um fato mercadológico, fazendo com que atletas tenham que, além de beirar a perfeição, não se lesionarem. A idéia de se antecipar à lesão, prevendo quando, como e em que nível ela acontecerá, é o grande desafio deste tema. Entretanto, essa ainda é uma questão que requer muitos estudos para que se desenvolvam medidas analíticas que se correlacionem com a severidade dos sintomas de fadiga muscular, além de proporcionarem uma alta sensibilidade e especificidade. Porém, não se conseguiu ainda estabelecer critérios que sirvam como marcadores confiáveis para tal fim. Assim, estudos atuais ainda são controversos em relação a este tema.

Fallon relata que as medidas atuais revelam mudanças que estão bem documentadas como sendo falsas leituras positivas, e que estão perto de um limite de referência da população normal⁷², portanto revelam uma baixa especificidade. Por outro lado, Brancaccio e colaboradores diz que em atletas, o estudo da CK em repouso e após o exercício pode ser uma ferramenta importante para técnicos e médicos³⁸. De fato, pode-se perceber que existem marcadores, que além de mais estudados, são mais confiáveis para análise do dano muscular. Assim demonstrou Ascensão e colaboradores em 2008, que um jogo de futebol induziu um aumento significativo na atividade da CK e que durante o período de recuperação de 72h foi, significativamente, maior quando comparados aos valores pré-jogo. (Fig. 3)⁴⁰

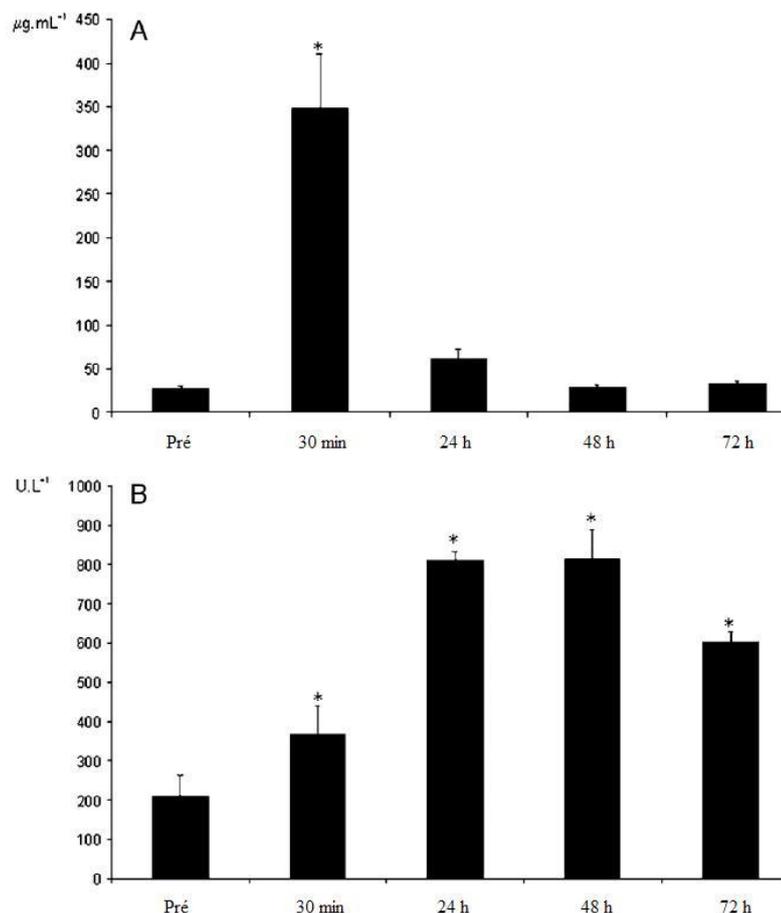


Figura 3: Níveis Plasmáticos de Mb (4A) e CK (4B) de antes e 30 min, 24, 48 e 72 h após uma partida de futebol. Os valores são médias \pm Erro Padrão da Média, * vs Pré ($p < 0.05$).

Fonte: A. Ascensão et al., 2008

Em um estudo feito na Inglaterra, foram encontrados aumentos significativos em CK, CK-MB, AST, LDH e mioglobina após uma maratona. No entanto, não houve mudança significativa no nível de troponina I (Tab. 2)⁷³

Tabela 2: Resumo dos resultados antes e depois do exercício, e os valores normais. (Modificada) (DP = Desvio Padrão)

Variáveis (unidades)	Valores Normais	Medida pré-exercício (DP)	Medida pós-exercício (DP)	Mudança e valor de p
AST (U/L)	5 – 35	31,6 (12,8)	47,6 (16,1)	Aumento ($p < 0,001$)
LDH (U/L)	230 – 460	429,2 (64,5)	824,5 (220,9)	Aumento ($p < 0,001$)
CK (U/L)	< 165	195,0 (125,8)	707,8 (376,7)	Aumento ($p < 0,001$)
CK-MB (U/L)	0,0 – 4,3	3,6 (2,2)	13,5 (9,6)	Aumento ($p < 0,001$)
Mioglobina (ng/mL)	0 – 107	74,8 (6,2)	> 500	Aumento
Troponina I (ng/mL-1)	0,0 – 1,0	0,03 (0,06)	0,01 (0,05)	Não Significante

Fonte: J.E. Smith et al., 2004.

Em competidores de ultramaratonas de 1600 Km, os níveis de AST foram significativamente elevados no quarto dia e diminuíram a partir do décimo primeiro dia. No entanto, tanto no dia 11 e no final da corrida os valores permaneceram significativamente aumentados em comparação com os níveis de antes da corrida. LDH aumentou significativamente no dia 4 e permanecendo assim no dia 11 e no final da corrida. CK aumentou significativamente no dia 4, diminuiu entre os dias 4 e 11 e entre o dia 11 e o fim da corrida. Porém o valor no final da corrida manteve-se acima da medida de antes da corrida. (Tab. 3)³⁰

Tabela 3: A atividade das enzimas séricas durante uma prova de ultramaratona.

Enzima	Antes da Corrida	Dia 4	Dia 11	Depois da Corrida
AST	24 (5)	162 (99)*	107 (61)* †	63 (22)* ‡
LDH	161 (17)	465 (161)*	482 (212)*	430 (161)*
CK	123 (64)	2656 (2130)*	1565 (1105)* †	567 (297)* ‡

Os resultados são expressos em U/L e média (DP). * P < 0,05 v valor pré-corrida; † p < 0,05 valor dia 4 X dia 11; ‡ p < 0,05 valor dia 11 v após a corrida. (Tabela Modificada).

Fonte: Fallon, Sivyer, Sivyer, et al., 1999.

Monitoramento de enzimas em atletas é um método simples e porém invasivo, mas que pode ser usado para saber o estado de treinamento dos atletas. O acompanhamento de CK permite auxiliar numa recuperação muscular adequada. Já o acompanhamento de LDH pode ter um papel no estudo da resposta do músculo ao treinamento, e este método pode dar mais indicações sobre a adaptação do músculo ao trabalho físico.

6. Conclusões

Embora existam métodos analíticos para avaliar o dano muscular causado pelo treinamento esportivo, eles necessitam de um maior refinamento no que diz respeito à sensibilidade e especificidade. Os métodos atuais requerem mais estudos para que tenham uma padronização de resultados, e de valores de referência, mesmo que as variáveis interpessoais sejam uma grande dificuldade para se estabelecer taxas de referência.

Podemos, a partir de exames preditivos, intervir no treinamento de um atleta, deixando-o em repouso, evitando, assim, que ele se ausente das competições, seja por lesões, fadiga ou *overtraining*.

Existem novos marcadores sendo pesquisados demonstrando uma grande confiabilidade nos seus resultados, porém, existem poucos estudos, diminuindo, assim, a literatura disponível para pesquisa. Atualmente, o biomarcador mais utilizado, e o que mais estreitamente reflete o dano muscular após o exercício ainda é a CK. Entretanto, uma combinação de biomarcadores pode proporcionar uma melhor avaliação do quadro de dano muscular existente do que o uso de um único marcador.

7. Referências

- 1- LAZARIM, F.L.; ANTUNES-NETO, J.M.F; SILVA, F.O.C.; NUNES, L.A.S.; CAMERON, A.B.; CAMERON, L.C.; ALVES, A.A.; BREZIKOFER, R.; MACEDO, D.V. The upper values of plasma creatine kinase of professional soccer players during the Brazilian National Championship. *Journal of Science and Medicine in Sport*, v.12, n.1, p.85-90, 2009.
- 2- MOUGIOS, V. Reference intervals for serum creatine kinase in athletes. *British Journal of Sports Medicine*, v.41, p.674-678, 2007.
- 3- FALLON, K.E. Screening for hematological and iron-related abnormalities in elite athletes – Analysis of 576 cases. *Journal of Science and Medicine Sport*, v.11, n.3, p.329-336, 2008.
- 4- LIPPI, G.; BROCCO, G.; FRANCHINI, M.; SCHENA, F.; GUIDI, G. Comparison of serum creatinine, uric acid, albumin and glucose in male professional endurance athletes compared with healthy controls. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v.42, n.6, p.644-647, 2004.
- 5- LIPPI, G.; SCHENA, F.; SALVAGNO, G.L.; MONTAGNANA, M.; BALLESTRIERI, F.; GUIDI, G.S. Comparison of the lipid profile and lipoprotein

(a) between sedentary and highly trained subjects. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v.44, n.3, p.322-326, 2006.

6- PETIBOIS, C.; CAZORIA, G.; DELERIS, G. The biological and metabolic adaptations to 12 months training in elite rowers. *International Journal of Sports Medicine*, v.24, p.36-42, 2003.

7- HARTMANN, U.; MESTER, J. Training and *overtraining* markers in selected sport events. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.32, n.1, p.209-215, 2000.

8- BUDGETT, R. The *overtraining* syndrome. *BMJ*, v.309, p.4465-4468, 1994.

9- TIIDUS, P.M. Free radical species in inflammation and *overtraining*. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, v.76, n.5, p.533-538, 1998.

10- LEHMANN, M.; FOSTER, C.; DICKHUTH, H.H; GASTMANN, U. Autonomic imbalance hypothesis and *overtraining* syndrome. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.30, n.7, p.1140-1145, 1998.

11- BRUIN, G.; KUIPERS, H.; KEIZER, H.A.; VANDER VUSSE, G.J. Adaptation and *overtraining* in horses subjected to increasing training loads. *Journal of Applied Physiology*, v.76, n.5, p.1908-1913, 1994.

12- FRY, R.W.; MORTON, R.; KEAST, D. *Overtraining* in athletes: an update. *Sports Medicine*, v.12, n.1, p.32-65, 1991.

13- APPLE, F.S.; HELLSTEN, Y.; CLARKSON, P.M. Early detection of skeletal muscle injury by assay of creatine kinase MM isoforms in serum after acute exercise. *Clinical Chemistry*, v.32, p.41-44, 1988.

- 14- PIZZA, F.X.; MITCHELL, J.B.; DAVIS, B.H.; STARLIG, R.D.; HOLTZ, R.W.; BIGELOW, N. Exercise-induced muscle damage: effect on circulating leukocyte and lymphocyte subsets. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.27, n.3, p.363-370, 1995.
- 15- VOLFINGER, L.; LASSOURD, V.; MICHAUX, J.M.; BRAUN, J.P.; TOURTAIN, P.L. Kinetic evaluation of muscle damage during exercise by calculation of amount of creatine kinase released. *American Journal of Physiology*, v.266, n.2, p.R434-R441, 1994.
- 16- PYNE, D.B. Exercise-induced muscle damage and inflammation: a review. *Australian Journal of Science and Medicine in Sports*, v.26, n.3/4, p.49-58, 1994.
- 17- FRANKIEWICZ-JOZKO, A.; FAFF, J.; SIERADZAN-GABELSKA, B. Changes in concentration of tissues free radical marker and serum creatine kinase during the post-exercise period in rats. *European Journal of Applied Physiology*, v.74, p.470-474, 1996.
- 18- FINK, R.; LÜTTGAU, H.C. An evaluation of the membrane constants and the potassium conductance in metabolically exhausted muscle fibres. *The Journal of Physiology*, v.263, p.215-238, 1976.
- 19- HARALAMBIE, G. Serum aldolase isoenzymes in athletes at rest and after long lasting exercise. *International Journal of Sports Medicine*, v.2, n.1, p.31-36, 1981.

- 20- SAYERS, S.P.; CLARKSON, P.M. Short-term immobilization after eccentric exercise. Part II. Creatine kinase and myoglobin. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.35, n.5, p.762-768, 2003.
- 21- CHEVION, S.; MORAN, D.S.; HELED, Y.; SHANI, Y.; REGEV, G.; ABBOU, B.; BERENSHTEIN, E.; STADTMAN, E.R.; EPSTEIN, Y. Plasma antioxidant status and cell injury after severe physical exercise. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.100, n.9, p.5119-5123, 2003.
- 23- HORNEMANN, T.; STOLZ, M.; WALLIMANN, T. Isoenzyme-specific interaction of muscle-type creatine kinase with the sarcomeric M-line is mediated by NH₂ – terminal lysine charge-clamps. *The Journal of Cell Biology*, v.149, n.6, p.1225–1234, 2000.
- 24- NOAKES, T.D. Effect of exercise on serum enzyme activities in humans. *Sports Medicine*, v.4, n.4, p.245-267, 1987.
- 25- EPSTEIN, Y. Clinical significance of serum creatine phosphokinase activity levels following exercise. *Israel Journal of Medical Sciences*, v.31, n.11, p.698-699, 1995.
- 26- BIJSTERBOSCH, M.K.; DUURSMA, A.M.; SMIT, M.J.; BOS, O.J.; BOUMA, J.M.; GRUBER, M. Several dehydrogenases and kinases compete for endocytosis from plasma by rat tissues. *Biochemical Journal*, v.229, n. 2, p.409-417, 1985.
- 27- NUVIALA, R.J.; RODA, L.; LAPIEZA, M.G.; BONED, B.; GINER, A. Serum enzymes activities at rest and after a marathon race. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, v.32, n.2, p.180-186, 1992.

- 28- DENVIR, M.A.; GALLOWAY, P.J.; MEIGHAN, A.S.; BLYTH, M.; ALEXANDER, C.; FLEMING, C.; FRAME, F. Changes in skeletal and cardiac muscle enzymes during the Scottish Coast to Coast Triathlon. *Scottish Medical Journal*, v.44, n.2, p.49-51, 1999.
- 29- KRATZ, A.; LEWANDROWSKI, K.B.; SIEGEL, A.J.; CHUN, K.Y.; FLOOD, J.G.; VAN COTT, E.M.; LEE-LEWANDROWSKI, E. Effect of marathon running on hematologic and biochemical laboratory parameters, including cardiac markers. *American Journal of Clinical Pathology*, v.118, p.856-863, 2002.
- 30- FALLON, K.E.; SIVYER, G.; SIVYER, K.; DARE, A. The biochemistry of runners in a 1600 km ultramarathon. *British Journal of Sports Medicine*, v.33, p.264-269, 1999.
- 31- FEHRENBACH, E.; NIESS, A.M.; SCHLOTZ, E.; PASSEK, F.; DICKHUTH, H.H.; NORTHOFF, H. Transcriptional and translational regulation of heat shock proteins in leukocytes of endurance runners. *Journal of Applied Physiology*, v.89, n.2, p.704-710, 2000.
- 32- VINCENT, H.K.; VINCENT, K.R. The effect of training status on the serum creatine kinase response, soreness and muscle function following resistance exercise. *International Journal of Sports Medicine*, v.18, n.6, p.431-437, 1997.
- 33- KARAMIZRAK, S.O.; ERGEN, E.; TORE, I.R.; AKGUN, N. Changes in serum creatine kinase, lactate dehydrogenase and aldolase activities following supramaximal exercise in athletes. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, v.34, n.2, p.141-146, 1994.

- 34- GARRY, J.P.; MCSHANE, J.M. Postcompetition elevation of muscle enzyme levels in professional football players. *Medscape General Medicine*, v.2, n.1, E4, 2000.
- 35- HELERS, G.G.; BALL, T.E.; LISTON, L. Creatine kinase levels are elevated during 2-A-Day practices in collegiate football players. *Journal of Athletic Training*, v.37, n.2, p.151-156, 2002.
- 36- NOAKES, T.D.; KOTZENBERG, G.; MCARTHUR, P.S.; DYKMAN, J. Elevated serum creatine kinase MB and creatine kinase BB-isoenzyme fractions after ultra marathon running. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, v.52, n.1, p.75-79, 1983.
- 37- HAVAS, E.; KOMULAINEN, J.; VIHKO, V. Exercise-induced increase in serum creatine kinase is modified by subsequent bed rest. *International Journal of Sports Medicine*, v.18, n.8, p.578-582, 1997.
- 38- BRANCACCIO, P.; LIMONGELLI, F.M.; MAFFULLI, N. Monitoring of serum enzymes in sport. *British Journal of Sports Medicine*, v.40, p.96–97, 2006.
- 39- KOUTEDAKIS, Y.; RAAFAT, A.; SHARP, N.C.; ROSMARIN, M.N.; BEARD, M.J.; ROBBINS, S.W. Serum enzyme activities in individuals with different levels of physical fitness. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, v.33, n.3, p.252–257, 1993.
- 40- ASCENSÃO, A.; REBELO, A.; OLIVEIRA, E.; MARQUES, F.; PEREIRA, L.; MAGALHÃES, J. Biochemical impact of a soccer match – analysis of oxidative stress and muscle damage markers throughout recovery. *Clinical Biochemistry*, v.41, n.10-11, p.841-851, 2008.

- 41- BRANCACCIO, P.; MAFFULLI, N.; LIMONGELLI, F.M. CK monitoring in sport medicine. *British Medical Bulletin*, v.81-82, n.1, p.209-230, 2007.
- 42- KOUKOURAKIS, M.I.; GIATROMANOLAKI, A.; SIVRIDIS, E. Lactate dehydrogenase isoenzymes 1 and 5: differential expression by neoplastic and stromal cells in non-small cell lung cancer and other epithelial malignant tumors. *Tumor Biology*, v.24, n.4, p.199-202, 2003.
- 43- PRIEST, J.B.; OEI, T.O.; MOOREHEAD, W.R. Exercise-induced changes in common laboratory tests. *American Journal of Clinical Pathology*, v.77, n.3, p.285-289, 1982.
- 44- STOKKE, O. Clinical chemical changes in physical activity. *Scandinavian Journal of Social Medicine - Supplementum*, v.29, p.93-101, 1982.
- 45- KOBAYASHI, Y.; TAKEUCHI, T.; HOSOI, T.; YOSHIZAKI, H.; LOEPPKY, J.A. Effect of a marathon run on serum lipoproteins, creatine kinase, and lactate dehydrogenase in recreational runners. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, v.76, n.4, p.450-455, 2005.
- 46- COSTILL, D.L.; DANIELS, J.; EVANS, W.; FINK, W.; KRAHENBUHL, G.; SALTIN, B. Skeletal muscle enzymes and fiber composition in male and female track athletes. *Journal of Applied Physiology*, v.40, n.2, p.149-154, 1976.
- 47- SMIT, M.J.; BEEKHUIS, H.; DUURSMA, A.M.; BOUMA, J.M.; GRUBER, M. Catabolism of circulating enzymes: plasma clearance, endocytosis, and breakdown of lactate dehydrogenase-1 in rabbits. *Clinical Chemistry*, v.34, p.2475-2480, 1988.

- 48- SMIT, M.J.; DUURSMA, A.M.; BOUMA, J.M.; GRUBER, M. Receptor-mediated endocytosis of lactate dehydrogenase M4 by liver macrophages: a mechanism for elimination of enzymes from plasma. Evidence for competition by creatine kinase MM, adenylate kinase, malate, and alcohol dehydrogenase. *The Journal of Biological Chemistry*, v.262, p.13020-13026, 1987.
- 49- RODRIGUES DOS SANTOS, J.A. Avaliação do Processo de recuperação de alguns indicadores hematológicos três dias após a conclusão de uma ultramaratona de 100km. *Revista Portuguesa de Medicina Desportiva*, v.19, p.83-94, 2001.
- 50- RODRIGUES DOS SANTOS, J.A. Alterações agudas induzidas por uma corrida de 50 km em alguns parâmetros hematológicos, bioquímicos e urinários em sujeitos com diferentes níveis de treino. *Revista Portuguesa de Medicina Desportiva*, v.22, p.11-22, 2004.
- 51- REMMERS, A.R.; KALJOT, V. Serum transaminase levels – Effect of Strenuous and Prolonged Physical Exercise on Healthy Young Subjects. *The Journal of the American Medical Association*, v.185, n.12, p.968-970, 1963.
- 52- SKENDERI, K.P.; KAVOURAS, S.A.; ANASTASIOU, C.A.; YIANNAKOURIS, N.; MATALAS, A-L. Exertional rhabdomyolysis during a 246-km continuous running race. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.38, n.6, p.1054-1057, 2006.
- 53- JÜRGENS, K.D.; PAPADOPOULOS, S.; PETERS, T.; GROS, G. Myoglobin: just an oxygen store or also an oxygen transporter? *News in Physiological Sciences*, v.15, p.269-274, 2000.

- 54- PLOTNIKOV, E.Y.; CHUPYRKINA, A.A.; PEVZNER, I.B.; ISAEV, N.K.; ZOROV, D.B. Myoglobin causes oxidative stress, increase of NO production and dysfunction of kidney's mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1792, n.8, p.796–803, 2009.
- 55- COCKBURN, E.; HAYES, P.R.; FRENCH, D.N.; STEVENSON, E.; ST CLAIR GIBSON, A. Acute milk-based protein-CHO supplementation attenuates exercise-induced muscle damage. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, v.33, n.4, p.775-783, 2008.
- 56- NEUBAUER, O.; KÖNIG, D.; WAGNER, K.H. Recovery after an Ironman triathlon: sustained inflammatory responses and muscular stress. *European Journal of Applied Physiology*, v.104, n.3, p.417-426, 2008.
- 57- SUZUKI, K.; TOTSUKA, M.; NAKAJI, S.; YAMADA, M.; KUDOH, S.; LIU, Q.; SUGAWARA, K.; YAMAYA, K.; SATO, K. Endurance exercise causes interaction among stress hormones, cytokines, neutrophil dynamics, and muscle damage. *Journal of Applied Physiology*, v.87, n.4, p.1360-1367, 1999.
- 58- Speranza L.; Grilli A.; Patrino A.; Franceschelli S.; Felzani G.; Pesce M.; Vinciguerra I.; De Lutiis MA.; Felaco M.. Plasmatic markers of muscular stress in isokinetic exercise. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, v.21, p.21-29, 2007.
- 59- MACDONALD, D.C.; RICE, M.S. Appropriate roles of cardiac troponins in evaluating patients with chest pain. *The Journal of the American Board of Family Practice*, v.12, n.3, p.214-218, 1999.
- 60- LIPPI. G.; TARGHER, G.; FRANCHINI, M.; PLEBANI, M. Genetic and biochemical heterogeneity of cardiac troponins: clinical and laboratory

implications. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v.47, n,10, p.1183-1194, 2009.

61- COLLINSON, P.O. Troponin T or troponin I or CK-MB (or none?). *European Heart Journal*, v.19, p.16-24, 1998.

62- COLLINSON, P.O.; CHANDLER, H.A.; STUBBS, P.J.; MOSELEY, D.S.; LEWIS, D.; SIMMONS, M.D. Measurement of serum troponin T, creatine kinase MB isoenzyme, and total creatine kinase following arduous physical training. *Annals of Clinical Biochemistry*, v.32, p.450-453, 1995.

63- ONUOHA, G.N.; ALPAR, E.K.; DEAN, B.; TIDMAN, J.; RAMA, D.; LAPRADE, M.; PAU, B. Skeletal troponin-I release in orthopedic and soft tissue injuries. *Journal of Orthopaedic Science*, v.6, n.1, p.:11-15, 2001.

64- AGGARWAL, R.; LEBIEDZ-ODROBINA, D.; SINHA, A.; MANADAN, A.; CASE, J.P. Serum cardiac troponin T, but not troponin I, is elevated in idiopathic inflammatory myopathies. *The Journal of Rheumatology*, v.36, n.12, p.2711-2714, 2009.

65- SHAVE, R.; GEORGE, K.P.; ATKINSON, G.; HART, E.; MIDDLETON, N.; WHYTE, G. Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.39, n.12, p.2099-2106, 2008.

66- NIE, J.; TONG, T.K.; SHI, Q.; LIN, H.; ZHAO, J.; TIAN, Y. Serum cardiac troponin response in adolescents playing basketball. *International Journal of Sports Medicine*, v.29, n.6, p.449-452, 2007.

67- ROSA, N.G.; SILVA, G.; TEIXEIRA, A.; RODRIGUES, F.; ARAÚJO, J.A. Rbdomiólise. *Acta Médica Portuguesa*, v.18, p.271-282, 2005.

- 68- SIEDMAN, D.S.; DOLEV, E.; DEUSTER, P.A.; BURNSTEIN, R.; ARNON, R.; EPSTEIN, Y. Androgenic response to long-term physical training in male subjects. *International Journal of Sports Medicine*, v.11, n.6, p.421-424, 1990.
- 69- URHAUSEN, A.; KINDERMAN, W.; Diagnosis of *overtraining*: what tools do we have? *Sports Medicine*, v.32, n.2, p.95-102, 2002.
- 70- WHEELER, G.D.; WALL, S.R.; BELCASTRO, A.N.; CUMMING, D.C. Reduced serum testosterone and prolactin levels in male distance runners. *The Journal of the American Medical Association*, v.252,n.4, p.514-516, 1984.
- 71- O'GRADY, M.; HACKNEY, A.C.; SCHNEIDER, K.; BOSSEN, E.; STEINBERG, K.; DOUGLAS, J.M.JR.; MURRAY, W.J.; WATKINS, W.D. Diclofenac sodium (Voltaren) reduced exercise-induced injury in human skeletal muscle. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.32, n.7, p.1191-1196, 2000.
- 72- FALLON, K.E. The clinical utility of screening of biochemical parameters in elite athletes - Analysis of 100 cases. *British Journal of Sports Medicine*, v.42, p.334-337, 2008.
- 73- SMITH, J.E.; GARBUTT, G.; LOPES, P.; TUNSTALL PEDOE, D. Effects of prolonged strenuous exercise (marathon running) on biochemical and hematological markers used in the investigation of patients in the emergency department. *British Journal of Sports Medicine*, v.38, p.292-294, 2004.
- 74- MIRANDA, F.J.A. Estudo Analítico das Alterações Bioquímicas em Jogadores Profissionais de Futebol da I Liga Portuguesa, no Decurso de uma

Época Competitiva. *Monografia. Faculdade de Desporto da Universidade do Porto* (2008).

75- HURLEY, B.F.; REDMOND, R.A.; PRATLEY, R.E.; TREUTH, M.S.; ROGERS, M.A.; GOLDBERG, A.P. Effects of strength training on muscle hypertrophy and muscle cell disruption in older men. *International Journal of Sports Medicine*, v.16, n.6, p.378-384, 1995.

76- SIQUEIRA, L.O.; MUCCINI, T.; DALL AGNOL, I.; FILLA, L.; TIBBOLA, P.; LUVISON, A.; COSTA, L.; MOREIRA, J.C.F. Análise de parâmetros bioquímicos séricos e urinários em atletas de meia maratona. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v.53, n.7, p.844-852, 2009.