







Biomarcadores de lesão tecidual em corrida intervalada de alta intensidade: uma revisão sistemática

Biomarkers of tissue injury in high-intensity interval running: a systematic review

Thiago Dias Sales^{1,2} , Danielli Braga de Mello³ , Wagner Siqueira Romão^{1,3} , Rodolfo de Alkmim Moreira Nunes¹ , Eduardo Borba Neves² , Juliana Brandão Pinto de Castro¹ , Rodrigo Gomes de Souza Vale^{1,4} 

1. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
2. Comissão de Desportos do Exército, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
3. Escola de Educação Física do Exército, RJ, Brasil
4. Universidade Estácio de Sá, Cabo Frio, RJ, Brasil

RESUMO

Introdução: A melhora da capacidade aeróbia e anaeróbia em atletas de diferentes modalidades esportivas está relacionada à realização de exercícios de alta intensidade, que causam microlesões celulares e levam a um processo inflamatório necessário para adaptação muscular. Marcadores bioquímicos, como creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH) vêm sendo utilizados para a mensuração de danos musculares e inflamatórios a fim de identificar a resposta fisiológica e auxiliar na melhora do desempenho esportivo. **Objetivo:** Descrever as alterações nos biomarcadores CK e LDH após a execução de corrida intervalada em alta intensidade. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática, seguindo as recomendações do PRISMA e registrada na PROSPERO (CRD42020201678), com uma busca na literatura em fevereiro de 2021, nas bases Medline, Lilacs, Scopus, SPORTDiscus, CINAHL, Web of Science, ScienceDirect, Cochrane e Scielo, utilizando os descritores “HIIT”, “L-Lactate Dehydrogenase”, “Creatine Kinase” e seus sinônimos, disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). **Resultados:** Dos 80 estudos encontrados inicialmente, 6 atenderam aos critérios de inclusão. Destes, quatro estudos apresentaram aumento significativos de CK e LDH simultaneamente, enquanto 1 estudo observou aumento significativo apenas de CK e o outro estudo apenas de LDH. Os aumentos nos biomarcadores ocorreram em magnitudes diferentes. Os protocolos dos estudos e as características da amostra mostraram alta heterogeneidade. **Conclusão:** A corrida intervalada de alta intensidade pode elevar os níveis CK e LDH de forma aguda, o que torna os mesmos excelentes marcadores para o risco de lesão e dosagem das cargas do exercício.

Palavras-chave: treinamento intervalado de alta intensidade; creatina quinase; lactato desidrogenase.

ABSTRACT

Introduction: The improvement of aerobic and anaerobic capacity in athletes of different sports is related to high-intensity exercise performance, which causes cellular microlesions and leads to an inflammatory process necessary for muscle adaptation. Biochemical markers, such as creatine kinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH), have been used to measure muscle and inflammatory damage to identify the physiological response and improving sports performance. **Objective:** To describe the changes in the CK and LDH biomarkers after high intensity interval running. **Methods:** It was conducted a systematic review following the PRISMA guidelines and registered on PROSPERO (CRD42020201678), with a literature search, in February 2021, in the Medline, Lilacs, Scopus, SPORTDiscus, CINAHL, Web of Science, ScienceDirect, Cochrane, and Scielo databases. We used the descriptors “HIIT”, “L-Lactate Dehydrogenase”, “Creatine Kinase” and their synonyms, available in the *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS) and Medical Subject Headings (MeSH). **Results:** From the 80 studies found, 6 met the inclusion criteria. Of these, four studies showed significant increases in CK and LDH simultaneously, while one study observed a significant increase only in CK and the other study only in LDH. The increases in biomarkers occurred at different magnitudes. The studies' protocols and the sample characteristics showed high heterogeneity. **Conclusion:** High-intensity interval running can acutely elevate CK and LDH levels, making them excellent markers for injury risk and exercise load dosing.

Keywords: high-intensity interval training; creatine kinase; lactate dehydrogenase.

Recebido em: 4 de maio de 2021; Aceito em: 12 de julho de 2021.

Correspondência: Thiago Dias Sales, Comissão de Desportos do Exército, Almirante Floriano Peixoto, s/n Urca 22291-090 Rio de Janeiro RJ. thiago_tds90@yahoo.com.br

Introdução

O treinamento intervalado de alta intensidade (high intensity interval training – HIIT) é um método de treinamento amplamente utilizado e eficaz em vários esportes, incluindo eventos de resistência e sprint/potência [1]. De acordo com diferentes combinações de intensidade de trabalho e duração da sessão, o HIIT usa protocolos de intervalo de trabalho diferentes, incluindo intervalo longo (2-4 min de trabalho/sessão em intensidade submáxima, LI-HIIT), intervalo curto (< 45 s de trabalho/sessão em intensidade submáxima, SI-HIIT), intervalo de sprint (> 20-30 s de trabalho/sessão perto da intensidade máxima, SIT) e exercícios de sprint repetidos (\leq 10 s de trabalho/sessão próximo à intensidade máxima, RST). Quando o número de repetições é aumentado, os protocolos HIIT podem ser implementados com volume de sessão alto (16 min de trabalho) ou baixo (4 min de trabalho) (HV-HIIT ou LV-HIIT) [2].

O HIIT requer uma integração de vários sistemas fisiológicos. As contribuições de ATP-fosfocreatina (PCr) e da via metabólica glicolítica são necessárias para alcançar alta intensidade de exercício, enquanto uma via metabólica oxidativa é predominante para manter a alta intensidade de exercício o maior tempo possível [3].

Os exercícios de alta intensidade trazem benefícios para atletas de diferentes modalidades [4] e estão relacionados a uma série de adaptações aeróbicas e anaeróbicas, como o aumento nas dimensões das mitocôndrias, maior tolerância ao pH sanguíneo e aumento das capacidades anaeróbicas [5]. No entanto, exercícios extenuantes e de alta intensidade podem causar efeitos desfavoráveis quando a carga de trabalho não é controlada [6], o que pode gerar severos danos no tecido muscular. Algumas enzimas são utilizadas como indicadores de lesão tecidual. Entre essas enzimas, a creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH) são capazes de estimular inflamações e lesões musculares como consequência do estímulo físico sofrido pelo organismo [7].

A CK é uma enzima intramuscular que acelera a ressíntese de ATP e seus aumentos são percebidos nas dosagens sanguíneas após atividades extenuantes [8]. Geralmente, o pico de concentração se dá entre 24 e 48 horas pós-exercício e retorna aos valores basais entre 48 e 120 horas, dependendo da magnitude do pico [9].

A LDH é uma enzima que está localizada no citoplasma da maior parte das células do organismo e é responsável por catalisar a reação que resulta na conversão do piruvato em lactato [10]. Assim como a CK, está associada a lesões musculares [11].

O tempo de detecção da CK no sangue é dependente do nível de treinamento, tipo, intensidade e duração do exercício e seus valores apresentam muitas variações entre indivíduos, podendo mudar conforme sexo, idade, quantidade de massa muscular, raça, nível de treinamento e condição climática. Da mesma forma, a LDH apresenta variações pós-exercício, podendo se alterar também com o nível de treinamento [12].

O entendimento da dinâmica de expressão desses marcadores bioquímicos e seus critérios funcionais podem auxiliar nos ajustes da carga de treinamento e, posteriormente, nas adaptações no organismo dos atletas frente a este tipo de exercício [13]. Assim, os estudos que investigam os efeitos agudos do exercício físico sobre marcadores inflamatórios, feitos normalmente com coleta de sangue antes e imediatamente após a prática da atividade física, são importantes para a relação entre treinamento e desempenho [14].

Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi descrever as alterações nos biomarcadores CK e LDH após a execução de corrida intervalada em alta intensidade.

Métodos

Protocolo e registro

Esta revisão sistemática foi redigida de acordo com as recomendações dos Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Metanálises (PRISMA) [15] e registrada no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO), com o número CRD42020201678.

Critério de inclusão

Foram incluídos estudos que atenderam os critérios de inclusão a seguir [16]: População: praticantes de corrida; Exposição de interesse (variável independente): corrida intervalada em alta intensidade; Desfecho (variável dependente): biomarcadores de lesão tecidual CK e LDH em indivíduos de ambos os sexos. Foram excluídos estudos de revisões sistemáticas, metanálises, estudos de caso e estudos com data de publicação anterior ao ano 2011, levando em consideração a revisão sistemática publicada sobre o tema em 2012 [17].

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca sistemática na literatura, em fevereiro de 2021, sem filtro de idioma, nas bases *National Library of Medicine* (Medline), *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (Lilacs), *Scopus*, *SPORTDiscus*, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), *Web of Science*, *ScienceDirect*, *Cochrane* e *Scielo*. Foram utilizados os descritores “HIIT”, “L-Lactate Dehydrogenase”, “Creatine Kinase” e seus sinônimos, disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH). A seguinte frase de busca foi obtida utilizando os operadores booleanos “AND” entre os descritores e “OR” entre os sinônimos: (“*High Intensity Interval Training*” OR “*High-Intensity Interval Trainings*” OR “*Interval Training, High-Intensity*” OR “*Interval Trainings, High-Intensity*” OR “*Training, High-Intensity Interval*” OR “*Trainings, High-Intensity Interval*” OR “*High-Intensity Intermittent Exercise*” OR “*Exercise, High-Intensity Intermittent*” OR “*Exercises, High-Intensity Intermittent*” OR “*High-Intensity Intermittent Exercises*” OR “*Sprint Interval Training*” OR “*Sprint Interval Trainings*”) AND (“*Crea-*

tine kinase” OR “Kinase, Creatine” OR “ATP Creatine Phosphotransferase” OR “Creatine Phosphotransferase, ATP” OR “Phosphotransferase, ATP Creatine” OR “Creatine Phosphokinase” OR “Phosphokinase, Creatine” OR “ADP Phosphocreatine Phosphotransferase” OR “Phosphocreatine Phosphotransferase, ADP” OR “Phosphotransferase, ADP Phosphocreatine” OR “Macro-Creatine Kinase” OR “Macro Creatine Kinase”) AND (“L-Lactate Dehydrogenase” OR “Dehydrogenase, L-Lactate” OR “L Lactate Dehydrogenase” OR “Lactate Dehydrogenase” OR “Dehydrogenase, Lactate”).

Além disso, referências bibliográficas de outras fontes foram exploradas para encontrar estudos que, porventura, não tenham sido recuperados nas bases de dados. Dois avaliadores independentes realizaram a seleção dos estudos. Um terceiro pesquisador sanou as discordâncias encontradas pelos avaliadores. Este procedimento foi realizado em todas as fases do presente estudo.

Processo de coleta de dados

Os seguintes dados foram extraídos dos estudos: perfil dos participantes, sexo, idade, estatura, massa corporal total (MCT), percentual de gordura (%G), índice de massa corporal (IMC), consumo máximo de oxigênio máximo (VO_{2max}), protocolos de avaliação, análises bioquímicas de CK e LDH e resultados dos estudos.

Qualidade metodológica

A qualidade metodológica foi avaliada através dos critérios estabelecidos no *Tool for the assessment of Study quality and reporting in EXercise* (TESTEX). Os avaliadores pontuaram os 15 critérios pertencentes a escala, na qual cada item equivale a 1 ponto. Foram avaliados os seguintes domínios: 1) Critérios de elegibilidade incluídos; 2) Método de randomização declarado; 3) Ocultação de alocação; 4) Grupos semelhantes na linha de base; 5) Avaliador cego; 6) Retiradas do estudo < 15%; eventos adversos relatados; comparecimento à sessão relatado; 7) Análise de intenção de tratar; 8) Análise primária entre grupos; Análise secundária entre grupos; 9) Medidas pontuais para todos os resultados; 10) Controles de monitoramento de atividades; 11) Intensidade relativa do exercício ajustada; 12) Informação de gasto de energia do exercício relatada [18].

Risco de viés

A ferramenta da Cochrane para avaliação do risco de viés de estudos observacionais (*A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions – ACROBAT-NRSI*) foi utilizada para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos. Essa ferramenta analisa sete domínios: 1) Viés devido à confusão; 2) Viés na seleção dos participantes do estudo; 3) Viés na medição das intervenções; 4) Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; 5) Viés devido à falta de dados; 6) Viés na medição dos resultados; 7) Viés na seleção do resultado relatado [19]. Para cada domínio, os estudos foram classificados como não informado, baixo, moderado, severo ou crítico risco de viés. Para um estudo ser classificado como de “baixo risco”, ele

deveria ter risco baixo em todos os domínios. Para um estudo ser classificado como de “crítico risco”, bastava ter sido classificado de crítico risco em pelo menos um dos sete domínios da ferramenta.

Resultados

Inicialmente, foram identificados 80 artigos nas bases de pesquisa (Medline = 19; Lilacs = 2; Scopus = 0; CINAHL = 31; SPORTDiscus = 0; Web of Science = 22; ScienceDirect = 0; Cochrane = 6; Scielo = 0). Quatro trabalhos foram incluídos manualmente. Após a utilização dos critérios de elegibilidade, seis estudos foram incluídos nesta revisão, conforme apresentado na Figura 1.

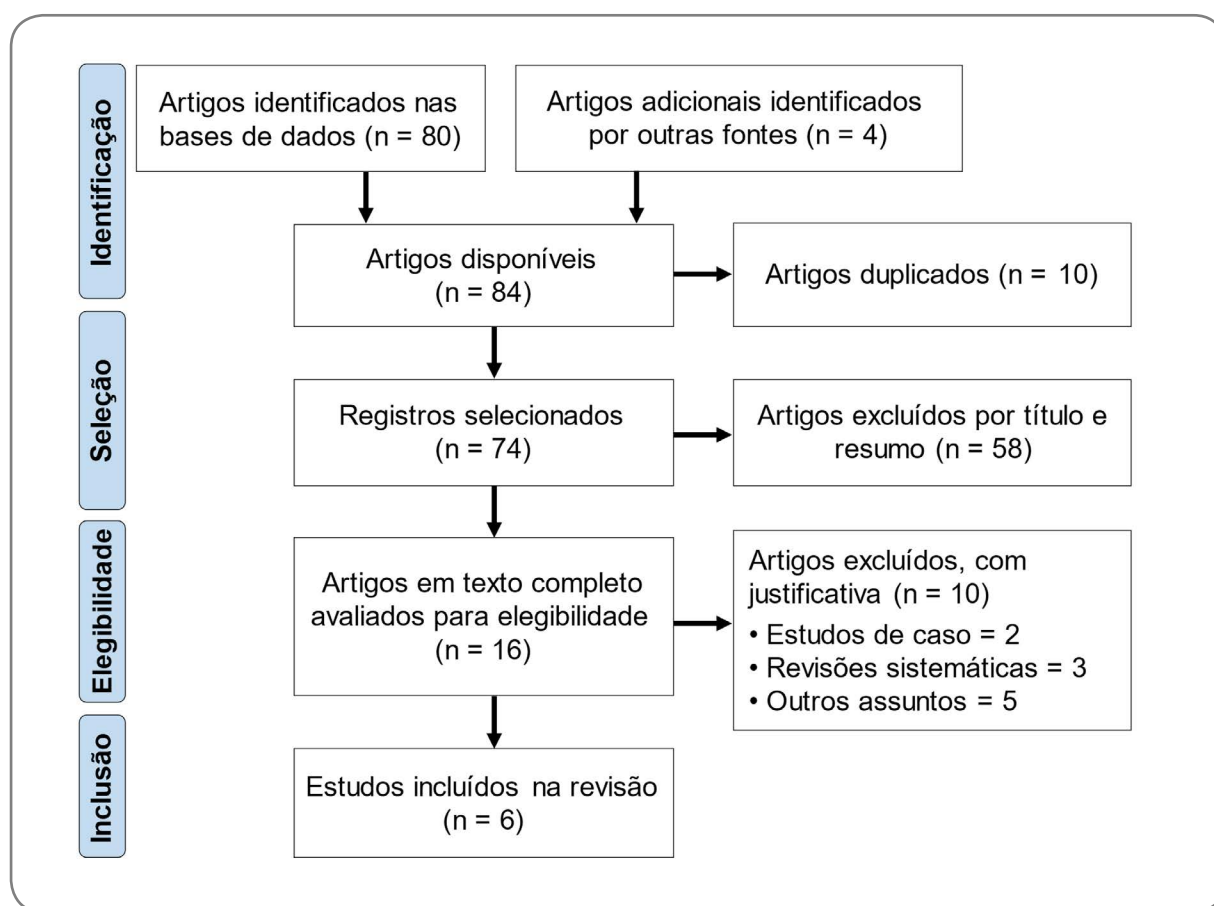


Figura 1 - Diagrama de fluxo dos estudos incluídos na revisão sistemática

As características da amostra e protocolos dos estudos incluídos estão sumariamente apresentadas na Tabela I. A amostra apresentou um total de 84 sujeitos participantes dos estudos, sendo 64 do sexo masculino e 20 não informados. Dentre as características dos sujeitos, nota-se que todos os seis estudos apresentaram idade, massa corporal total e estatura. Somente Cipryan [20] não apresentou o IMC. Três estudos exibiram a capacidade aeróbia ($VO_{2máx}$) [20–22]. Apenas Cipryan [20] e Santos *et al.* [23] apresentaram percentual de gordura (%G). Quatro estudos utilizaram protocolos HIIT [19–22,24] e dois utilizaram testes que se assemelham a protocolos HIIT [23,25].

Tabela I - Características da amostra e protocolos dos estudos incluídos

Estudo	Participantes	VO _{2máx} (mL.kg ⁻¹ .min ⁻¹)	Protocolo
Dorneles <i>et al.</i> , 2016 [27]	22 H (10 N, 12 O) Id.: N: 26,5 ± 6,11; O: 27,41 ± 9,20 Est.: N: 1,73 ± 0,06; O: 1,75 ± 0,04 MCT: N: 66,07 ± 7,61; O: 98,82 ± 13,15* IMC: N: 22,00 ± 1,63; O: 31,99 ± 3,93*	NI	HIIE: 10 × 60 s (85–90% PMax)/75 s (50% PMax)
Aloui <i>et al.</i> , 2017 [28]	11 estudantes Id.: 21,00 ± 0,48 Est.: 1,81 ± 2,28 MCT: 72,75 ± 1,79 IMC: 22.15 ± 0.54	NI	Teste intermitente (YYIRT) em duas horas do dia (07:00 h e 17:00 h), com descanso ≥ 36h entre os testes, em ordem randomizada
Cipryan, 2017 [23]	12 H Id.: 22,8 ± 1,7 Est.: 1,84 ± 0,78 MCT: 77,0 ± 8,4 %G: 9.9 ± 4.0	57,2 ± 6,3	3 × 12min, trabalho/descanso; trabalho a 100% VO _{2máx'} descanso a 60% VO _{2máx'} sendo: HIIT1: 15/15s; HIIT2: 30/30s; HIIT3: 60/60s
Farias-Junior <i>et al.</i> , 2019 [24]	15 H Id.: 28,9 ± 5,0 Est.: 1,7 ± 0,1 MCT: 87,1 ± 16,2 IMC: 29,2 ± 3,8	39,0 ± 4,1	HIIE: (10 × 1 min a 100% VO _{2máx} /1 min recuperação)
Santos <i>et al.</i> , 2018 [26]	9 A Id.: 16,5±1,5 Est.: 1,7 ± 0,1 MCT: 59,2 ± 11,4 %G: 12,6 ± 4,0 IMC: 19,6 ± 2,5	NI	Teste Rast = 6 sprints máximos de 35m com 10s de intervalo entre eles
Brandão <i>et al.</i> , 2020 [25]	15 H Id.: 28,0 ± 8,0 Est.: 1,7 ± 0,1 MCT: 73,9 ± 17,5 IMC: 24,9 ± 4,8	51,4 ± 5,7	HIIT1: 15s trabalho (130% vVO _{2máx})/15s descanso passivo, até a exaustão. HIIT2: 30s trabalho (130% vVO _{2máx})/30s descanso passivo, até a exaustão

H = homens; N = peso normal; O = sobrepeso; A = atletas; Id. = Idade (anos); Est. = estatura (m); MCT = massa corporal total (kg); IMC = índice de massa corporal (kg/m²); %G = porcentagem de gordura corporal (%); HIIE = High intensity interval exercise; HIIT = High intensity interval training; YYIRT = Yo-Yo intermittent recovery test; CK = creatina quinase; LDH= lactato desidrogenase. *diferença entre grupos; NI = não informado

A Tabela II apresenta os resultados e as variações bioquímicas dos estudos incluídos. Os protocolos mostram-se ligeiramente distintos no tocante aos momentos em que foram coletados os dados em cada estudo e a quantidade de coletas realizadas. Dois estudos coletaram apenas pré e pós-teste [23,25], Aloui *et al.* [25] realizaram medidas pré e pós duas vezes, sendo cada uma em um período distinto do dia (manhã e tarde). Outros três estudos [21,22,24] realizaram verificação de CK em 3 períodos, Farias-Junior *et al.* [21] e Brandão *et al.* [22] em pré, 24 e 48h, e Dorneles *et al.* [24] em

pré, pós e 30min. Por fim, Cipryan [20] colheu dados em quatro fases: pré, pós, 3 e 24h.

Todos os 6 estudos, cada qual com um protocolo diferente de exercício e momento de coleta, avaliaram CK e 5 desses estudos apresentaram um aumento significativo da CK [21-25]. Apenas Cipryan [20] não observou diferença significativa desse biomarcador em nenhum momento. Três estudos observaram aumento significativo imediatamente pós exercício [23-25]. Dorneles *et al.* [24] também verificaram aumento significativo 30min após o teste. Farias-Junior *et al.* [21] e Brandão *et al.* [22] averiguaram alterações 24 e 48h depois do trabalho realizado, com variação no momento 48h somente no protocolo 30/30.

Nos estudos de Cipryan [20], Farias-Junior *et al.* [21] e Brandão *et al.* [22], o aumento da CK atingiu o pico 24 horas após o exercício, enquanto o pico se deu em 30min em Dorneles *et al.* [24].

Quanto a LDH, 5 dos 6 estudos [20,22-25] averiguaram aumento significativo após a corrida intervalada em alta intensidade, 4 estudos [20,23-25] observaram aumentos apenas imediatamente pós-teste. Por sua vez, somente Brandão *et al.* [22] aferiram aumento significativo de LDH apenas no momento 24h depois do exercício. Farias-Junior *et al.* [21] não constataram diferença significativa de LDH em nenhum momento.

Farias-Junior *et al.* [21] e Brandão *et al.* [22] verificaram pico de LDH 24h após a realização do protocolo. Já Dorneles *et al.* [24] e Cipryan [20] observaram pico de LDH imediatamente pós exercício.

Tabela II - Resultados dos estudos incluídos

Estudo	Variações bioquímicas	Resultados
Dorneles <i>et al.</i> [24]	3 momentos (pré, pós e 30min) CK pré (U/L) HIIE: N= 135 ± 15*; O= 188 ± 17* CK pós (U/L) HIIE: N= 180 ± 25#; O= 225 ± 30# CK 30min (U/L) HIIE: N= 185 ± 25#; O= 230 ± 30# LDH pré (U/L) HIIE: N= 238 ± 12; O= 226 ± 7 LDH pós (U/L) HIIE: N= 270 ± 13#; O= 275 ± 9# LDH 30min (U/L) HIIE: N= 251 ± 9; O= 253 ± 9	Este tipo de exercício foi bem tolerado e pode ter implicações importantes na geração de efeitos anti-inflamatórios através de uma sessão de baixo volume, auxiliando no controle de inflamação crônica de baixo grau na obesidade.
Aloui <i>et al.</i> [25]	2 momentos (pré e pós); Períodos (manhã e tarde) CK (U/L) pré: manhã = 170,63 ± 16,01; tarde = 222,27 ± 1,81 CK (U/L) pós: manhã = 268,18 ± 27,09#; tarde = 320 ± 15,64*# LDH (U/L) pré: manhã = 264,54 ± 24,27; tarde = 363,18 ± 6,21 LDH (U/L) pós: manhã = 420,90 ± 28,61#; tarde = 458 ± 23,30*#	O desempenho foi prejudicado pela manhã em comparação com a tarde, associado a uma resposta oxidativa de variação patente, bem como medidas bioquímicas.

Tabela II - Continuação

Estudo	Variações bioquímicas	Resultados
Cipryan [20]	4 momentos (Pré, Pós, 3h e 24h) CK (μ kat/L) pré: 15/15 = 3,12 \pm 1,80; 30/30 = 3,54 \pm 2,10; 60/60 = 3,72 \pm 2,11 CK (μ kat/L) pós: 15/15 = 3,81 \pm 1,76; 30/30 = 4,42 \pm 2,03; 60/60 = 4,61 \pm 2,06 CK (μ kat/L) 3h: 15/15 = 3,65 \pm 1,62; 30/30 = 4,01 \pm 1,97; 60/60 = 4,15 \pm 2,07 CK (μ kat/L) 24h: 15/15 = 4,02 \pm 1,97; 30/30 = 4,63 \pm 2,05; 60/60 = 4,75 \pm 2,17 LDH (μ kat/L) pré: 15/15 = 2,38 \pm 0,36; 30/30 = 2,28 \pm 0,42; 60/60 = 2,35 \pm 0,43 LDH (μ kat/L) pós: 15/15 = 2,90 \pm 0,51#; 30/30 = 2,89 \pm 0,60#; 60/60 = 2,96 \pm 0,48# LDH (μ kat/L) 3h: 15/15 = 2,59 \pm 0,40; 30/30 = 2,59 \pm 0,49; 60/60 = 2,66 \pm 0,47 LDH (μ kat/L) 24h: 15/15 = 2,47 \pm 0,39; 30/30 = 2,42 \pm 0,41; 60/60 = 2,53 \pm 0,53	Os resultados indicaram que os protocolos 15/15 e 60/60 podem ser preferidos aos protocolos 30/30 para maximizar o estímulo do treinamento. LDH apresentou mudanças pós-exercício com intervalos de confiança de 90% para os HIIT 15/15, 30/30, 60/60.
Farias-Junior et al. [21]	3 momentos (pré, 24h e 48h) CK pré (U/L) HIIE: 147,3 \pm 48,5 CK 24h (U/L) HIIE: 206,1 \pm 76,6# CK 48h (U/L) HIIE: 198,0 \pm 76,4# LDH pré (U/L) HIIE: 323,4 \pm 62,0 LDH 24h (U/L) HIIE: 330,5 \pm 60,9 LDH 48h (U/L) HIIE: 318,1 \pm 43,6	Homens inativos com sobrepeso expressaram desagrado durante a realização de HIIE, particularmente no final da sessão de exercícios, quando o esforço metabólico e o esforço percebido eram maiores e a autoeficácia era menor do que MICE.
Santos et al. [23]	2 momentos (Pré e Pós) CK (U/L) pré: 278,1 \pm 78,64; pós: 983,62 \pm 339,49# LDH (U/L) pré: 326,0 \pm 72,65; pós: 758,72 \pm 135,09#	O Teste Rast promoveu estresse oxidativo e dano muscular, com aumento significativo nos marcadores de dano muscular (LDH e CK) em jovens atletas.
Brandão et al. [22]	3 momentos (pré, 24h e 48h) CK (U/L) pré: 15/15 = 210 \pm 170; 30/30 = 220 \pm 170 CK (U/L) 24h: 15/15 = 370 \pm 180*; 30/30 = 340 \pm 160* CK (U/L) 48h: 15/15 = 310 \pm 230; 30/30 = 230 \pm 140# LDH (U/L) pré: 15/15 = 200 \pm 60; 30/30 = 190 \pm 70 LDH (U/L) 24h: 15/15 = 270 \pm 80*; 30/30 = 250 \pm 60* LDH (U/L) 48h: 15/15 = 240 \pm 60; 30/30 = 230 \pm 50	Os valores de desempenho foram semelhantes nos protocolos H15 e H30. A diferença entre as mudanças relativas (1%) foi maior para H15 em relação a H30 na atividade da enzima CK, um achado importante, uma vez que H15 teve desempenho semelhante em relação a H30.

H = homens; N = peso normal; O = sobrepeso; A = atletas; CK = creatina quinase; LDH = lactato desidrogenase; HIIE = high intensity interval exercise; HIIT = high intensity interval training; MICE = moderate intensity continuous exercise; NI = não informado. *diferença entre grupos; # diferença entre momentos

A tabela III apresenta a avaliação da qualidade metodológica, através da ferramenta TESTEX. As principais falhas metodológicas observadas foram referentes aos critérios de randomização declarados e cegamento dos avaliadores. Estes quesitos não foram pontuados em nenhum dos trabalhos incluídos, uma vez que todos os estudos tiveram por característica ser do tipo quase-experimental.

Tabela III - Qualidade metodológica dos estudos selecionados

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Total
Dorneles <i>et al.</i> [24]	1	0	0	0	0	3	1	2	1	1	1	1	11
Aloui <i>et al.</i> [22]	1	0	1	1	0	2	0	2	1	1	1	1	11
Cipryan [20]	0	0	0	1	0	2	0	2	1	0	1	1	8
Farias-Junior <i>et al.</i> [21]	1	1	1	1	0	3	1	2	1	1	1	1	14
Santos <i>et al.</i> [23]	1	0	0	0	0	2	0	2	1	1	1	1	9
Brandão <i>et al.</i> [22]	1	0	0	1	0	3	1	2	1	1	1	1	12
Total	8	0	4	7	0	33	5	28	14	8	14	14	Med 10,83

1 - Critérios de elegibilidade incluídos; 2- Método de randomização declarado; 3 - Ocultação de alocação; 4 - Grupos semelhantes na linha de base; 5 - Avaliador cego; 6 - Retiradas do estudo < 15%; Eventos adversos relatados; Comparecimento à sessão relatado; 7 - Análise de intenção de tratar; 8 - Análise primária entre grupos. Análise secundária entre grupos; 9 - Medidas pontuais para todos os resultados; 10 - Controles de monitoramento de atividades; 11 - Intensidade relativa do exercício ajustada; 12 - Informação de gasto de energia do exercício relatada; Med = média

As principais fontes de viés na presente revisão foram relacionadas à medição dos resultados e na seleção do resultado reportado, pois, de acordo com a ferramenta ACROBAT-NRSI, utilizada para estudos não randomizados, a possibilidade de influência na mensuração dos resultados devido ao não cegamento dos pesquisadores é suficiente para que o risco de viés seja no mínimo moderado [22]. Assim, todos os estudos incluídos apresentaram um risco de viés moderado (Tabela IV).

Tabela IV - Análise de risco de viés dos estudos selecionados

Estudo	1	2	3	4	5	6	7	Risco
Dorneles <i>et al.</i> [24]	B	B	B	B	B	M	M	M
Aloui <i>et al.</i> [25]	B	B	B	B	NI	M	M	M
Cipryan [20]	B	M	B	B	NI	M	M	M
Farias-Junior <i>et al.</i> [21]	B	M	B	B	B	M	M	M
Santos <i>et al.</i> [23]	B	M	B	B	B	M	M	M
Brandão <i>et al.</i> [22]	B	B	B	B	B	M	M	M

1 - Viés devido a confusão; 2 - Viés na seleção dos participantes do estudo; 3 - Viés na medição das intervenções; 4 - Viés devido a desvios das intervenções pretendidas; 5 - Viés devido à falta de dados; 6 - Viés na medição dos resultados; 7 - Viés na seleção do resultado reportado. B = baixo; M = moderado; NI = não informado

Discussão

A presente revisão sistemática descreveu as alterações dos biomarcadores de lesão tecidual (CK e LDH) após a execução de corrida intervalada em alta intensidade. A heterogeneidade dos métodos e das características das amostras dos estudos incluídos sinalizam que os resultados encontrados devem ser analisados com cautela. Observou-se que, apesar dos diferentes protocolos utilizados, quatro dos seis estudos verificaram aumento significativo das concentrações de CK e LDH simultaneamente [22-25]. No entanto, a amplitude dessas mudanças nem sempre ocorreu na mesma magnitude.

Os resultados de CK foram consistentes quanto ao comportamento observado imediatamente pós-exercício, uma vez que cinco dos seis estudos apresentaram aumento dos níveis de CK [21-25]. A causa desse aumento é apontada para os danos causados nas estruturas de fibra muscular [26], mais especificamente na membrana sarcolemal [27].

Além disso, as respostas dependem ainda do protocolo utilizado, intensidade, volume, frequência, momento da coleta pós-teste, número e condicionamento físico das amostras [28]. Moghadam-Kia *et al.* [29] mencionam que o tipo e a duração do exercício são os principais fatores para variação dos níveis de CK, sendo exercícios extenuantes os responsáveis pela maior elevação. O sexo e raça também têm uma contribuição significativa para a variação desse biomarcador, com níveis de CK maiores em homens do que mulheres e em negros quando comparados com brancos [29,30]

O aumento de CK, observado nos estudos cujos protocolos envolveram corrida, pode ser explicado pelo mecanismo do ciclo alongamento-encurtamento, que gera microlesão muscular nos membros inferiores durante a corrida [31]. A elevação dos níveis de CK pode ser explicada, ainda, pelo fato de que exercícios com característica de gerar tensão promovem danos musculares e resultam no aumento dessa enzima [32]. Além disso, a ação muscular excêntrica implica em maiores danos musculares [27,30]. Tais alterações podem demorar uma semana para retornarem aos níveis basais [33].

O pico de CK se dá de 24 a 96h após o início da atividade [27,34,35], o que pode ser observado em três [20-22] dos seis estudos incluídos, embora o estudo de Cipryan [20] tenha apresentado o intervalo de 90% de confiança, o que requer análise cuidadosa desse resultado. Porém, assim como em Cerqueira *et al.* [36], outros três trabalhos não apresentaram tal padrão ou não realizaram coleta em tal momento [23-25]. Em repouso, os níveis de CK tendem a ser maiores em atletas quando comparados a indivíduos saudáveis, apesar de, após o exercício, o aumento dos níveis de CK tende a ser menor em atletas [3].

Apesar de LDH mostrar diferença de CK quanto a adaptações metabólicas ao exercício [27], observou-se um comportamento análogo entre os indicadores de lesão muscular CK e LDH em quatro [22-25] dos seis estudos incluídos. Esse achado pode ser explicado pela adaptação bioquímica à carga física, pois quando os níveis de CK permanecem elevados, os indivíduos também apresentam o LDH alterado [37]. Assim como para CK, o nível de aumento de LDH depende da duração e intensidade do esforço [12]. Além disso, van de Vyver *et al.* [35] relataram haver forte correlação entre $VO_{2máx}$ e os valores de pico dos biomarcadores CK e LDH.

Segundo Brancaccio *et al.* [34], a atividade de LDH parece estar correlacionada com os níveis de treinamento e performance esportiva. Um treinamento intervalado curto é capaz de aumentar a atividade das enzimas musculares glicolíticas e oxidativas, resultando em um ligeiro aumento de LDH. Isso foi encontrado no estudo de Klapcińska *et al.* [37], ao averiguarem que a falta de adaptação ao treinamento em pessoas não treinadas pode ser observada pela maior concentração de LDH após um

único estímulo. Todavia, os níveis desse biomarcador se mostram mais altos em atletas em repouso [36,37].

Callegari *et al.* [31] relataram que exercícios aeróbicos, como corrida, podem causar um aumento em LDH de 12 até 24 h. Já Bessa *et al.* [38] observaram aumento significativo entre 3 e 6h após a realização de exercício intenso. Similarmente ao estudo anterior [38], um outro estudo demonstrou que o aumento nos níveis de LDH, em atividade física moderada a intensa, começa a ser notado de 1 a 3 h após o término do exercício, com pico de 3 a 6 h e retornando aos níveis basais em 24 h [39].

Tais afirmações ratificam os resultados apresentados pela maior parte dos estudos incluídos na presente revisão e contrariam Delsmann *et al.* [40], que observaram que o aumento de LDH pode ocorrer por até 14 dias após o exercício, sendo o pico entre o terceiro e quarto dia pós estímulo. Concomitantemente, Shin *et al.* [41] relatam que CK e LDH podem auxiliar como marcadores de avaliação do grau de lesão muscular, uma vez que tais enzimas demonstram déficit do músculo esquelético, danos musculares e necrose celular.

A presente revisão sistemática possui algumas limitações. Os diferentes momentos de avaliação dos biomarcadores, bem como a diferença dos protocolos de HIIT utilizados nos estudos incluídos dificultam uma análise comparativa com maior profundidade. Os estudos incluídos nesta revisão sistemática foram referentes a indivíduos saudáveis. Dessa forma, não é possível afirmar se os mesmos resultados seriam válidos para populações não saudáveis. Adicionalmente, todos os estudos realizaram o experimento com um pequeno número de participantes, o que pode ter contribuído para maior variabilidade individual. Portanto, os dados avaliados precisam ser observados com cautela.

Conclusão

Com base nas evidências observadas, o presente estudo apontou que os biomarcadores CK e LDH têm níveis elevados com a realização de corrida intervalada de alta intensidade. Verificou-se que a mensuração desses biomarcadores pode ser uma ferramenta estratégica de avaliação da carga de trabalho, acúmulo de exercício e intensidade da atividade física, riscos e grau de lesão.

Mais pesquisas são necessárias para examinar o impacto de outros tipos de exercício na inflamação. É importante que estudos futuros avaliem cuidadosamente a intensidade associada ao tipo e à duração do exercício, uma vez que esses aspectos influenciam a inflamação em exercícios intensos.

Potencial conflito de interesse

Nenhum conflito de interesses com potencial relevante para este artigo foi reportado.

Fontes de financiamento

Apoiado pelo DECEX/ Exército Brasileiro, ESEFEX, IPCFEX, CDE e CCFEX.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Sales TD, Mello DB, Romão WS, Castro JBP, Nunes RAM, Neves EB, Vale RGS. **Obtenção de dados:** Sales TD, Mello DB, Romão WS, Castro JBP, Vale RGS. **Análise e interpretação dos dados:** Sales TD, Mello DB, Castro JBP, Nunes RAM, Neves EB, Vale RGS. **Redação do manuscrito:** Sales TD, Mello DB, Romão WS, Castro JBP, Vale RGS. **Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante:** Sales TD, Mello DB, Romão WS, Castro JBP, Nunes RAM, Neves EB, Vale RGS.

Referências

1. Milanović Z, Sporiš G, Weston M. Effectiveness of high-intensity interval training (HIT) and continuous endurance training for VO_{2max} improvements: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Sport Med* 2015;45(10):1469–81. doi: 10.1007/s40279-015-0365-0
2. Wen D, Utesch T, Wu J, Robertson S, Liu J, Hu G, et al. Effects of different protocols of high intensity interval training for VO_{2max} improvements in adults: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Sci Med Sport* 2019;22(8):941-7. doi: 10.1016/j.jsams.2019.01.013
3. Cipryan L, Tschakert G, Hofmann P. Acute and post-exercise physiological responses to high-intensity interval training in endurance and sprint athletes. *J Sport Sci Med [Internet]*. 2017 [cited 2021 Aug 4];16(2):219–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28630575/>
4. Girard J, Feng B, Chapman C. The effects of high-intensity interval training on athletic performance measures: a systematic review. *Phys Ther Rev* 2018;23(2):151–60. doi: 10.1080/10833196.2018.1462588
5. Dolci F, Kilding AE, Chivers P, Piggott B, Hart NH. High-intensity interval training shock microcycle for enhancing sport performance: a brief review. *J Strength Cond Res* 2020;34(4):1188–96. doi: 10.1519/JSC.0000000000003499
6. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol* 2017;32(5):541–56. doi: 10.1097/HCO.0000000000000437
7. Puggina EF, Tourinho Filho H, Machado DRL, Barbanti VJ. Efeitos do treinamento e de uma prova de triathlon em indicadores de lesão muscular e inflamação. *Rev Bras Cienc Esporte* 2016;38(2):115–23. doi: 10.1016/j.rbce.2015.10.014
8. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull* 2007;81–82: doi: 10.1093/bmb/ldm014.
9. Lavender AP, Nosaka K. Comparison between old and young men for changes in makers of muscle damage following voluntary eccentric exercise of the elbow flexors. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006;31(3):218–25. doi: 10.1139/h05-028
10. Khan AA, Allemailem KS, Alhumaydhi FA, Gowder SJT, Rahmani AH. The biochemical and clinical perspectives of lactate dehydrogenase: an enzyme of active metabolism. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020;20(6):855–68. doi: 10.2174/1871530320666191230141110
11. Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Féraud G, Ferrero CA, Franck PFH, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 5. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate aminotransferase. *Clin Chem Lab Med* 2005;40(7):725–33. doi: 10.1515/CCLM.2002.125
12. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(6):757–67. doi: 10.1515/CCLM.2010.179
13. Córdova A, Navas FJ, Lazzoli JK. Os radicais livres e o dano muscular produzido pelo exercício: papel dos antioxidantes. *Rev Bras Med Esporte* 2000 [Internet];6(5):204–8. [cited 2021 set 8]. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/6kB5p4fVyKtKMvY7JrmFHsk/?format=pdf&lang=pt>
14. Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000;80(3):1055–81. doi: 10.1152/physrev.2000.80.3.1055
15. Page MJ, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372. doi: 10.1136/bmj.n71
16. Moola S, Munn Z, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Lisy K, et al. Conducting systematic reviews of association (etiology): the Joanna Briggs Institute's approach. *Int J Evid Based Healthc* 2015;13(3):163–9. doi: 10.1097/XEB.0000000000000064
17. Banfi G, Colombini A, Lombardi G, Lubkowska A. Metabolic markers in sports medicine. *Adv Clin Chem* 2012;56:1–54. doi: 10.1016/b978-0-12-394317-0.00015-7
18. Smart NA, Waldron M, Ismail H, Giallauria F, Vigorito C, Cornelissen V, et al. Validation of a new tool for the assessment of study quality and reporting in exercise training studies: TESTEX. *Int J Evid Based Healthc* 2015;13(1):9–18. doi: 10.1097/XEB.0000000000000020
19. Sterne JAC, Higgins JPT, Reeves BC on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk Of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI),

- Version 1.0.0, 24 September 2014. [Internet] [cited 2021 Aug 4]. Available from: <http://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/centres/cresyda/barr/riskofbias/robins-i/acrobat-nrsi/>
20. Cipryan L. IL-6, antioxidant capacity and muscle damage markers following high-intensity interval training protocols. *J Hum Kinet* 2017;56(1):139-48. doi: 10.1515/hukin-2017-0031
 21. Farias-Junior LF, Browne RAV, Freire YA, Oliveira-Dantas FF, Lemos TMAM, Galvão-Coelho NL, et al. Psychological responses, muscle damage, inflammation, and delayed onset muscle soreness to high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise in overweight men. *Physiol Behav* 2019;199:200-9. doi: 10.1016/j.physbeh.2018.11.028
 22. Brandão LHA, Chagas TPN, Vasconcelos ABS, Oliveira VC, Fortes LS, Almeida MB, et al. Physiological and performance impacts after field supramaximal high-intensity interval training with different work-recovery duration. *Front Physiol* 2020;11:1075. doi: 10.3389/fphys.2020.01075
 23. Santos PMF, Souza LMV, Santos MB, Araújo JES, Santos JL, Santos IB, et al. O efeito agudo do Rast Test sobre o estresse oxidativo e os marcadores de danos musculares em atletas jovens. *J Phys Educ* 2018;29(1):e-2980. doi: 10.4025/jphyseduc.v29i1.2980
 24. Dorneles GP, Haddad DO, Fagundes VO, Vargas BK, Kloecker A, Romão PRT, et al. High intensity interval exercise decreases IL-8 and enhances the immunomodulatory cytokine interleukin-10 in lean and overweight-obese individuals. *Cytokine* 2016;77:1-9. doi: 10.1016/j.cyto.2015.10.003
 25. Aloui K, Abedelmalek S, Chtourou H, Wong DP, Boussetta N, Souissi N. Effects of time-of-day on oxidative stress, cardiovascular parameters, biochemical markers, and hormonal response following level-1 Yo-Yo intermittent recovery test. *Physiol Int* 2017;104(1):77-90. doi: 10.1556/2060.104.2017.1.6
 26. Baumert P, Lake MJ, Stewart CE, Drust B, Erskine RM. Genetic variation and exercise-induced muscle damage: implications for athletic performance, injury and ageing. *Eur J Appl Physiol* 2016;116(9):1595-625. doi: 10.1007/s00421-016-3411-1
 27. Brancaccio P, Limongelli FM, Maffulli N. Monitoring of serum enzymes in sport. *Br J Sports Med* 2006;40(2):96-7. doi: 10.1136/bjism.2005.020719
 28. Silva FOC, Macedo DV. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2011;13(4):320-8. doi: 10.5007/1980-0037.2011v13n4p320
 29. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleve Clin J Med* 2016;83(1):37-42. doi: 10.3949/ccjm.83a.14120
 30. Koch AJ, Pereira R, Machado M. The creatine kinase response to resistance exercise. *J Musculoskelet Neuronal Interact* [Internet] 2014 [cited 2021 Aug 4];14(1):68-77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583542/>
 31. Callegari GA, Novaes JS, Neto GR, Dias I, Garrido ND, Dani C. Creatine kinase and lactate dehydrogenase responses after different resistance and aerobic exercise protocols. *J Hum Kinet* 2017;58(1):65-72. doi: 10.1515/hukin-2017-0071
 32. Paschalis V, Koutedakis Y, Jamurtas AZ, Mougios V, Baltzopoulos V. Equal volumes of high and low intensity of eccentric exercise in relation to muscle damage and performance. *J Strength Cond Res* 2005;19(1):184-8. doi: 10.1519/R-14763.1
 33. Kobayashi Y, Takeuchi T, Hosoi T, Yoshizaki H, Loepky JA. Effect of a marathon run on serum lipoproteins, creatine kinase, and lactate dehydrogenase in recreational runners. *Res Q Exerc Sport* 2005;76(4):450-5. doi: 10.1080/02701367.2005.10599318
 34. Brancaccio P, Maffulli N, Buonauro R, Limongelli FM. Serum enzyme monitoring in sports medicine. *Clin Sports Med* 2008;27(1):1-18. doi: 10.1016/j.csm.2007.09.005
 35. van de Vyver M, Myburgh KH. Cytokine and satellite cell responses to muscle damage: interpretation and possible confounding factors in human studies. *J Muscle Res Cell Motil* 2012;33(3-4):177-85. doi: 10.1007/s10974-012-9303-z
 36. Cerqueira É, Marinho DA, Neiva HP, Lourenço O. Inflammatory effects of high and moderate intensity exercise – A systematic review. *Front Physiol* 2020;10:1550. doi: 10.3389/fphys.2019.01550
 37. Klapcińska B, Iskra J, Poprzecki S, Grzesiok K. The effects of sprint (300 m) running on plasma lactate, uric acid, creatine kinase and lactate dehydrogenase in competitive hurdlers and untrained men. *J Sports Med Phys Fitness* [Internet]. 2001 [cited 2021 Aug 4];41(3):306-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11533559/>
 38. Bessa AL, Oliveira VN, Agostini GG, Oliveira RJS, Oliveira ACS, White GE, et al. Exercise intensity and recovery: Biomarkers of injury, inflammation, and oxidative stress. *J Strength Cond Res* 2016;30(2):311-9. doi: 10.1519/JSC.ob013e31828f1ee9
 39. Lippi G, Schena F, Ceriotti F. Diagnostic biomarkers of muscle injury and exertional rhabdomyolysis. *Clin Chem Lab Med* 2018;57(2):175-82. doi: 10.1515/cclm-2018-0656
 40. Delsmann MM, Stürznickel J, Amling M, Ueblacker P, Rolvien T. Musculoskeletal laboratory diagnostics in competitive sport. *Orthopade* 2021. doi: 10.1007/s00132-021-04072-1
 41. Shin K-A, Park KD, Ahn J, Park Y, Kim Y-J. Comparison of changes in biochemical markers for skeletal muscles, hepatic metabolism, and renal function after three types of long-distance running: observational study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(20):e3657. doi: 10.1097/MD.0000000000003657