

VARIABILIDADE INTERINDIVIDUAL DA HIPERCCKEMIA APÓS O EXERCÍCIO EXCÊNTRICO

Elton Pereira

Licenciado em Educação Física / UNIG / RJ
eltongigante77@hotmail.com

Darlan de Sousa Santos Junior

Licenciado em Educação Física / UNIG / RJ
xock13@yahoo.com.br

Álvaro Dutra de Souza

Especialista em Análises Clínicas / Centrolab / RJ
alvarocentrolab@hotmail.com

Pierre Augusto

Mestrando em Bioengenharia / Unicastelo / RJ
Especialista em Traumatologia e Terapia Manual / Faculdade Redentor / RJ
pierreaugusto@gmail.com

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar quanto risco um exercício de resistência excêntrico pode proporcionar aos indivíduos que apresentem distintas respostas de hiperCKemia. Vinte e seis homens saudáveis realizaram um protocolo de exercício, durante o qual duas séries de 30 repetições excêntricas de rosca bíceps foram realizadas com 120% de 1 repetição máxima (1RM). Os indivíduos forneceram amostras de sangue antes e 48h após o exercício para avaliar níveis séricos da creatina quinase (CK). Baseado nas respostas da atividade sérica de CK os sujeitos foram separados em dois grupos, denominados: Respondedores Normais (NR) ou Altos Respondedores (HR). Uma grande variabilidade interindividual na atividade sérica de CK após o exercício e uma diferença significativa entre NR e HR foram observadas. O volume de treino não demonstrou diferença significativa entre NR e HR. O principal achado foi a grande variabilidade interindividual da atividade sérica da CK, que é observada mesmo quando se usa um único exercício mostrando variação no risco de lesões entre os indivíduos.

Palavras-chave: exercício físico, dano muscular, marcadores bioquímicos, creatina quinase.

ABSTRACT

The objective this study was to assess how much risk an eccentric resistance exercise can provide individuals with different responses hiperCKemia. Twenty-six healthy men performed an exercise protocol during which two sets of 30 repetitions of eccentric biceps curls were performed with 120% of 1 repetition maximum (1RM). The subjects provided blood samples before and 48h after exercise to evaluate serum levels of creatine kinase (CK). Based on the responses of serum CK activity the subjects were divided into two groups, named: Normal responders (NR) and High Responders (HR). A large interindividual variability in serum CK activity after exercise and a significant difference between NR and HR were observed. The volume of training showed no significant difference between NR and HR. The main finding was the large interindividual variability of serum CK activity, which is observed even when using a single exercise showing the variation in risk of injury among individuals.

Key-Words: exercise, muscle damage, biochemical markers, creatine kinase.

1. INTRODUÇÃO

Aumento na atividade das proteínas musculares específicas, tais como creatina quinase (CK) no sangue têm sido amplamente utilizados para diagnosticar lesões do músculo esquelético (BRANCACCIO et al., 2007; CLARKSON e HUBAL, 2002; CLARKSON et al., 2006; CLARKSON et al., 1992; MOUGIOS, 2007; NOSAKA et al., 2002). Após o exercício intenso, quando o exercício excede certo limite da capacidade muscular, o extravasamento de CK no líquido intersticial é absorvido pelo sistema linfático, volta para a circulação e permanece elevada por 2 a 6 dias após o exercício (BRANCACCIO et al., 2007; CLARKSON e HUBAL, 2002; MOUGIOS, 2007). Esta condição é chamada hyperCKemia induzida pelo exercício. No entanto, esta condição não é uniforme e muitos estudos encontraram grande variabilidade interindividual na resposta da atividade sérica de CK após exercícios (CHEN, 2006; CLARKSON et al., 2006). As respostas da CK dependem do gênero (BRANCACCIO et al., 2007), idade (ROTH et al., 2000), estado de treinamento (VINCENT e VINCENT, 1997), composição das fibras musculares (MAGAL et al., 2010), e características genéticas (HELED et al., 2007).

Os valores normais de referência propostos para a atividade sérica de CK são 60-400 U.L⁻¹ (KRATZ e LEWANDROWSKI, 1998), mas Mougios (2007) encontrou em atletas do sexo masculino uma variação de 1001 U.L⁻¹ (82-1083 U.L⁻¹), enquanto para homens fisicamente ativos mas não-atletas, a faixa relatada foi 446 U.L⁻¹ (45-491 U.L⁻¹). É importante notar que tanto a escala quanto os valores máximos são mais elevados quando comparados com valores normais de referência proposto. Lazarim et al. (2009) encontraram atividade da CK plasmática em 128 atletas profissionais do futebol durante o campeonato com um intervalo de 100-1700 U.L⁻¹. Os valores da atividade sérica de CK podem elevar-se mais de 1.000 U.L⁻¹ após exercícios de resistência (MACHADO e WILLARDSON, 2010; MACHADO et al., 2011), enquanto que quando o exercício é puramente excêntrico esses valores podem exceder 80.000 U.L⁻¹ (CLARKSON et al., 2006).

Não há explicação clara para a variabilidade da hyperCKemia após o exercício. Em 1992, Clarkson e colaboradores (1992) propuseram classificar os indivíduos de acordo com a resposta da atividade de CK. Eles classificaram como baixos respondedores (LR, abaixo de 500 U.L⁻¹), médios respondedores (MR, entre 500 e 2.000 U.L⁻¹) e altos respondedores (HR, mais de 2.000 U.L⁻¹). Recentemente, Heled et al. (2007) utilizaram a metodologia estatística (intervalo de confiança de mais de 90%) para classificar os indivíduos em duas categorias: Normal (NR) e Alto (HR) respondedores em busca de explicação genética para esta diferença entre os sujeitos. Eles sugerem que o polimorfismo da CK-MM-NcoI pode estar associada a atividades diferencial CK-MM em miócitos. Eles encontraram em 88 indivíduos moderadamente ativos, um percentual significativamente maior do genótipo AA em um grupo de HR versus uma porcentagem significativamente maior do genótipo G+ em um grupo NR (HR vs NR: AA 78% vs 36%, e G+ 22 % vs 64%, respectivamente). Além disso, 19,4% dos participantes com o genótipo AA foram definidos como HR em comparação com apenas 3,8% dos participantes com o genótipo G+.

Não está bem estabelecida a relação entre maior resposta da hyperCKemia induzida pelo exercício e a propensão a lesões, porém essa hipótese não deve ser negligenciada (CHEN et al., 2010; CHEN, 2006; MACHADO e WILLARDSON, 2010). Além disso, é relatado que há uma alta correlação entre hyperCKemia induzida por exercício e a concentração de mioglobina no sangue (CLARKSON et al., 2006). Embora a CK seja eliminada do sangue pelo sistema retículo-endotelial, a mioglobina é eliminada pelos rins. Níveis de mioglobina arterial elevada serão eliminados pela urina, resultando em mioglobinúria e também pode ser precipitado nos túbulos renais, potencialmente resultando em insuficiência renal aguda, especialmente em condições ambientais de estresse por calor e desidratação (OHTA et al., 2004; SKENDERY et al., 2006; WARREN et al., 2002).

Poucos estudos têm sido realizados para avaliar as respostas de hyperCKemia em projetos experimentais, com exercícios resistidos utilizados no cotidiano (MACHADO et al., 2011; RODRIGUES et al., 2010; RIBEIRO et al., 2008) mas somente um estudou separadamente os HR (MACHADO e WILLARDSON, 2010). Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar o quanto o risco de um único exercício de resistência pode proporcionar aos indivíduos moderadamente ativos fisicamente, que têm resposta hiperCKemia distinta induzida pelo exercício.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. Sujeitos

Participaram deste estudo 26 sujeitos do sexo masculino saudáveis, sem histórico de doenças osteomioarticulares ou cardiovasculares, moderadamente ativos fisicamente e **sem prática de musculação** entre 18 e 35 anos. Os sujeitos não estavam fazendo uso de medicamentos, suplementos alimentares, ou esteróides. As condições experimentais foram realizadas em conformidade com as normas do Conselho Nacional de Saúde, sob Resolução n° 196, promulgada em 10 de outubro de 1996, referindo-se à pesquisa científica com seres humanos e a Declaração de Helsinque (1964, reformular, em 1975, 1983, 1989 e 1996) da Associação Médica Mundial (http://www.wma.net/e/policy/17-c_e.html) e os sujeitos participaram voluntariamente.

Os sujeitos foram divididos em dois grupos com base nas respostas atividade sérica de CK: Normal respondedores (NR) e Alto Respondedores (HR). O grupo de HR foi definido como tendo o pico de CK pós-exercício maior que o percentil 90 (ou seja, $CK > 475,1 \text{ U.L}^{-1}$), tal como proposto por Heled et al. (2007). Seis voluntários foram classificados como HR.

2.2. Procedimentos

No primeiro dia todos os participantes foram informados sobre a natureza do estudo, preencheram um termo de consentimento sobre a participação voluntariada no estudo, foram submetidos a uma avaliação antropométrica constituída de estatura, massa corporal total (MCT) e a verificação do perímetro do braço e também foi feito o teste de 1RM, 72 horas depois o teste de 1RM foi refeito.

A coleta sanguínea foi realizada 96 horas após o início da pesquisa, antes da execução do exercício e 48 horas após a execução do exercício, que teve como objetivo realizar duas séries de 30 repetições com intervalo de 3 minutos com 120% de 1RM. Foi feito um Teste de Percepção de dor (PSD) conforme descrito por Evangelista et al 2011, utilizando a Escala Visual Analógica (EVA) onde os voluntários deveriam marcar, em uma escala de 0 a 10, a intensidade de dor que sentiam pré exercício e 48 horas pós exercício. O desenho experimental pode ser observado na figura 1.

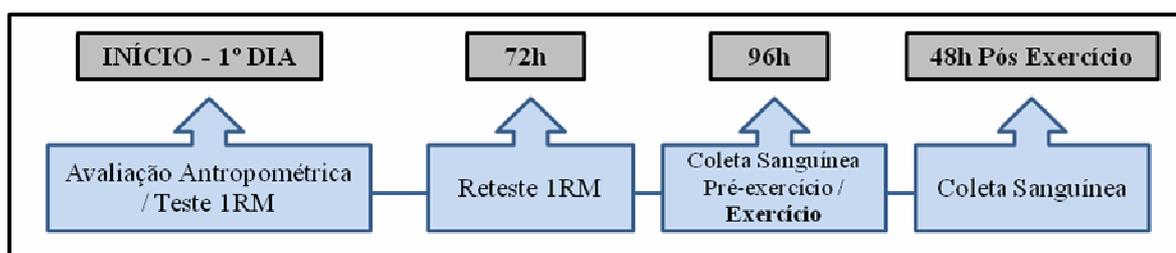


Figura 1: Desenho Experimental

Aproximadamente 5 ml de sangue venoso foram coletados no braço de cada sujeito. Esta alíquota foi dividida em dois tubos sendo um deles heparinizado para o hematócrito. A outra amostra foi centrifugada em uma centrífuga CELM COMBATE a 598 RPM e teve o soro separado para dosagem da atividade da enzima cretina kinase (CK) utilizando reagentes da marca LABTEST para as análises. A coleta foi realizada por um enfermeiro profissional habilitado e nas condições de higiene exigidas pelos órgãos públicos responsáveis. Para dosagem das enzimas foi utilizado método espectrofotométrico com um aparelho da marca BIOPLUS 200, semiautomático.

2.3. Instrumentos

O perímetro do braço foi aferido com uma fita de marca (Sanny), Massa Corporal Total e a Estatura foram obtidas com a balança e estadiômetro Fillizola. Na atividade foi utilizado um equipamento de rosca biceps, barra e anilhas.

2.4. Estatística:

Foram utilizados métodos de estatística descritiva média e desvio padrão em todas as variáveis. Todos os dados foram avaliados utilizando o teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade. Para comparar as medidas de atividade sérica de CK a da PSD foi utilizado 2x2 (2 grupos x 2 momentos) ANOVA. Quando necessário foi utilizado o teste post hoc de Bonferroni. Para comparar as variáveis antropométricas e de força foi utilizado o teste t de Student. Todos os testes tiveram como significância $p < 0,05$. Os testes estatísticos foram realizados em SPSS 17.0.

3. RESULTADOS

A idade, o perfil antropométrico, o percentual de 1RM e a atividade sérica de CK foram mensurados para verificar se a população participante era homogênea. As características dos indivíduos podem ser observadas na tabela 1.

Tabela 1: Características dos sujeitos (média \pm desvio padrão). Não ocorreu diferença significativa entre nenhum dos parâmetros. ($p > 0,05$)

Características	Grupo NR	Grupo HR	P
Idade (anos)	22,8 \pm 4,5	22,2 \pm 2,3	0,732
Peso (Kg)	70,2 \pm 14,2	80,3 \pm 0,176	0,176
Estatura (cm)	175,2 \pm 5,4	179,5 \pm 6,9	0,125
1RM (Kg)	16,1 \pm 2,9	18,0 \pm 3,8	0,191
Atividade Sérica de CK (u/l)	94,9 \pm 69,3	157,0 \pm 77,8	0,095

A figura 2 apresenta a variabilidade da atividade sérica de CK entre os grupos, analisada pré e 48 horas após os exercícios, pode-se observar que o grupo A obteve resposta normal em relação à atividade sérica de CK, enquanto o grupo B obteve resposta excessiva ou exagerada em relação à atividade sérica de CK.

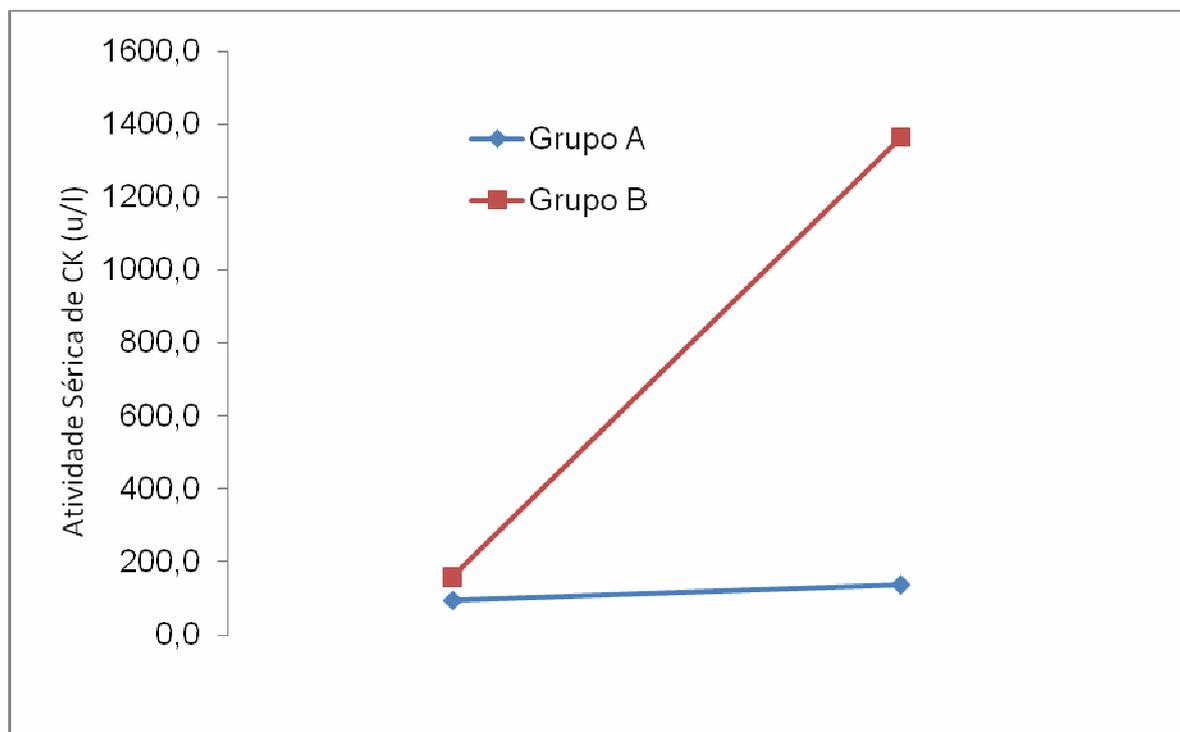


Figura 2: Variação da atividade sérica de CK entre os grupos NR e HR.

A tabela 2 apresenta a comparação das variações da atividade sérica de CK e da percepção subjetiva da dor (PSD) entre os grupos, pode-se observar que em ambos os parâmetros analisados não houve diferença significativa no período pré-exercício, porém é possível visualizar que no período pós-exercício houve diferença significativa nos parâmetros analisados. Também se pode observar diferenças entre os grupos ($p < 0.01$).

Tabela 2: Comparação das variações entre os grupos NR e HR. (*) aumento significativo em relação à medida PRÉ ($p < 0,05$).

Características	Grupo NR	Grupo HR	P
Atividade Sérica de CK (u/l) Pré	94,9±69,3	157,0±77,8	0,095
Atividade Sérica de CK (u/l) Pós	137,0±99,8*	1363,5±155,5*	0,000
PSD Pré	0,2±0,3	0,0±0,0	0,073
PSD Pós	4,2±2,1*	7,6±3,5*	0,007

4. DISCUSSÃO

O principal achado deste estudo foi uma grande variabilidade interindividual na atividade sérica de CK após uma sessão aguda de exercício de resistência tradicional. Nossos resultados corroboram achados anteriores utilizando métodos diferentes de exercício ou a amostra diferente (BRANCACCIO et al., 2007; MAGAL et al., 2010; MOUGIOS, 2007). A nosso conhecimento este é o primeiro estudo destinado a medir a variabilidade da atividade da CK em um típico exercício de resistência, e nossos resultados corroboram os achados de estudos anteriores com diferentes modalidades esportivas (LAZARIM et al., 2009; MOUGIOS, 2007) ou exercício isocinético (CHEN, 2006). A atividade sérica de CK pode ser elevada para 24 horas após exercícios intermitentes, com um retorno gradual aos níveis basais em 72-96 h, o presente estudo corrobora com as investigações anteriores sobre esta tendência. A atividade da CK foi significativamente elevada acima dos níveis pré-exercício 48h pós-exercício.

Outro achado importante foi que alguns indivíduos respondem mais acentuadamente para o exercício, liberando mais CK na corrente sanguínea. A atividade sérica de CK é um indicador amplamente utilizado para lesões musculares, mas pode variar entre os indivíduos em resposta ao exercício de modo que uma parcela da população tem um aumento exagerado da atividade sérica de CK. Essa parcela da população tem sido denominada Alto Respondedores (HR) (CLARKSON et al., 1992; CHEN, 2006; HELED et al., 2007; MACHADO e WILLARDSON, 2010). No entanto, nenhum dos critérios clínicos e fisiológicos foram estabelecidos para definir HR, e as razões de uma resposta exagerada não são totalmente compreendidas, mas podem refletir a genética (HELED et al., 2007), tipo de fibra, e / ou alguns outros fatores ambientais e comportamentais (CLARKSON et al., 1992).

Os primeiros estudos desenvolvidos para identificar os HR utilizaram protocolos de exercícios muito diferentes, mas nenhum deles usava um protocolo de exercício baseado treino de resistência como no dia a dia. Por exemplo, Chen (2006) realizou um estudo com 30 indivíduos realizando 30 contrações excêntricas (ECC) a 80% da força isométrica máxima (CIM), enquanto em Heled et al (2007), 88 indivíduos foram submetidos ao teste de esforço, que incluiu subidas em escada (altura de 30 cm cada degrau) durante 5 minutos em um ritmo de 54 passos / min (usando um metrônomo), seguido de 15 agachamentos em 1 min enquanto usava uma mochila com pesos de 30% do seu peso corporal durante todo o experimento. Em nosso estudo, mostramos que é possível classificar os indivíduos como HR ou NR com uma única sessão de exercícios de resistência amplamente utilizado por vários profissionais de todos os níveis ao redor do mundo.

Clarkson e colaboradores (2006) encontraram em 203 indivíduos uma forte correlação ($r = 0,80$) entre a atividade sérica de CK e da concentração de mioglobina sérica após uma sessão de exercício excêntrico. Níveis de mioglobina arterial elevada podem ser eliminados na urina, resultando em mioglobinúria e também pode ser precipitado nos túbulos renais, potencialmente resultando em insuficiência renal aguda, esta condição é chamada rabdomiólise por esforço (RBE). Se uma resposta da CK elevada para o exercício implica uma maior susceptibilidade a RBE não se sabe, mas independente disso, os critérios para identificar os indivíduos mais suscetíveis são necessários.

Conforme observado em estudos anteriores (CLARKSON et al., 1992; CHEN, 2006; HELED et al., 2007; MACHADO e WILLARDSON, 2010), o desempenho não foi diferente entre os grupos HR e NR. A atividade de CK sérica varia com o volume e a intensidade do exercício, então, uma vez que o desempenho, medido pelo número de repetições e o volume (repetições x peso), não diferiu significativamente entre os grupos em qualquer momento, podemos concluir que a variação na atividade sérica de CK ocorreu por outros mecanismos, que envolvem características próprias de HR. No momento, as características genéticas são os melhores candidatos entre as explicações para as elevadas respostas da atividade de CK dos HR. Yamin et al. (2008) encontraram uma associação positiva entre polimorfismo do gene da IL6 e resposta de CK sistêmica ao exercício extenuante, enquanto Hubal et al. (2010) encontraram que as variações de quimiocina ligante 2 (CCL2) e seu receptor de quimiocina 2 (CCR2) estão associados com a função muscular e valores de CK. Heled et al. (2007) encontraram que o genótipo do polimorfismo NcoI CK-MM foi associado com o risco de ter uma resposta exagerada da CK após exercício. Estes estudos parecem indicar a direção que o mecanismo genético é a razão mais importante para as respostas exageradas de alguns indivíduos.

5. CONCLUSÃO

A principal conclusão deste estudo foi que há uma grande variabilidade interindividual na atividade de CK induzida pelo exercício e que esta variabilidade é vista mesmo quando se usa um único exercício. Os resultados mostram um grupo de indivíduos com maior risco de lesão muscular, apesar de o volume total ser o mesmo. Estes indivíduos são altamente responsivos (HR), mesmo fazendo um exercício para um grupo muscular pequeno (flexores do cotovelo) com um pequeno número de repetições.

6. REFERÊNCIAS

- BRANCACCIO, P.; MAFFULLI, N.; LIMONGELLI, F. M. Creatine Kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bul.* v. 81-82, p. 209-230, 2007.
- CHEN, T. C.; CHEN, H-L.; LIN, M-J.; WU, C-J.; NOSAKA, K. Potent protective effect conferred by four bouts of low intensity eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc.* v. 42, p. 1004-1012, 2010.
- CHEN, T. C. Variability in muscle damage after eccentric exercise and the repeated bout effect. *Res Q Exerc Sport.* v. 77, p. 374-383, 2006.
- CLARKSON, P. M.; HUBAL, M. J. Exercise-induced muscle damage in humans. *Am J Phys Med Rehabil.* v. 81, p. S52-S69, 2002.
- CLARKSON, P. M.; KEARNS, A. K.; ROUZIER, P.; RUBIN, R.; THOMPSON, P. D. Serum Creatine Kinase Levels and Renal Function Measures in Exertional Muscle Damage. *Med Sci Sports Exerc.* v. 38, p. 623-627, 2006.
- CLARKSON, P. M.; NOSAKA, K.; BRAUN, B. Muscle function after exercise-induced muscle damage and rapid adaptation. *Med Sci Sports Exerc.* v. 24, p. 512-520, 1992.
- EVANGELISTA, R ; PEREIRA, R ; HACKNEY, AC ; MACHADO, M. Rest interval between resistance exercise sets: length affects volume but not CK activity or muscle soreness. *International Journal of Sports Physiology and Performance*, v. 6, p. 118-127, 2011.
- HELED, Y.; BLOOM, M. S.; WU, T. J.; STEPHENS, Q.; DEUSTER, P. A. CK-MM and ACE genotypes and physiological prediction of the creatine kinase response to exercise. *J Appl Physiol.* v. 103, p. 504-510, 2007.
- HUBAL, M. J.; DEVANEY, J. M.; HOFFMAN, E. P.; ZAMBRASKI, E. J.; GORDISH-DRESSMAN, H.; KEARNS, A. K. et al. CCL2 and CCR2 polymorphisms are associated with markers of exercise-induced skeletal muscle damage. *J Appl Physiol.* v. 108, p. 1651-1658, 2010.
- KRATZ, A.; LEWANDROWSKI, K. B. MGH case records - normal reference laboratory values. *N Engl J Med.* v. 339, p. 1063-1072, 1998.
- LAZARIM, F. L., ANTUNES-NETO, J. M.; SILVA, F. O.; NUNES, L. A.; BASSINI-CAMERON, A.; CAMERON, L. C. et al. The upper values of plasma creatine kinase of professional soccer players during the Brazilian National Championship. *J Sci Med Sport.* v. 12, p. 85-90, 2009.

- MACHADO, M.; WILLARDSON, J. M. Short Recovery Augments the Magnitude of Muscle Damage in High Responders. *Med Sci Sports Exerc.* v. 46, p. 1370-1374, 2010.
- MACHADO, M.; KOCH, A. J.; WILLARDSON, J. M.; PEREIRA, L. S.; CARDOSO, M. I.; MOTTA, M. K. S. et al. Effect of varying rest intervals between sets of assistance exercises on creatine kinase and lactate dehydrogenase responses. *J Strength Cond Res.* v. 24, p. 000-000, 2011.
- MAGAL, M.; DUMKE, C. L.; URBIZTONDO, Z. G.; CAVILL, M. J.; TRIPLETT, N. T.; QUINDRY, J. C. et al. Relationship between serum creatine kinase activity following exercise-induced muscle damage and muscle fibre composition. *J Sports Sci.* v. 28, p. 257-266, 2010.
- MOUGIOS, V. Reference intervals for serum creatine kinase in athletes. *Br J Sports Med.* v. 41, p. 674-678, 2007.
- NOSAKA, K.; NEWTON, M.; SACCO, P. Muscle damage and soreness after endurance exercise of the elbow flexors. *Med Sci Sports Exerc.* v. 34, p. 920-927, 2002.
- OHTA, T.; SAKANO, T.; IGARASHI, T.; ITAMI, N.; OGAWA, T. Exercise-induced acute renal failure associated with renal hypouricaemia: results of a questionnaire-based survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* v. 19, p. 1447-1453, 2004.
- RIBEIRO, V.; PEREIRA, R.; MACHADO, M. Resistance exercise-induced microinjuries do not depend on 1 or 3 minutes rest time interval between series. *Int J Sport Sci.* v. 13, p. 44-53, 2008.
- RODRIGUES, B. M.; DANTAS, E.; SALLES, B. F.; MIRANDA, H.; KOCH, A. J.; WILLARDSON, J. M. et al. Creatine kinase and lactate dehydrogenase responses after upper body resistance exercise with different rest intervals. *J Strength Cond Res.* v. 24, p. 1657-1662, 2010.
- ROTH, S. M.; MARTEL, G. F.; IVEY, F. M.; LEMMER, J. T.; METTER, E. J.; HURLEY, B. F. et al. High-volume, heavy-resistance strength training and muscle damage in young and older women. *J Appl Physiol.* v. 88, p. 1112-1118, 2010.
- SKENDERI, K. P.; KAVOURAS, S. A.; ANASTASIOU, C. A.; YIANNAKOURIS, N.; MATALAS, A. Exertional Rhabdomyolysis during a 246-km Continuous Running Race. *Med Sci Sports Exerc.* v. 38, p. 1054-1057, 2006.
- VINCENT, H. K.; VINCENT, K. R. The effect of training status on the serum Creatine Kinase response, soreness and muscle function following resistance exercise. *Int J Sports Med.* v. 18, p. 431-437, 1997.
- WARREN, J. D.; BLUMBERGS, P. C.; THOMPSON, P. D. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve.* v. 25, p. 332-347, 2002.
- YAMIN, C.; DUARTE, J. A. R.; OLIVEIRA, J. M. F.; AMIR, O.; SAGIV, M.; EYNON, N. et al. IL6 (-174) and TNFA (-308) promoter polymorphisms are associated with systemic creatine kinase response to eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol.* v. 104: p. 579-586, 2008.