

Fisioter Bras 2016;17(4):375-83

REVISÃO

Marcadores bioquímicos no diagnóstico da lesão muscular

Biochemical markers diagnostic in injury muscle

Natália Ferraz Mello*, Janne Claia Vichetti*, Alecsandra Pinheiro Vendrusculo, M.Sc.**

*Acadêmica do Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Franciscano, Santa Maria/RS,

**Docente Curso de Fisioterapia do Centro Universitário Franciscano, Santa Maria/RS

Recebido em 7 de agosto de 2014; aceito em 11 de agosto de 2015.

Endereço para correspondência: Alecsandra Pinheiro Vendrusculo, Rua Daltro Filho, 397, 97015-280 Santa Maria RS, E-mail: alec@unifra.br, natalia.ferraz.mello@gmail.com, janneclaia@hotmail.com

Resumo

O exercício físico vem sendo evidenciado, pois proporciona significativos benefícios para a saúde, porém a realização sem orientação pode aumentar a suscetibilidade a lesões. Recentemente, pesquisadores têm avaliado diferentes tipos de marcadores bioquímicos a fim de compreender os mecanismos envolvidos no desencadeamento de uma lesão musculoesquelética. Por esse motivo, faz-se necessário revisar a utilização de marcadores bioquímicos como instrumentos no diagnóstico da lesão, a fim de reconhecer quais são os marcadores mais utilizados atualmente. O levantamento bibliográfico foi realizado nos bancos de dados Lilacs, Medline, Pubmed e Scielo. Os critérios de inclusão foram artigos que relatavam a utilização de marcadores bioquímicos para diagnosticar lesões, idiomas inglês e português, anos de publicação de 2007 a 2013. Após a busca, foram selecionados 16 estudos para a análise. É possível concluir que o marcador mais utilizado é a Creatina Kinase (CK) e seu comportamento pode variar em diversos fatores, porém associação de biomarcadores demonstra ser mais eficiente. Por fim os marcadores bioquímicos são utilizados principalmente para a área desportiva, pois permitem diagnóstico precoce.

Palavras-chave: exercício físico, lesão muscular, biomarcadores.

Abstract

Physical exercise has been evidenced once it provides meaningful health benefits; however, its performance without orientation may increase the susceptibility to lesions. Recently, researchers have evaluated different types of biochemical markers to understand the mechanisms involved in the onset of a musculoskeletal injury. For this reason, it is necessary to review the use of biochemical markers as a tool in the diagnosis of lesions in order to recognize which are the most widely used. The literature survey was conducted in Lilacs, Medline, Pubmed and Scielo databases. The inclusion criteria were articles that reported the use of biochemical markers for diagnosing injuries, in English and Portuguese languages, publishing from 2007 to 2013. After the research, 16 studies were selected for the analysis. It is possible to conclude that the most widely used marker is the Creatine Kinase (CK) and its behavior can vary in many factors, but the association of biomarkers was more efficient. Finally, the biochemical markers are used primarily for the sports area as they allow early diagnosis.

Key-words: physical exercise, muscle injury, biomarkers.

Introdução

Cada vez mais se fala sobre qualidade de vida e, por conseguinte, a atividade física vem sendo evidenciada, pois proporciona significativos benefícios para a saúde [1]. Segundo um estudo do IBGE de 2008 [2], 41,4 milhões de pessoas, de 14 anos ou mais de idade, praticaram exercício físico no Brasil nos 3 meses anteriores ao estudo. A frequente realização de exercícios físicos de alta intensidade ou exaustivos pode aumentar a suscetibilidade a lesões, promover a fadiga e *overtraining* [3]. Lesões musculares, segundo Jarvinen [4], ocorrem principalmente nos esportes, sua frequência varia de 10% a 55% de todos os danos musculares, podendo ser causadas por contusão, estiramento ou laceração.

Por esse motivo, fazem-se necessários o diagnóstico precoce e a orientação adequada de possíveis danos musculares. A prescrição do exercício e treinamento envolve vários fatores incluindo a necessidade da avaliação da intensidade do treino por profissionais da área [3].

Atualmente, pesquisadores têm avaliado diferentes tipos de marcadores bioquímicos a fim de compreender os mecanismos envolvidos no desencadeamento de uma lesão musculoesquelética. Dentre os objetivos destes estudos, pode ser mencionada a prevenção ou a diminuição da interrupção do treinamento físico, de forma a melhorar a qualidade de vida e desempenho. O diagnóstico da lesão muscular por biomarcadores, afirma Lisboa [5], permite resultados precoces comparado com os exames de imagem por fazer um rastreamento generalizado no organismo, podendo indicar possíveis lesões.

Dentre esses marcadores, podem ser citados os valores séricos de determinadas enzimas, tais como a creatine kinase (CK), a lactato desidrogenase (LDH), mioglobulina (MB), fragmentos da cadeia pesada de miosina, troponina-I, Alanina Aminotransferase (ALT), aldolase, anidrase carbônica e Aspartato Aminotransferase (AST). Brancaccio *et al.* [6] postulam que estas enzimas são utilizadas como marcadoras de dano musculotendíneo por serem citoplasmáticas e impermeáveis à membrana plasmática, apresentando aumento de seus valores séricos. Níveis aumentados dessas moléculas no líquido extracelular podem indicar uma alteração da permeabilidade da membrana ou rompimento desta, sendo provocada pelo exercício físico [3].

Este estudo tem por objetivo revisar a utilização de marcadores bioquímicos como instrumentos no diagnóstico da lesão, a fim de reconhecer quais são os marcadores mais utilizados atualmente, para facilitar o diagnóstico e consequentemente auxiliar no tratamento da lesão muscular.

Material e métodos

Trata-se de um trabalho observacional do tipo bibliográfico, cuja metodologia apoia-se na leitura exploratória e seletiva de material referente aos marcadores bioquímicos utilizados no diagnóstico de lesão muscular. Os descritores para toda a pesquisa bibliográfica foram: lesão muscular, marcadores bioquímicos e seus correspondentes em inglês.

O levantamento bibliográfico foi realizado nos bancos de dados Lilacs, Medline, Pubmed e Scielo. Os critérios de inclusão utilizados para o desenvolvimento deste trabalho foram artigos que relatavam a utilização de marcadores bioquímicos para diagnóstico lesão, idiomas inglês e português, anos de publicação de 2007 a 2013.

Após a pesquisa, foram encontrados 32 artigos relacionados com o tema pesquisado, destes 18 artigos foram excluídos da pesquisa por não se enquadrarem nos critérios de inclusão, ou seja, não contemplar os principais tópicos abordados neste estudo como a utilização de marcadores bioquímicos para diagnóstico de lesão muscular e foram publicados anterior a 2007, restando 14 estudos, os quais foram descritos ao longo deste trabalho.

Resultados

No que diz respeito a Ck foram encontrados 5 estudos, listados nas tabelas I e II, os quais foram divididos para melhor compreensão em colunas autor e ano, objetivo, método e resultado.

Tabela I – Estudos que utilizaram Creatina Kinase (CK) como marcador bioquímico na lesão.

Autor	Objetivo	Método	Resultado
Souza et al. [7]	Avaliar os níveis séricos de marcadores de danos musculares em atletas após jogo de futebol de salão	Amostra foi composta por seis atletas. Foram coletadas amostras sanguíneas dos atletas 30 minutos antes do jogo, imediatamente após o jogo 1 (pós-jogo 1) e imediatamente após o segundo jogo (pós-jogo 2), que foi realizado 24 horas após o jogo 1.	Aumento significativo nos níveis de CK imediatamente após o término dos jogos 1 e 2, quando comparados aos valores pré-jogo. Nenhuma diferença significativa foi observada comparando os valores de CK entre jogo 1 e o jogo 2.
Coelho et al. [8]	Analisar a cinética da concentração plasmática de CK em uma temporada competitiva de futebol	Participaram 17 atletas profissionais de futebol os quais foram monitorados durante três meses durante o campeonato nacional. A concentração plasmática da CK foi mensurada antes da pré-temporada e em quatro momentos após os jogos (pós-1 (12-20h), pós-2 (36-48h), pós-3 (60-65h) e pós-4 (90-110h)).	Valores da concentração plasmática de CK foram maiores em todas as pós-jogo em comparação com a fase pré. Pós-2 foi menor que pós-1 e maior que pós-3 e 4. Pós-3 e Pós-4 foram semelhantes.
Machado e Coertjens [9]	Revisar na literatura os mecanismos envolvidos na lesão em praticantes de <i>kitesurfing</i> e o papel desempenhado pela CK como marcadora de lesão esportiva.	Revisão narrativa a partir de buscas feitas nos idiomas inglês, português e alemão, em bases de dados com a combinação das palavras-chave <i>sports, kitesurfing, eccentric exercise, lesion, injury e creatine kinase</i> .	Os níveis sanguíneos da CK, bem como seu comportamento ao longo do tempo, podem variar em função do tipo e da intensidade do exercício realizado.

Tabela II - Estudos que utilizaram Creatina Kinase (CK) como marcador bioquímico na lesão.

Autor	Objetivo	Método	Resultado
César et al. [10]	Verificar as modificações séricas de CK, 24h após a realização de uma rotina de alongamentos submáximos e dos testes máximos de flexibilidade estática e de uma repetição máxima (1RM).	Participaram do estudo 16 estudantes, os quais foram divididos em dois grupos, o experimental que realizou a série de alongamentos, testes máximos de flexionamento estático em semanas distintas e o grupo controle que não realizou nenhuma intervenção física durante o período de coletas. Foram feitas coletas de basal, pré-flexionamento estático e uma coleta 24h após essa rotina no experimental. O mesmo padrão foi adotado para o teste de força máxima e para rotina de alongamentos. O grupo controle realizou duas coletas de sangue: uma coleta basal e outra 24h após coleta basal, sem nenhuma intervenção física entre elas.	Observou-se no grupo experimental que não foram encontrados aumentos significativos nos valores de CK 24h após os exercícios de alongamento (sub-máximo) e pós rotina de flexionamento estático. No entanto, observou-se um aumento significativo deste marcador 24h pós-teste de 1-RM. O grupo controle não apresentou diferenças estatisticamente significativas.
Mougios[11]	Produzir valores de referência para CK em atletas, já que a concentração de soro de CK é amplamente usada como um índice de danos musculares da fibra no esporte e exercício.	O nível de CK foi determinado em amostras de soro de 483 atletas do sexo masculino e 245 atletas do sexo feminino, as quais foram obtidas durante o período de treinamento e competição. Foi utilizado um grupo controle de não atletas. A monitorização foi feita por meio da medição bioquímica ao longo de 10 anos.	Atletas do sexo masculino tiveram maiores concentrações de CK, seguidos por atletas femininos e masculinos não atletas. Comparando os gêneros, o masculino obteve maiores concentrações e os atletas obtiveram maiores índices.

Já a estudos referentes à combinação de biomarcadores foram encontrados 7, listados nas tabelas 3, 4 e 5, igualmente divididos em colunas autor e ano, objetivo, método e resultado.

Tabela III – Estudos que utilizaram combinação de biomarcadores para diagnóstico de lesão muscular.

Autor	Objetivo	Método	Resultado
Siqueira et al. [12]	Analisar as alterações bioquímicas agudas em atletas submetidos a uma prova de meia maratona.	Foram incluídos no estudo 20 maratonistas profissionais do sexo masculino, os quais realizaram a prova de meia maratona 21km num tempo médio de 70 minutos. As amostras de sangue foram coletadas 15 minutos antes do aquecimento para a corrida e 15 minutos após seu término	Aumento significativo na concentração sérica de CK total e frações MM e MB.
Morales et al. [13]	Análise dos efeitos bioquímicos da creatinina, Acido Úrico (AU), CK e da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) provocados por uma prova de corrida de "rua" de 6 Km.	Participaram 15 atletas masculinos separados em três grupos, o grupo 1 dos melhores Tempos (G1MT), o 2 dos tempos Intermediários (G2TI) e o terceiro dos Piores Tempos (G3PT). Foram coletadas amostras de sangue 30 min antes e imediatamente após a corrida.	Aumentos significativos intergrupos nas atividades séricas de creatina em G1MT, G2TI e G3PT respectivamente, em AU, CK e TFG não houve diferença significativa.
Figueredo et al. [14]	Avaliar os níveis plasmáticos dos de CK, lactato desidrogenase e mioglobina, em atletas profissionais de voleibol após exercícios musculares anaeróbicos, com e sem uso de meia elástica.	Dez jogadoras de voleibol. As coletas foram feitas em três momentos: M0 início da manhã, com as atletas em repouso sem uso de meia elástica; M1, início da manhã, após a realização de atividade física com uso de meia elástica; M2, sete dias depois, após a realização dos mesmos exercícios, porém sem uso de meia elástica. Aplicou-se a escala de Borg após cada série de atividade física para avaliação do esforço.	Houve diferenças estatisticamente significativas entre M1 e M2 para os valores de CK e lactato desidrogenase, mas não para os valores de mioglobina. Não houve diferença estatística significativa entre os escores na escala de Borg.

Tabela IV – Estudos que utilizaram combinação de biomarcadores para diagnóstico de lesão muscular.

Artigo	Objetivo	Método	Resultado
Mannrich[15]	Mensurar as concentrações séricas de marcadores bioquímicos de lesão musculoesquelética e o estado psicológico de atletas profissionais de futebol de uma equipe de futebol da primeira divisão.	Foram avaliados 11 atletas do sexo masculino, divididos em dois grupos, o primeiro com concentrações séricas normais e o segundo que havia acima da normalidade. As coletas ocorreram ao longo do macrociclo anual de treinos e jogos, sempre antes dos treinos no período matutino em seis períodos distintos de treinamento (pré-temporada, PT, período competitivo 1, C1, período competitivo 2, período competitivo com intervalo de 72h após a última atividade, período competitivo, C3 e período competitivo C4). Foram analisadas as concentrações de CK, LDH, AST, ALT, Magnésio (Mg) e Cálcio (Ca).	Os valores enzimáticos e minerais encontrados nos períodos analisados demonstraram variações significativas comparados com a PT em ambos os grupos. A AST, CK e a LDH demonstram uma grande sensibilidade ao aumento de risco de lesão para o grupo 1 e 2, apresentando aumentos progressivos e simultâneos para os períodos analisados. No grupo 1 o maior período de incidências de lesões foi em C4, já no grupo 2 em C1. A ALT, Ca e Mg não são bons marcadores de lesão.
Foschini et al. [1]	Investigar através de revisão as relações do exercício físico com o dano muscular e dor muscular de início tardio (DMIT), considerando os marcadores CK, LDH, fragmentos da cadeia pesada de miosina, troponina-I e mioglobina.	Revisão de literatura de periódicos nacionais e internacionais.	Substâncias que não têm a capacidade de atravessar a barreira da membrana sarcoplasmática, como CK, LDH, MHC, troponina-I e mioglobina, extravasam para o meio extracelular após o dano nas estruturas musculares, tornando o aumento da concentração sérica dessas substâncias potentes marcadores indiretos de dano muscular.

Tabela V – Estudos que utilizaram combinação de biomarcadores para diagnóstico de lesão muscular.

Autor	Objetivo	Método	Resultado
Lisbôa [5]	Revisar a utilização de marcadores bioquímicos como indicadores de lesão fadiga devido à sobrecarga de treinamento.	Revisão bibliográfica nas bases de dados Scielo e Pubmed usando as seguintes palavras chaves: fatigue, biochemical markers, biomarkers, overtraining, muscle damage, high performance sports e exercise.	Atualmente o marcador bioquímico mais utilizado é a CK, entretanto uma combinação de biomarcadores pode proporcionar uma melhor avaliação do quadro de dano muscular existente de que o uso de um único marcador.
Ascensão et al. [16]	Avaliar os efeitos de uma única sessão de imersão em água fria e imersão em água termoneutra em disfunção muscular e danos em jogadores de futebol	Participaram do estudo 20 jogadores de futebol do sexo masculino. Os jogadores foram divididos em dois grupos, um com tratamento com água fria e outro com tratamento em água termoneutra. A lesão muscular (creatina quinase, mioglobina), inflamação (proteína C-reativa), função neuromuscular (salto e capacidade de sprint e força isométrica máxima do quadríceps), e de início tardio muscular dor foram avaliados antes, após 30 minutos do fim, 24h e 48 h.	Após a partida, os jogadores de ambos os grupos apresentaram aumento da atividade da creatina quinase plasmática (30 min, 24 h, 48 h), a mioglobina (30 min) e C-reativa de proteína (30 min, 24 h), as concentrações. No entanto, não foram observadas alterações diferenciais entre a água termoneutra e fria grupos de imersão em água da creatina-quinase (30 min, 24 h, 48 h), mioglobina (30 min), a proteína C-reativa (30 min, 24 h, 48 h), a força de quadríceps (24 h) e quadríceps (24 h), panturrilha (24 h) e adutor (30 min) dor muscular de início tardio.

Por não se enquadrarem nos critérios de divisão das tabelas acima, dois outros estudos serão percorridos a seguir. Brancaccio *et al.* [17], revisando biomarcadores de lesão muscular, afirmam que os níveis séricos de enzimas do músculo esquelético ou proteínas são marcadores do estado funcional do tecido muscular, que variam amplamente em ambas as condições patológicas e fisiológicas. Discorrem ainda que Creatina qKnase, lactato desidrogenase, aldolase, mioglobina, troponina, aspartato aminotransferase, e anidrase carbônica são os marcadores séricos mais úteis de lesão muscular, mas a apoptose em tecidos musculares subsequentes para o exercício extenuante também pode ser desencadeada por aumento do estresse oxidativo, recomendando-se a utilização de mais de um para fornecer uma melhor estimativa de estresse muscular.

Segundo revisão de literatura sobre CK realizada por Brancaccio *et al.* [6], os níveis totais desta enzima dependem da idade, gênero, raça, massa muscular, atividade física e condição climática. Os autores afirmam ainda que altos níveis de CK em indivíduos aparentemente saudáveis podem estar correlacionados com o treinamento físico status, como eles dependem de danos do sarcomêro, como exercício extenuante que leva danos as células musculares esqueléticas resultando em aumento da CK total no soro. O pico de CK é maior em exercícios que utilizam contrações excêntricas e 24 h após a sessão de exercício.

Discussão

As contrações geram tensões na fibra muscular, podendo levar a micro rupturas no sarcolema e lamina basal, os quais constituem a lesão muscular. A fase excêntrica se comparada à concêntrica proporciona maior quantidade de micro lesões musculares e também é nesse tipo de contração que a formação de radicais livres é maior [5]. Cruzat *et al.* [3] acrescenta ainda que o dano muscular em exercícios excêntricos é decorrente da ruptura de tecidos conectivos ligados a miofibrilas adjacentes, podendo ser componentes da célula muscular, da lâmina basal adjacente, da membrana plasmática muscular, do sarcômero, do retículo plasmático, ou ainda de uma combinação desses.

Para o diagnóstico precoce de dano muscular os marcadores bioquímicos são amplamente utilizados, pois permitem um rastreamento generalizado do organismo, sendo a área desportiva a mais evidenciada [5,18].

O biomarcador mais utilizado para diagnóstico de lesão é a Creatina Kinase, pois é o marcador que mais apresenta variações pré e pós-exercício, sobretudo após o exercício de força ou outros exercícios que exijam ações excêntricas [1;20]. Também segundo Foschini *et al.* [1] pela facilidade de coleta e, sobretudo, pelo baixo custo quando comparado aos métodos diretos. Porém a associação dele com outro marcador tem se mostrado mais eficiente, pelo fato que minimiza as limitações desse biomarcador. Contudo, para o rastreamento de lesões localizadas os métodos de diretos/imagens são mais fidedignos [21].

A análise de creatina kinase é realizada através de coleta sanguínea antes e depois de um treino específico e o índice de CK muda de acordo com diferentes protocolos, intensidade e variações fisiológicas, como gênero, idade, massa muscular, condição climática, tipo de exercício realizado e etnia [1,9]. Brancaccio *et al.* [17] afirmam que os diferentes níveis de CK estão relacionados com a massa corporal, atividade física e com níveis de repouso após treinamento. Os autores ainda sugerem que estudo de CK na medicina desportiva permite a obtenção de informação sobre o estado do músculo e os altos níveis de CK em indivíduos aparentemente saudáveis pode ser correlacionado com treinamento físico extenuante.

Seu maior pico varia entre 24 h e 72 h após a realização do exercício, porém já pode ser percebido o aumento imediatamente após a realização da atividade. Segundo Cruzat *et al.* [3], isto ocorre devido a lesão tornar-se mais extensiva durante este período. Machado e Coertjens [10] afirmam ainda que a intensidade que o esporte está sendo praticado irá influenciar no grau de elevação e na duração em que esses marcadores permanecerão na corrente sanguínea.

Os esportes mais utilizados para as análises são o futebol e maratona, no primeiro Ck apresenta pico maior imediatamente após, 24 h, 48 h e 72 h depois do jogo [7,8,15,16]. Em maratonas o nível maior de CK pode ser visto 15min após a prova e até 72 h depois [12,13].

Conclusão

Dessa forma, é possível concluir que o marcador mais utilizado é a Ck, porém associação de biomarcadores demonstra ser mais eficiente. O comportamento da Ck pode variar ao longo do tempo, tipo de contração muscular, intensidade e tipo de exercício executado, condições climáticas, raça e gênero. Os marcadores bioquímicos são utilizados principalmente para a área desportiva, pois permitem diagnóstico precoce, porém métodos de imagens apresentam resultados mais fidedignos se utilizados para análise regional.

Referências

1. Foschini D, Prestes J, Charro MA. Relação entre exercício físico, dano muscular e dor muscular de início tardio. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2007;9(1):101-6.
2. IBGE. Um Panorama da Saúde no Brasil acesso e utilização dos serviços, condições de saúde e fatores de risco e proteção à saúde. Rio de Janeiro: IBGE; 2008.
3. Cruzat VF. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. *Rev Bras Med Esporte* 2007;13(5):234-85.
4. Jarvinen TAH, Jarvinen T, Kaariainen M, Aarimaa V, Vaittinen S, Kalimo H et al. Muscle injuries: optimizing recovery. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2007;21(2):317-31.
5. Lisboa LM. Marcadores Bioquímicos na avaliação da lesão muscular associados ao treinamento físico [TCC]. Porto Alegre: UFRGS; 2010.

6. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *British Medical Bulletin* 2007;81(82):209-30.
7. Souza M, Medeiros C, Silva LA, Silveira TC, Silveira PC, Pinho CA et al. Avaliação sérica de danos musculares e oxidativos em atletas após partida de futsal. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2010;12(4):269-74.
8. Coelho DB, Morandi RF, Melo MAA, Garcia ES. Cinética da creatina quinase em jogadores de futebol profissional em uma temporada competitiva. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2011;13(3):189-94.
9. Machado M, Coertjens M. Kitesurfing: mecanismos de lesão e marcadores bioquímicos. *Rev Bras Ciênc Saúde* 2011;9(30).
10. César F. Modificações agudas dos níveis séricos de creatina quinase em adultos jovens submetidos ao trabalho de flexionamento estático e de força máxima. *Revista de Desporto e Saúde da Fundação Técnica e Científica do Desporto* 2008;4(3):49-55.
11. Mougious V. Reference intervals for serum creatine kinase in athletes. *Br J Sports Med* 2007;41(10):674-78.
12. Siqueira LO, Muccini T, Agnol ID, Filla L, Tibolla P, Luvison A. Análise de parâmetros bioquímicos séricos e urinários em atletas de meia maratona. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53(7).
13. Morales AP, Maciel RN, Jorge FS, Areas NT, Cordeiro DC, Viana MAS et al. Alterações dos níveis séricos de creatinina, ácido úrico, creatina quinase e da taxa de filtração glomerular em corredores de "rua". *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2013;15(1):71-81.
14. Figueiredo M, Figueiredo MF, Silva NP. Effect of elastic stockings on biomarkers levels of muscle soreness in volleyball players after exercise. *J Vasc Bras* 2011;10(4).
15. Mannrich G. Perfil dos marcadores bioquímicos de lesões músculo esquelética, relacionando ao estado psicológico, em atletas profissionais de futebol [Dissertação]. Florianópolis: UDESC; 2007.
16. Ascensão A, Leite M, Rebelo AN, Magalhaes S, Magalhaes J. Effects of cold water immersion on the recovery of physical performance and muscle damage following a one-off soccer match. *J Sports Sci* 2011;29(3):217-25.
17. Brancaccio P, Lippe G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(6):757-67.
18. Assumpção C, Lima LCR, Oliveira FBD, Greco CC, Danadai BS. Exercise-induced muscle damage and running economy in humans. *The Scientific World Journal*, 2013.
19. Oliveira A. Cinética de aparecimento e remoção de biomarcadores de lesão muscular, inflamação e estresse oxidativo após exercício combinado de alta intensidade [Tese]. Uberlândia: UFU; 2011.