

Universidade Federal de Ouro Preto

Dissertação

**INFLUÊNCIA DO GENE ACTN3 SOBRE
PARÂMETROS DE INFLAMAÇÃO, DANO
MUSCULAR E DESEMPENHO NO
TREINAMENTO DE FORÇA.**

Bruno Magalhães de Castro

Ouro Preto
2019



UFOP

Bruno Magalhães De Castro

INFLUÊNCIA DO GENE ACTN3 SOBRE PARÂMETROS DE DESEMPENHO, DE
INFLAMAÇÃO E DANO MUSCULAR NO TREINAMENTO DE FORÇA.

Dissertação de mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição da Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Barbosa Coelho

Coorientador: Prof Dr. Emerson Cruz de Oliveira

Coorientador: Prof^a Dr^a. Karina Barbosa de Queiroz

Ouro Preto

2019

C3551 Castro, Bruno Magalhães de.
Análise dos marcadores de dano muscular relacionados ao polimorfismo ACTN3-R577X após uma sessão de treinamento de força. [manuscrito] / Bruno Magalhães de Castro. - 2019.
65f.: il.: grafs; tabs.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Barbosa Coelho.
Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Karina Barbosa de Queiroz.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Nutrição. Departamento de Nutrição . Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição .
Área de Concentração: Saúde e Nutrição.

1. Polimorfismo genético. 2. Força muscular. 3. Genética. I. Coelho, Daniel Barbosa. II. Queiroz, Karina Barbosa de. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU: 612.748.5



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE NUTRICAÇÃO
COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE E NUTRICAÇÃO



FOLHA DE APROVAÇÃO

Bruno Magalhães de Castro

Análise dos marcadores de microdano muscular relacionados ao perfil genético da ACTN3 após uma sessão de treino de força

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de mestre.

Aprovada em 28 de fevereiro de 2019.

Membros da banca

Dr. Daniel Barbosa Coelho - Orientador (Universidade Federal de Ouro Preto)

Dr. Márcio Mário Vieira (Universidade Federal de Minas Gerais)

Dra. Lenice Kappes Becker Oliveira (Universidade Federal de Ouro Preto)

Daniel Barbosa Coelho, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito no Repositório Institucional da UFOP em 24 de março de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Karina Barbosa de Queiroz, COORDENADOR(A) DE CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E NUTRIÇÃO**, em 30/08/2023, às 07:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0582837** e o código CRC **67B038DA**.

RESUMO

O polimorfismo do gene α -actinina-3 (*ACTN3-R577X*) tem sido associado a maior susceptibilidade ao dano muscular e ao desempenho em atividades de resistência aeróbia. Por outro lado, o gene não polimórfico (*ACTN3-R577R*) tem sido associado a um maior desempenho em atividades de força e potência. Sendo assim, o gene *ACTN3* seria capaz de atuar como um modulador genético sobre os processos adaptativos de inflamação, dano muscular e desempenho. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi comparar os marcadores bioquímicos de inflamação (IL-8 e CCL2), dano muscular, cortisol (C), testosterona (T), Razão T/C, creatina quinase (CK), lactato desidrogenase (LDH), mioglobina (Mio) e de desempenho, carga, nº de séries, nº de repetições, volume total e escala dor muscular de início tardio (DMIT). Para tal, realizou-se um estudo experimental, duplo-cego, envolvendo 27 indivíduos, com idades entre 18 e 35 anos, agrupados de acordo com portabilidade do alelo R para o gene *ACTN3* (grupo RR/RX e XX). Os indivíduos foram avaliados e submetidos a uma sessão de treinamento de força. Coletas sanguíneas antes, imediatamente após e 24h após a sessão de treinamento foram realizadas com a finalidade de quantificar as concentrações de IL-8, CCL2, CK, LDH, Mio e Razão T/C). Para análise de variância de dois fatores (genótipo e tempo de coleta) utilizou-se o teste *ANOVA TWO-WAY* seguido do pós-teste de *Bonferroni*. Enquanto para análise das variáveis de desempenho entre grupos RR, RX e XX, utilizou-se o *ANOVA ONE-WAY* seguido do pós-teste de *Tukey*. Não se encontrou efeitos de interação entre o genótipo e o tempo de coleta para nenhum dos marcadores analisados. Entretanto, as concentrações plasmáticas de LDH, CCL2 e IL-8 foram significativamente mais altas nos indivíduos com perfil genético XX. Mostrando uma interação com os marcadores de inflamação e o polimorfismo do gene *ACTN3-R577X*. Além disso, os indivíduos portadores do perfil genético XX, apresentaram menor volume de treino e maior percepção de dor após o treino. Sugerindo que indivíduos portadores do perfil genético XX apresentem uma resposta adaptativa diferente ao treinamento de força e necessitariam de um tempo de recuperação maior, entre as séries, entre os exercícios e entre as sessões de treinamento.

Palavras-chave: *ACTN3*, α -actinina-3, polimorfismo genético, dano muscular, remodelamento muscular.

ABSTRACT

The α -actinin-3 (ACTN3-R577X) gene polymorphism has been associated with greater susceptibility to muscle damage and performance in aerobic endurance activities. On the other hand, the non-polymorphic gene (ACTN3-R577R) has been associated with a greater performance in activities of strength and power. Thus, the ACTN3 gene would be able to act as a genetic modulator on the adaptive processes of inflammation, muscle damage and performance. Thus, the aim of the present study was to compare the biochemical markers of inflammation (IL-8 and CCL2), muscle damage, cortisol (C), testosterone (T), T / C ratio, creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), myoglobin (Mio) and performance, load, number of series, number of repetitions, total volume and late-onset muscle pain scale (DMIT). To this end, an experimental, double-blind study was carried out, involving 27 individuals, aged between 18 and 35 years, grouped according to portability of the R allele to the ACTN3 gene (RR / RX and XX group). The individuals were evaluated and submitted to a strength training session. Blood collections before, immediately after and 24h after the training session were performed in order to quantify the concentrations of IL-8, CCL2, CK, LDH, Mio and T / C ratio). For analysis of variance of two factors (genotype and collection time) the ANOVA TWO-WAY test was used followed by the Bonferroni post-test. While for the analysis of performance variables between groups RR, RX and XX, ANOVA ONE-WAY was used followed by the Tukey post-test. No interaction effects were found between the genotype and the collection time for any of the analyzed markers. However, plasma concentrations of LDH, CCL2 and IL-8 were significantly higher in individuals with XX genetic profile. Showing an interaction with the inflammation markers and the polymorphism of the ACTN3-R577X gene. In addition, individuals with the XX genetic profile had less training volume and greater pain perception after training. Suggesting that individuals with genetic profile XX present a different adaptive response to strength training and would need a longer recovery time, between sets, between exercises and between training sessions.

Keywords: ACTN3, α -actinin-3, genetic polymorphism, muscle damage, muscle remodeling.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática das estruturas sarcoméricas, detalhando o posicionamento da α -actinina-3 na linha Z.....	15
Figura 2: Representação esquemática da resposta fenotípica ao polimorfismo ACTN3-R577X.	16
Figura 3: Representação teórica das relações entre o exercício, o dano muscular e a dor muscular de início tardio (DMIT)	18
Figura 4: <i>Conversão de piruvato em lactato</i>	20
Figura 5: Diagrama dos isômeros da lactato desidrogenase	20
Figura 6: Lesão na célula muscular estresse mecânico e o extravasamento de proteínas intracelulares para a circulação sistêmica.....	21
Figura 7: Fisiopatologia da insuficiência renal aguda.	28
Figura 8: Delineamento experimental. Primeira coleta sanguínea (C1), segunda coleta sanguínea (C2), terceira coleta sanguínea (C3)	33
Figura 9: Aparelhos: A. Leg press, B. cadeira flexora de joelhos e C. cadeira flexora de joelhos	38
Figura 10: Padronização da posição dos pés no equipamento leg press.....	39
Figura 11: Padronização da amplitude de movimento no equipamento leg press.....	39
Figura 12: <i>Digestão enzimática e identificação dos genótipos (RR, RX e XX) em gel de poliacrilamida</i>	42
Figura 14: Fluxograma apresentando as diferentes etapas de busca e seleção do estudo...	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Dados gerais de caracterização da amostra.....	44
Tabela 2: Influência do genótipo e/ou do tempo pré, pós e 24horas sob os marcadores de inflamação e dano muscular	48
Tabela 3: Estudos incluídos e categorizados para síntese qualitativa	54

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS e SÍMBOLOS

1RM – Uma repetição máxima

ACSM – *American College of Sports Medicine*

ACTN3 – α -actinina-3

ADP – Adenosina difosfato

AST – Área de secção transversa

ATP – Adenosina trifosfato

CCL2- Proteína quimiotática de monócitos

CEDUFOP – Centro Desportivo da Universidade Federal de Ouro Preto

Cm – Centímetro

CK – Creatina quinase

DMIT – Dor muscular de início tardio

EDTA - Ácido etilenodiamino tetra-acético

h - Horas

HSPA1B - Heat Shock Protein Family A (Hsp70) Member 1B

IL – Interleucina

ICB – Instituto de Ciências Biológicas

Kg - quilograma

LDH – Lactato desidrogenase

Mio – Mioglobina

mL – Mililitros

MLCK1 - Myosin light chain kinase

mmol - Milimol

nm- Nanômetro

PARq - *Physical Activity Readiness Questionnaire*

PSE- Percepção subjetiva de esforço

T/C – Razão testosterona/ cortisol

TCLE- Termo de consentimento livre e esclarecido

μ l- microlitros

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA	14
2.1	Perfil genético e rendimento esportivo.....	14
2.2	Parâmetros não-metabólicos de desempenho	16
2.3	Parâmetros metabólicos de desempenho.....	17
2.3.1	Parâmetros bioquímicos de lesão muscular no pós-exercício.....	17
2.3.1.1	Creatina quinase (CK).....	18
2.3.1.2	Lactato desidrogenase.....	20
	Mioglobina (Mio).....	21
2.3.1.3	Testosterona.....	23
2.3.1.4	Cortisol	24
2.3.1.5	Razão testosterona/ cortisol.....	25
2.3.1.6	Quimiocinas IL-8 e CCL2	26
2.4	Dano muscular, inflamação e perfil genético	27
3	HIPÓTESE	30
4	JUSTIFICATIVA.....	30
5	OBJETIVOS	31
5.1	Objetivo geral.....	31
5.2	Objetivos específicos.....	31
6	MATERIAIS E MÉTODOS	32
6.1	Cuidados éticos.....	32
6.2	Delineamento experimental.....	32
6.3	Amostragem.....	34
6.4	Avaliação física.....	35
6.5	Familiarização	36
6.6	Teste de 10RMs.....	36
6.7	Coletas sanguíneas	36
6.8	Sessão de treinamento	37
6.9	Equipamentos.....	38
6.10	Padronização da posição para realização dos exercícios	38
6.11	Padronização da amplitude de movimento em cada exercício.....	39
6.12	Duração das ações musculares.....	40
6.13	Análises bioquímicas.....	40
6.14	Genotipagem	41
6.15	Análise Estatística.....	43

7	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
8	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	50
9	ESTUDO ADJACENTE	51
10	CONCLUSÃO.....	56
	REFERÊNCIAS.....	57

1 INTRODUÇÃO

O processo para o ganho de força passa por adaptações neurais e morfológicas. Dentre as adaptações neurais, podemos citar o aumento da frequência de estimulação, a maior coordenação intra e intermuscular e o melhor ajuste dos mecanismos inibitórios de contração muscular, que ocorrem nas primeiras semanas de treinamento (SEYNNES *et al.*, 2007; OKANO *et al.*, 2008; CORMIE, 2011). Sobre as adaptações morfológicas, podemos descrever o aumento no número e no tamanho das mitocôndrias, ribossomos e mionúcleos, e o aumento da unidade funcional do músculo, como o sarcômero (SCHOENFELD *et al.*, 2010, 2015; BAMMAN *et al.*, 2017; WEN *et al.*, 2017).

Atualmente, uma das teorias para o remodelamento muscular é a teoria das microlesões ou microdanos musculares, a qual preconiza que o aumento da área de secção transversa do músculo é o resultado de um processo adaptativo causado pelo estresse tensional do exercício (TOIGO *et al.*, 2006, FOSCHINI *et al.*, 2007, HORNBERGER, 2011 e SPIERING 2008). Pesquisas que analisaram o local desses microdanos propõem que as proteínas que ancoram os filamentos de actina e miosina à linha Z, como a titina, teria papel chave no desencadeamento da resposta hipertrófica, principalmente em fibras do tipo II (GAUTEL e DJINOVIĆ-CARUGO, 2016; QAISAR *et al.*, 2016; KRÜGER e KÖTTER, 2016; KÖTTER *et al.*, 2014; LINKE e KRÜGER, 2010). Entretanto, um outro componente da linha Z sarcomérica, presente somente nas fibras de contração rápida, é a α -actinina-3 (ACTN3).

Ao considerar a duplicidade alélica, há três possíveis perfis genéticos (RR, RX e XX) que apresentam diferentes respostas fenotípicas ao exercício (Figura 2b). Enquanto a expressão do gene ACTN3 (perfis genéticos RR e RX) têm sido associadas a maior performance em tarefas de força e potência, o silenciamento do gene ACTN3 (perfil genético XX) tem sido associado a maior susceptibilidade ao dano ou microdano muscular e maior desempenho em tarefas resistivas de longa duração. (PIKERING e KIELY, 2017 a e b; CLARKSON, *et al.*, 2005; LEK; NORTH, *et al.*, 2010; LINNEMANN *et al.*, 2010; VINCENT *et al.*, 2010).

Entretanto, os estudos que compararam a composição corporal dos indivíduos portadores dos perfis genéticos RR e RX com indivíduos portadores do perfil genético XX não encontraram diferenças significativas sobre o volume de massa muscular ou percentual de gordura (KUMAGAI *et al.*, 2018; ANTONIO *et al.*, 2017; ERSKINE *et al.*, 2013; GENTIL

et al., 2011). Embora alguns estudos tenham encontrado maior porcentagem de fibras do tipo II em indivíduos portadores do alelo R, isso não implicou em um ganho significativo sobre a massa muscular (VINCENT *et al.*, 2007; NORMAN *et al.*, 2009; AHMENTOV *et al.*, 2011)

Os estudos que avaliaram a susceptibilidade ao dano ou microdano muscular induzido pelo exercício por meio de marcadores indiretos de lesão tecidual e/ ou inflamatórios sugerem uma maior vulnerabilidade associada o perfil genético XX comparado aos perfis genéticos RR e RX. (PICKERING e KIELY 2017, 2018; VENCKUNAS *et al.*, 2012; PIMENTA *et al.*, 2012; DEL COSO *et al.*, 2016). Entretanto, poucos estudos avaliaram a susceptibilidade ao dano muscular em tarefas predominantemente anaeróbios com características de força e /ou potência. Um estudo com este desenho experimental forneceria informações importantes sobre recuperação individualizada no pós-treino, favorecendo a otimização do tempo de recuperação entre as sessões de treinamento, minimizando o risco às lesões osteomusculares e, conseqüentemente, evitando afastamento do atleta ou praticante de seus objetivos, conseqüentemente, há um maior controle da carga de treino e maior responsividade ao longo da periodização.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Perfil genético e rendimento esportivo

Atualmente, o atleta de alto rendimento não conta apenas com dietas, treinos e equipamentos específicos. Além disso, o atleta de elite deve possuir uma genética favorável a modalidade praticada, de forma que a compreensão do perfil genético adequado a cada esporte tornou-se fator determinante para a performance esportiva. Os primeiros genes associados ao desempenho esportivo foram os genes que codificam a enzima conversora de angiotensina (*ECA*), a α -actinina-3 (*ACTN3*), a adenosina monofosfato desaminase 1 (*AMPD1*) e o receptor ativador da proliferação de peroxissomos gama co-ativador 1 alfa (*PGC1 α*) (GINEVICIENE *et al.*, 2016); depois destes, cada vez mais genes tem sido associados à melhora da aptidão física dos atletas.

Rankinen *et al.* (2001) elaboraram o primeiro mapa genético envolvendo desempenho físico e polimorfismo genético. Depois deles, foram publicadas atualizações, ano-a-ano, sobre polimorfismo genético associado a performance humana. A última atualização, publicada por Bray *et al.*, (2009), apresenta 219 polimorfismos autossômicos, 18 mitocondriais e 7 associados ao cromossomo sexual X, dos quais mais de 62 genes foram relacionados somente a modalidades com características predominantes de força e potência (AHMETOV *et al.*, 2017). Nos últimos dez anos, mais de três mil trabalhos associaram o polimorfismo genético ao desempenho esportivo (PIVETTA *et al.*, 2016). Os genes mais citados nestes estudos são os genes que codificam a enzima conversora de angiotensina (*ECA*), o angiotensinogênio (*AGT*), os receptores de bradicinina (*BDKRB2*) e a α -actinina-3 (*ACTN3*).

As α -actininas podem ser classificadas em duas categorias: As não-musculares (α -actinina-1 e α -actinina-4) e as musculares (α -actinina-2 e α -actinina-3), sendo essas, proteínas estruturais sarcoméricas, tendo o seu sítio de ligação com a actina, proteína diretamente envolvida na contração muscular. O entendimento sobre as características de forma, função, elasticidade, tamanho e rigidez das α -actininas 2 e 3 são fundamentais para entendermos a complexidade do processo de adaptação muscular ao treinamento (PASQUA *et al.*, 2014).

As α -actininas sarcoméricas são os principais componentes da linha Z em que ligam e reticulam os filamentos finos da actina. A α -actinina-3 é expressa apenas em fibras

rápidas, do tipo II, com característica, predominantemente, glicolítica. A Figura 1 apresenta, esquematicamente, a estrutura e organização sarcomérica.

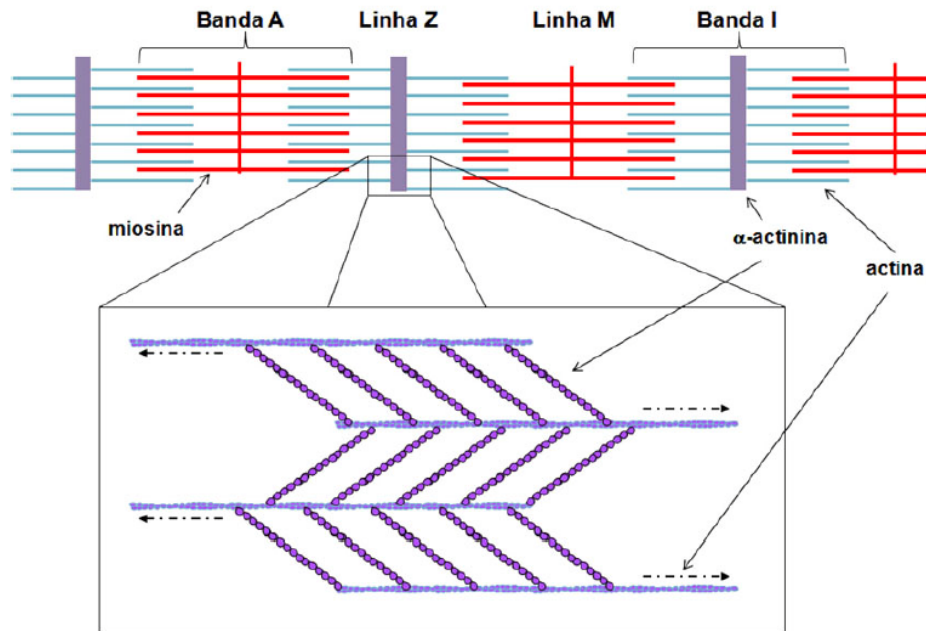


Figura 1: Representação esquemática das estruturas sarcoméricas, detalhando o posicionamento da α -actinina-3 na linha Z.

O polimorfismo de nucleotídeo simples (SNP) associado ao gene da *ACTN3* caracteriza-se por uma troca na posição 1747, do éxon 577, do nucleotídeo “C”, que resultaria na tradução do aminoácido arginina, por um nucleotídeo “T”, resultando em um stop códon que codifica a proteína em sua forma truncada, não funcional, sem que haja prejuízo fenotípico para os indivíduos heterozigotos recessivos (Figura 2A). A frequência desse polimorfismo na população é de aproximadamente 16% (Mills *et al.*, 2001) e ao considerar a duplicidade alélica, há três possíveis perfis genéticos (RR, RX e XX) que apresentam diferentes respostas fenotípicas ao exercício (figura 2B). Enquanto a expressão do gene *ACTN3* (perfis genéticos RR e RX) têm sido associadas a maior *performance* em tarefas de força e potência, o silenciamento do gene *ACTN3* (perfil genético XX) tem sido associado a maior susceptibilidade ao dano muscular e maior desempenho em tarefas resistivas de longa duração. Considerada uma adaptação genética da espécie humana que promoveu uma economia de energia durante a locomoção (Pasqua *et al.*, 2015; PICKERING e KIELY, 2017a, 2018).

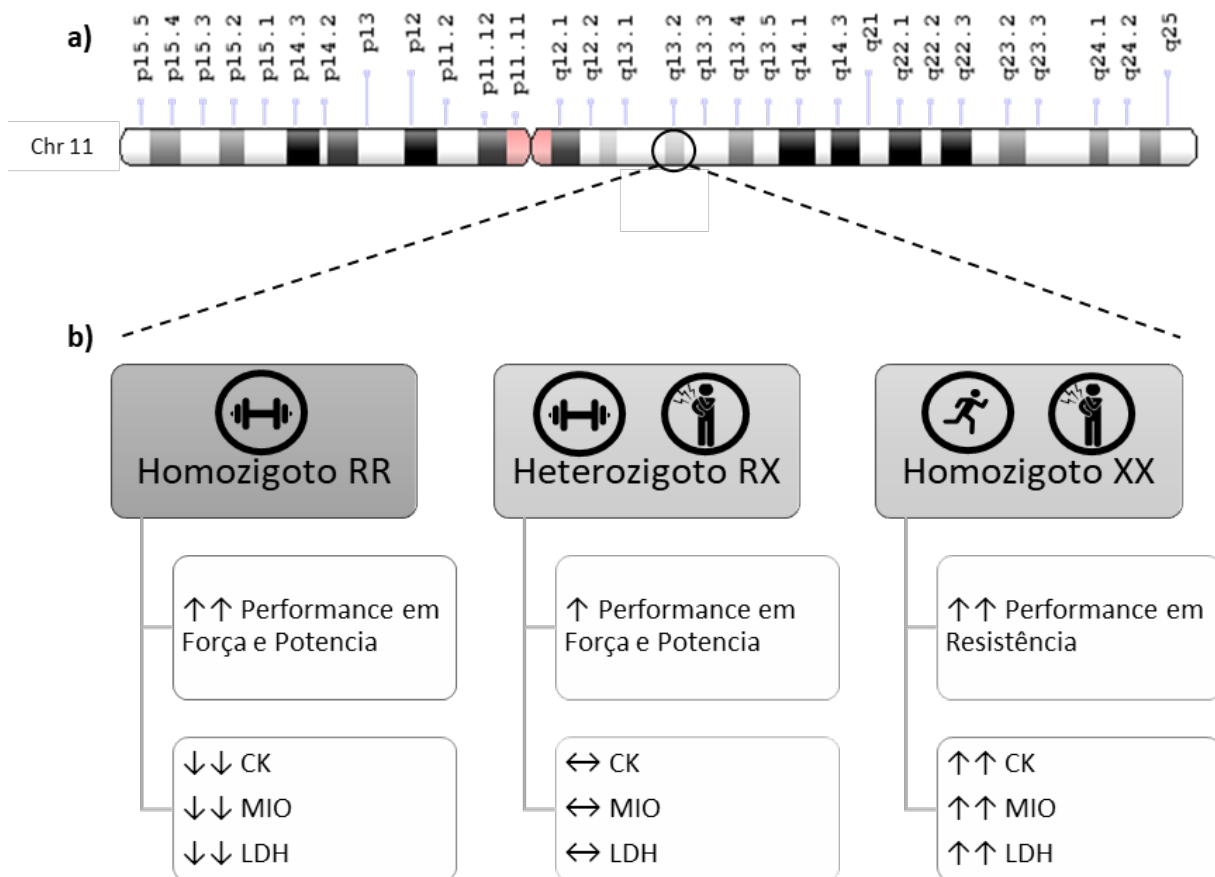


Figura 2: Representação esquemática da resposta fenotípica ao polimorfismo ACTN3-R577X.

2.2 Parâmetros não-metabólicos de desempenho

Segundo Chagas e Lima (2012) são 14 variáveis de controle no treinamento de força na musculação. Sendo que algumas prescrições de treinamento que visam um maior volume de treino e portanto, maior estresse mecânico no musculo são realizadas com número máximo de repetições (NMR) por série (GILLIES; PUTMAN; BELL, 2006; WILLARDSON, 2007). Neste caso, é prescrita uma carga de treinamento em que o número de repetições a serem realizadas é máximo e as outras variáveis como peso, número de séries, amplitude de movimento e duração das ações musculares são pré-determinados. Assim, o praticante é instruído a executar o maior número de repetições possíveis de serem realizadas até a fadiga (FLECK; KRAEMER; 2017, IZQUIERDO *et al.*, 2006). À medida que a série continua, as unidades motoras ativadas começam a entrar em fadiga, diminuindo a amplitude do movimento e a duração das ações musculares. Como a variável “pausa” também possui um valor pré-determinado e normalmente esse tempo é insuficiente para a re-síntese de ATP e glicogênio muscular, na próxima série a ser realizada espera-se um número máximo de repetições inferior à série anterior.

Caso as variáveis amplitude de movimento e duração das ações musculares sejam controladas, espera-se que haja uma redução no número máximo de repetições. Essa interrelação entre as variáveis de desempenho da musculação pôde ser observada nos estudos de Sakamoto e Sinclair (2006, 2011) nos quais há uma redução no NMR quando maiores durações da repetição são realizadas. E no estudo de Duffey e Challis (2007) onde há uma alteração cinemática do movimento durante o exercício supino.

Fleck e Kraemer (2017) denominam a alteração da amplitude de movimento intencional na musculação, como técnica de repetições parciais. E elucidam que ao utilizar-se dessa técnica os praticantes conseguem realizar entre uma e cinco repetições utilizando cerca de 100% de sua força máxima. Sendo assim, algumas prescrições admitem a realização de repetições parciais com a finalidade de alcançar um maior número de repetições máximas, portando maior volume e outras analisam a alteração da amplitude de movimento com sendo um sinal limítrofe da série. Dessa forma, o controle e a análise da alteração dos parâmetros não metabólicos de desempenho (volume, peso e volume total) faz-se necessário para garantir a fidelidade e fidedignidade dos dados.

2.3 Parâmetros metabólicos de desempenho

2.3.1 Parâmetros bioquímicos de lesão muscular no pós-exercício

Durante a realização do exercício físico intenso, que envolve especialmente um grande volume de massa muscular, e se tratando do treinamento de força na musculação, com ênfase na ação excêntrica, as miofibrilas são sobrecarregadas durante todo o ciclo de alongamento-encurtamento e alguns sarcômeros se rompem iniciando a resposta inflamatória induzida pelo exercício físico (HAMMOUDA *et al.*, 2012) e que podem ser caracterizadas pelo aumento na concentração de algumas substâncias no plasma sanguíneo como: interleucina 8 (IL-8), Proteína quimotática de Monocitos (MCP-1/ CCL2), creatina quinase (CK), Lactato desidrogenase (LDH), mioglobina (Mio), testosterona e cortisol (RABELKA e HAWKE, 2015).

Na figura 3 há uma representação das relações entre o exercício, o dano muscular e a dor muscular de início tardio (DMIT). Nela pode-se observar as variáveis do treinamento que influenciam a sobrecarga do sistema muscular (volume, intensidade e tipo de exercício), as estruturas musculo-esqueléticas que são lesadas (linha Z, sarcolema, túbulos T e miofibrilas) e suas consequências (respostas inflamatórias e o extravasamento celular de proteínas estruturais e enzimáticas) (BRANCACCIO *et al.*, 2007).

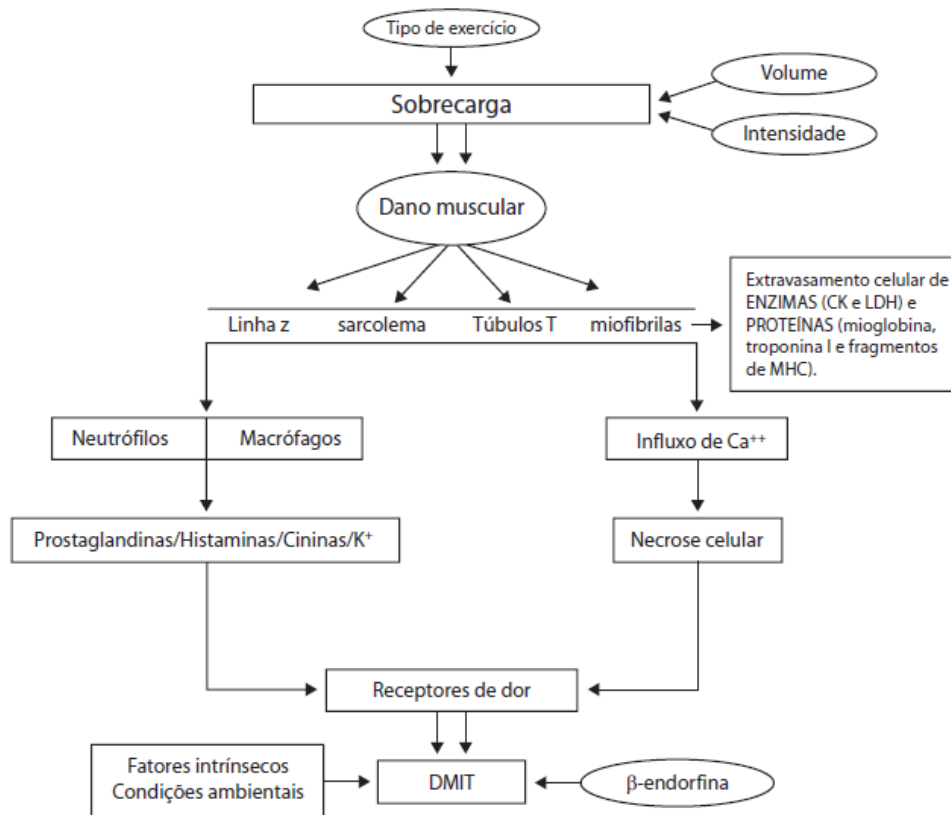


Figura 3: Representação teórica das relações entre o exercício, o dano muscular e a dor muscular de início tardio (DMIT)

2.3.1.1 Creatina quinase (CK)

A creatina quinase é uma proteína musculoesquelética específica que possui peso molecular de 43kDa e função enzimática de catalisar a reação reversível de fosforilação da creatina em fosfocreatina e do ATP em ADP. Pela seguinte equação bioquímica:



A CK é um biomarcador encontrado no soro sanguíneo e se consiste em um dímero composto por duas subunidades (M e B). Podendo ser separadas, segundo Brancaccio *et al.*, (2007), por três isoenzimas diferentes, encontradas principalmente no citoplasma das células cerebrais (CK-BB ou CK-1), cardíacas (CK-MB ou CK-2) e musculares (CK-BB ou CK-3). Sendo assim, qualquer lesão em um desses três órgãos ocasionará um aumento da concentração CK sanguínea. De forma que níveis elevados de CK-BB, CK-MB e CK-

MM, medidos no soro sanguíneo, estariam intimamente associados ao dano das células cerebrais, cardíacas e musculares respectivamente.

Muitos fatores influenciam para que a CK esteja com sua concentração alterada no soro, sendo que níveis elevados dessa proteína são encontrados após exercícios de endurance como maratonas, ultramaratonas ou triátlon. (DEL COSO *et al.*, 2016a, 2016b, 2017a, 2017b). Entretanto, após um treinamento de força intenso, de membros superiores e inferiores, realizado na musculação, com ênfase na fase excêntrica, também resultaram no aumento da concentração sanguínea de CK (JAMURTAS *et al.*, 2005). Segundo Evans *et al.*, (1987) os valores de CK encontrados em estudos que avaliaram o dano muscular após uma prova de maratona são similares aqueles que avaliaram o dano muscular após a realização de um exercício de força com ênfase na ação excêntrica.

Quando comparada a concentração de CK em indivíduos treinados em diferentes esportes e não-treinados, Mougios (2007) apresenta um pico superior nos indivíduos não-treinados em relação aos treinados. Esses achados foram semelhantes aos de Dolezal *et al.*, (1999), que encontraram o pico da concentração de CK em 24 horas, tanto no grupo treinado quanto no não-treinado, após ações excêntricas no exercício leg press, entretanto, os valores máximos encontrados diferiram entre os dois grupos.

Totsuka *et al.*, (2002) analisaram a concentração de CK após exercício de endurance em um grupo de sujeitos não-treinados e encontraram grandes diferenças interindividuais no tempo de pico (3 a 7 dias após o exercício) e na concentração de CK (102 a 1112 U/L). Já Nosaka e Clarkson (1996) encontraram uma diferença inter indivíduos na concentração de CK de ± 25.000 U/L, quando os indivíduos foram submetidos a um protocolo de exercício excêntrico realizado até a fadiga. Em jogadores de futebol, Lazarima *et al.*, (2009) encontraram valores de referência para a atividade da CK no plasma superiores a 1.338 U/l, já Nunes e Macedo (2008) encontraram valores similares (< 1.309 U/l) em indivíduos fisicamente ativos. Valores esses, que são consideravelmente mais elevados que os valores previamente descritos na literatura para indivíduos não praticantes de atividade física (< 207 U/l) (RUSTAD *et al.*, 2004).

Pode-se perceber, que a concentração de CK no soro depende do protocolo de treinamento, da duração, da intensidade de exercício realizado, do nível de treinabilidade da amostra e da individualidade biológica dos indivíduos. Sendo o último, possivelmente,

o maior limitador da utilização da CK como biomarcador indireto do dano muscular induzido pelo exercício.

2.3.1.2 Lactato desidrogenase

LDH é uma enzima citosólica que converte piruvato a lactato, com uma conversão concomitante de NADH e NAD⁺, conforme explicitado na figura 4.

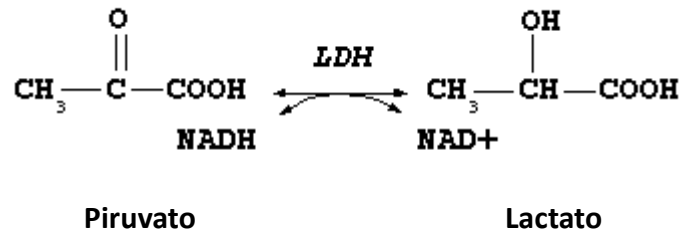


Figura 4: Conversão de piruvato em lactato

Segundo Koukourakis *et al.*, (2003), existem cinco isoenzimas expressas em células vivas (LDH1, LDH2, LDH3, LDH4, LDH5) (figura5) as quais se combinam com polipeptídio M e o polipeptídio 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 H.



Figura 5: Diagrama dos isômeros da lactato desidrogenase

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, como estresse mecânico, induz um aumento significativo de LDH na corrente sanguínea (figura 6). Assim como os marcadores supracitados, o aumento da concentração de LDH dependerá do protocolo de exercício e das variáveis de controle de carga, volume e intensidade (ELUSTONDO *et al.*, 2013 e BOUZID *et al.*, 2014). Em um estudo realizado por Kobayashi *et al.*, (2005) a concentração de LDH após um exercício prolongado realizado por corredores recreacionais pode dobrar em relação a condição de repouso e permanecem aumentada por até 2 semanas após o exercício.

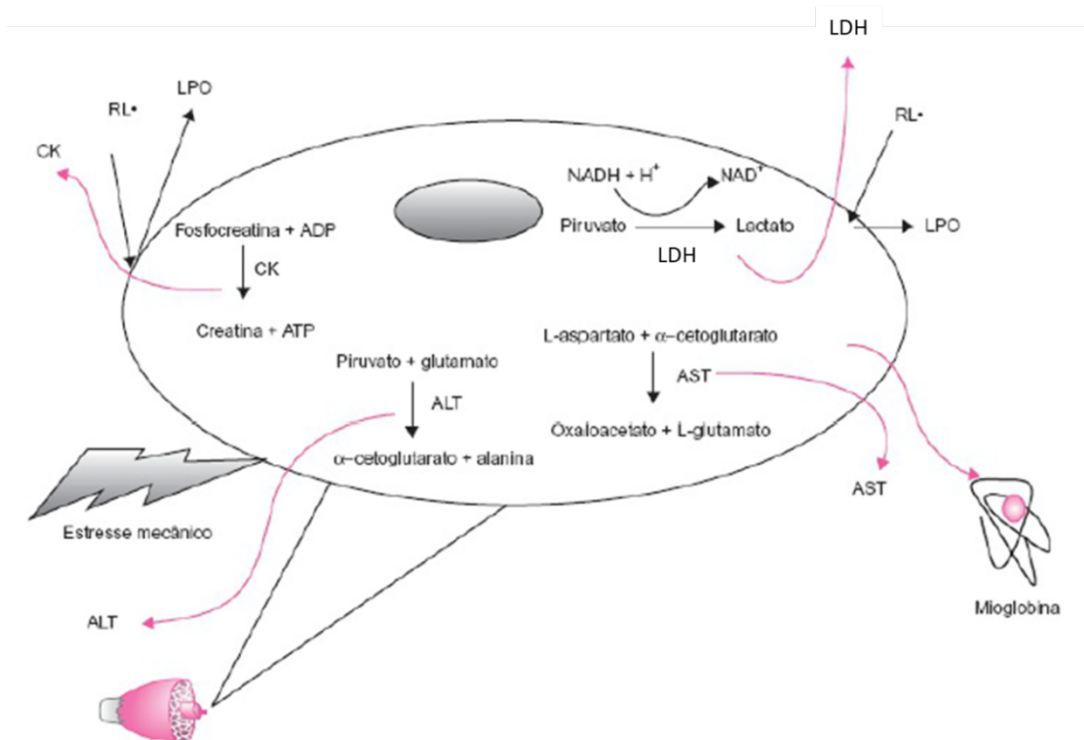


Figura 6: Lesão na célula muscular estresse mecânico e o extravasamento de proteínas intracelulares para a circulação sistêmica.

Mioglobina (Mio)

Segundo Brancaccio *et al.*, (2010) além das enzimas CK e LDH, algumas proteínas de baixo peso molecular, como as troponinas e a mioglobina, podem estar elevadas no plasma após dano muscular induzido pelo exercício (figura 6).

A mioglobina é uma hemoproteína, citoplasmática, monomérica e que é expressa preferencialmente nos cardiomiocitos ou em fibras musculares esqueléticas oxidativas, atuando principalmente no armazenamento de oxigênio nos tecidos. Visto que a concentração de Mio circulante estará muito baixa ou inexistente em indivíduos sem nenhum dano muscular. É uma molécula relativamente pequena e leve, pois é formada por 153 aminoácidos e 16,7 kDa. Sendo assim, uma sensível alteração nas concentrações séricas de Mio pode indicar dano muscular ou infarto do miocárdio. Segundo Nunes *et al.*, (2011) os valores de Mio são significativamente mais elevados em indivíduos praticantes de atividade física regular (< 133 ng/ml) em comparação com indivíduos sedentários (< 85 ng/ml).

A Mio é um indicador rápido de dano muscular, que pode aparecer na urina 30 minutos após a realização de exercício intenso (ASCENSÃO *et al.*, 2008) e pode permanecer aumentado na circulação sanguínea por até cinco dias após o treinamento (NEUBAUER *et al.*, 2008). Sendo que existem pelo menos duas isoformas de mioglobina expressas no musculo humano, Mio 1 e Mio 2.

De acordo com Vanholder *et al.*, (2000) e Brancaccio *et al.*, (2010) a mioglobina é essencialmente eliminada pelos rins e concentrações aumentadas desta proteína no soro e na urina estão associadas a maior risco de desenvolvimento de insuficiência renal aguda e alta mortalidade (figura 6); esse risco aumenta principalmente nos casos de uso de esteroides anabólicos androgênicos (PATEL *et al.*, 2009).

Nosaka e Clarkson (1996) encontraram uma concentração pico da Mio entre 2 e 4 dias após 24 ações excêntricas máximas. Em protocolo semelhante realizado por Nosaka *et al.*, (2001) os autores observaram o pico da Mio no terceiro dia após o exercício. Já Peake *et al.*, (2006) verificaram máximas concentrações dessa hemoproteína entre 24 e 72 horas após 10 séries de 60 ações excêntricas submáximas.

Chen *et al.*, (2012) analisaram as concentrações de mioglobina em indivíduos idosos submetidos a um protocolo de ações excêntricas realizadas com baixa intensidade e

encontraram aumentos substanciais nas concentrações de Mio imediatamente após a sessão de treinamento, mantendo-se, essa concentração elevada até cinco dias após.

Observa-se então, que o tempo do pico da concentração de Mio também dependerá do protocolo, do volume e da intensidade do exercício; do nível de treinabilidade e da individualidade biológica dos indivíduos. Entretanto, o pico na concentração da Mio ocorre mais rapidamente do que o pico de concentração da CK após a aplicação do mesmo protocolo. Podendo, ambos marcadores, serem utilizados da detecção do dano muscular causado pelo exercício, apresentando uma relação entre os marcadores de dano muscular e inflamatórios em resposta ao estresse imposto pela sessão treinamento (SUZUKI *et al.*, 1999).

2.3.1.3 Testosterona

A testosterona é um hormônio esteroide, androgênico e sua fórmula molecular é $C_{19}H_{28}O_2$, sendo sua massa molar de 288,42 g/mol, sintetizado e secretado pelas células intersticiais de Leydig. Após sua secreção, a testosterona é transportada aos tecidos-alvo ligada a globulina aglutinadora de hormônio, uma proteína de transportadora. Ao chegar na célula a testosterona se associa a um receptor de membrana e posteriormente é direcionada ao núcleo celular, onde ocorrem a sinalização para síntese proteica (AIRES, 2012; HUGHES *et al.*, 2016). White *et al.*, (2012) compararam três grupos de ratos (castrados; castrados + testosterona e somente intervenção cirúrgica, grupo controle ou sham) e encontraram menor força, menor área de secção transversa e menor taxa de síntese proteica, quando comparados os grupos, castrado e sham. Ao comparar a atividade das enzimas AKT e mTOR, o grupo castrado + testosterona apresentaram valores significativamente maiores que os grupos sham e castrado. Mostrando a importância desse hormônio para o ganho de força e hipertrofia.

Em homens, vários fatores parecem influenciar as concentrações séricas da testosterona total de forma aguda. Linnamo *et al.*, (2005) tiveram como objetivo avaliar as respostas hormonais em exercícios de força realizados por homens e mulheres. E encontraram maiores concentrações de GH e testosterona em ambos os gêneros, em relação aos seus valores basais. Kawada *et al.*, (2005) e Bamman *et al.*, (2001) observaram que além do aumento nas concentrações da testosterona em si, há também, um aumento na quantidade de receptores andrógenos na membrana celular após o treinamento de força.

A magnitude do aumento desse hormônio durante exercício de força parece ser influenciada pela massa muscular envolvida, pela seleção de exercícios (VOLEK *et al.*, 1997), pela intensidade e pelo volume de treino (KRAEMER *et al.*, 1990, 1991; RAASTAD *et al.*, 2000 e SCHWAB *et al.*, 1993).

Fleck e Kraemer (2017) propõem que sessões de treinamento que envolvam exercícios para grandes grupamentos musculares como, levantamento-terra e agachamento; realizados com intensidade entre 85 e 95% de 1RM; um volume moderado a alto de séries e breves intervalos de descanso (entre 30 segundos e 1 minuto) promovam aumentos exponenciais nas concentrações séricas de testosterona no pós-exercício.

De fato, o exercício físico é um forte estimulador do eixo hipotálamo-hipofise-gonadal induzindo respostas dispareas em relação às concentrações de testosterona. Pois nem todos os protocolos de exercícios de força aumentam a testosterona. E a razão pode ser a ingestão insuficiente de algum macronutriente, como carboidratos e/ou proteínas (Kraemer *et al.*, 1998), o baixo volume e/ou intensidade, períodos de descanso excessivamente longos ou até mesmo uma situação de overtraining, por isso, faz-se necessário a dosagem de outros parâmetros de stress metabólico.

2.3.1.4 Cortisol

Cortisol ou hidrocortisona é um hormônio adrenocorticoide sintetizado a partir do colesterol, na zona fasciculada do córtex da glândula suprarrenal. Sua secreção pulsátil em seu padrão diurno é regulada exclusivamente pelo eixo hipotálamo-hipofisário, sendo seu pico de sua concentração logo nas primeiras horas do dia (COSTANSO, 2011 e AIRES, 2012).

Todavia, situações de stress e exercício físico podem contribuir para o aumento de sua concentração sérica. Considerado um hormônio catabólico, principalmente sobre as fibras do tipo II (KRAEMER, 2000), o cortisol atua aumentando gliconeogênese, a proteólise e lipólise. Além de reduzir a utilização de glicose como fonte de energia, a sensibilidade a insulina, a resposta imune e inflamatória, locais e sistêmicas (SMITH *et al.*, 2000).

Para Fleck e Kraemer (2017) aumentos na concentração de cortisol não devem ser interpretados como ruins ou bons, mas como uma resposta necessária aos estímulos estressores impostos pelo exercício. Sendo ainda, um importante modulador sob a resposta muscular a atividade física intensa.

Exercícios realizados a partir de 60% do $VO_{2\text{máx}}$ são suficientes para promover aumentos significativos na concentração de cortisol (BEHR *et al.*, 2009; DEL CORRAL *et al.*, 1998; INDER *et al.*, 1998). Estudos como o de Nindl *et al.*, (2001) que avaliaram a concentração de cortisol após o treinamento de força, também encontraram concentrações elevadas do hormônio até uma hora após a sessão de treinamento. Já McCaulley *et al.*, (2008) compararam protocolos com diferentes parâmetros de dimensionamento de carga (força máxima, força explosiva e hipertrofia) e apesar de encontrar concentrações elevadas de cortisol imediatamente após o exercício, uma hora depois esses valores já se encontravam em seus níveis basais.

Goto *et al.*, (2009) utilizaram quatro diferentes protocolos de treinamento de força, envolvendo diferentes durações das ações musculares e encontraram maiores concentrações de cortisol no protocolo de maior duração de ação concêntrica. Enquanto Sheikholeslami-Vatani *et al.*, (2015) compararam protocolos de treinamento de força com diferentes ordens dos exercícios e número de repetições e encontraram concentrações elevadas de cortisol nos dois protocolos avaliados.

2.3.1.5 Razão testosterona/ cortisol

A razão testosterona/cortisol (razão T/C), segundo Häkkinen (1989) pode ser interpretada como um indicador do estado anabólico/catabólico durante o treinamento de força, possibilitando a inferência de adaptação do organismo ao treino. Sendo assim, qualquer alteração positiva para testosterona e negativa para o cortisol indicariam o predomínio da via anabólica sob a via catabólica. Contudo, uma diminuição nas concentrações de testosterona ou um aumento demasiado nas concentrações de cortisol poderiam estar envolvidos à síndrome do excesso de treinamento ou supertreinamento (WADE *et al.*, 2005).

Entretanto, Fleck e Kraemer (2017) sugerem que a proporção testosterona livre para cortisol são mais fiéis para indicar a condição de predominância de uma via sobre a outra durante treinamento de força. Para Vingren *et al.*, (2010) a relativização de um hormônio sobre outro deve ser feita com cautela, pois essa interação hormonal é uma condicionante multivariável e por isso deve ser analisada juntamente com outros marcadores da condição metabólica.

Häkkinen *et al.*, (1987) demonstraram uma alteração na razão T/C em exercícios de força e potência, associando-se positivamente ao desempenho esportivo. Marx *et al.*, (2001)

mostraram que programas de treinamento que enfatizam o volume resultaram em um aumento significativo quando comparados a programas de treinamento de baixo volume.

2.3.1.6 Quimiocinas IL-8 e CCL2

Após a exposição celular a agentes estressores como o aumento de espécies reativas de oxigênio, privação de nutrientes, hipóxia ou exercício físico extenuante, uma série de estímulos são propagados e dão início ao processo inflamatório (PEAKE *et al.*, 2005, 2016).

As citocinas podem atuar de maneira anti-inflamatória, inibindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias e atenuando a ação das células do sistema imune ou de maneira pró-inflamatória, recrutando novas células para o local de interesse e estimulando a liberação de citocinas com potencial quimiotático (quimiocinas) (KRAYCHETE *et al.*, 2006).

As quimiocinas são proteínas com baixo peso molecular, entre 7 e 18kDa, que podem ser divididas em duas famílias, com base no primeiro resíduo de cisteína, quimiocinas da família CXC ou alfa-quimiocinas e quimiocinas da família CC ou beta-quimiocinas (PALOMINO e MARTI, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2011)

A IL-8 é um polipeptídeo de 99 aminoácidos, pertencente à família CXC e são agentes quimiotáticos específicos para o recrutamento de neutrófilos e atuam principalmente na resposta inflamatória aguda. Enquanto a CCL2 faz parte da família CC e atua principalmente na mobilização de monócitos. Constituída por uma cadeia polipeptídica de 76 aminoácidos, a CCL2 é secretada sob duas formas com pesos moleculares semelhantes de 9 e 13kDa. Sendo que ambas atuam de maneira sinérgica a inflamação, promovendo alterações no fluxo de cálcio, reorganização do citoesqueleto, ativação de integrinas e *respiratory burst*. (PACCAUD *et al.*, 1990; DESHMANE *et al.*, 2009; HARMON *et al.*, 2010)

Estudos que avaliaram as concentrações de IL-8 após o exercício, com características predominantemente aeróbias ou anaeróbias encontraram diferença significativa nas concentrações de IL-8 intramuscular, a partir de uma hora do pós-exercício em comparação com a situação pre-experimental. Entretanto, as concentrações dessa quimiocina no plasma não foi diferente (AKERSTROM *et al.*, 2005, SCHNYDER e HANDSCHIN, 2015)

Em estudos que compararam as concentrações de IL-8 após contrações musculares concêntrica e excêntrica, mostraram que os níveis plasmáticos de IL-8 estavam aumentados após contrações musculares excêntricas, enquanto as concentrações desse marcador permaneceram inalteradas após o exercício concêntrico (CHAN *et al.*, 2004; AKERSTROM *et al.*, 2005)

Em relação a CCL2, os estudos mostram uma diminuição na expressão de CCL2 em atividades leves e recreacionais, porém, ao submeter os indivíduos a um protocolo controlado de treino de força os resultados mostram uma alteração significativa nas concentrações de CCL2 plasmáticas em três diferentes situações (controle, placebo e com ingestão de polifenóis) e independente do protocolo de treinamento, para o controle da duração das ações musculares (GANO *et al.*, 2011; CARLIM *et al.*, 2016; FORTES, 2016; JAJTNER *et al.*, 2016)

2.4 Dano muscular, inflamação e perfil genético

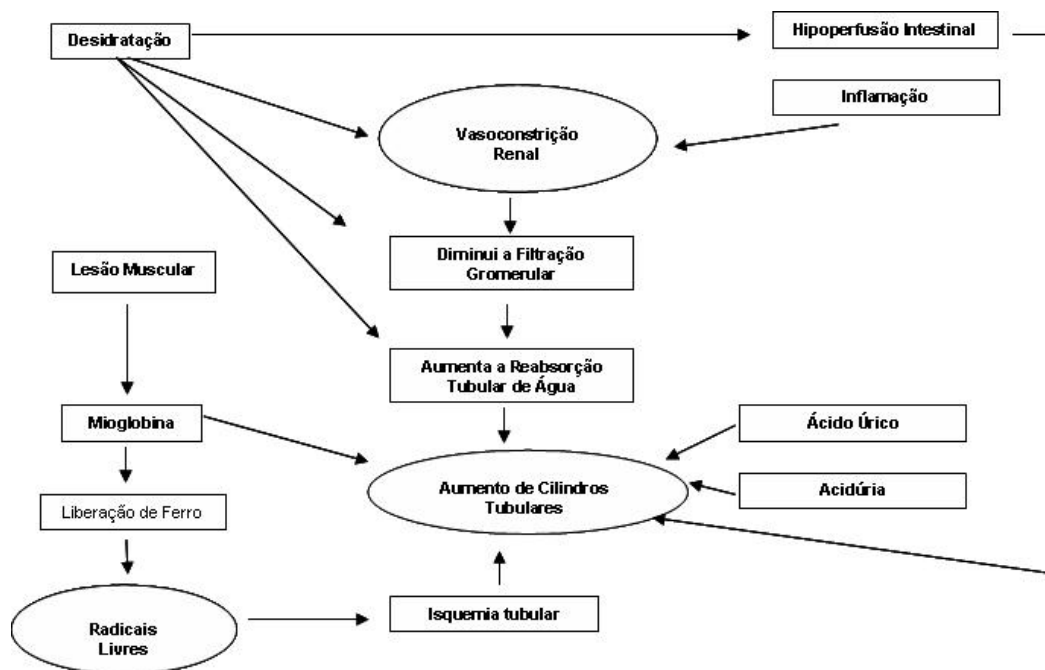
O processo de remodelamento muscular inicia-se com microtrauma ou dano muscular, que pode ser induzido pelo exercício por meio do surgimento de rupturas de várias proteínas que compõem o arcabouço muscular, como a titina, a nebulina, a troponina e a *ACTN3* (QAISAR *et al.*, 2015). Alguns marcadores bioquímicos possibilitam a estimativa desse dano muscular, como a creatina quinase (CK), mioglobina (Mio) e a lactato desidrogenase (LDH) e a troponina (Tn), a proteína xin e alguns microRNAs foram recentemente descobertos (REBALKA e HAWKE, 2014).

Landau *et al.*, (2012), avaliaram as concentrações de CK em 499 recrutas do exército americano, de diferentes etnias, genotipados de acordo com seus perfis genéticos para oito diferentes genes (*ECA*, *ACTN3*, *IL-6*, *AMPD1*, *HSPA1B*, *CKMM*, *MLCK1* e *MLCK2*) e não encontraram diferenças significativas nas concentrações desse marcador após o treinamento militar.

Em um estudo semelhante, realizado por Del Coso *et al.*, (2017), os pesquisadores também analisaram o perfil genético de sete diferentes genes (*ECA*, *ACTN3*, *CK-MM*, *IGF2*, *IL-6*, *MLCK* e *TNF α*) em 67 indivíduos e sua relação à concentração de CK após uma prova de maratona. Os genótipos foram classificados, baseando-se em estudo anteriores, quanto a sua capacidade de resistir ao dano muscular. Como a pré-disposição genética ao dano muscular resultaria da combinação do perfil genético de diferentes genes, cada perfil genético foi pontuado com uma nota, de forma que aqueles indivíduos

que possuísem a menor nota apresentariam uma maior pré-disposição genética ao dano muscular. E como era de se esperar, esses indivíduos apresentaram níveis mais altos de CK após o término da prova.

Os autores supracitados ainda relacionaram o polimorfismo genético desfavorável a maior fadiga e dor muscular tardia, além de um maior extravasamento de proteínas intramusculares, para corrente sanguínea, o que, em última instância, pode induzir a uma insuficiência renal aguda, causada pelo excesso de metabolitos no pós-exercício (como mostra a Figura 7), necessitando, assim, de um maior tempo de recuperação entre um treino e outro, ou uma prova e outra.



Corroborando achados anteriores, Del Coso *et al.*, (2016) avaliaram o dano muscular a

Figura 7: Fisiopatologia da insuficiência renal aguda.

partir das dosagens de CK e Mio em 23 atletas após uma prova de meia maratona e encontraram maiores concentrações tanto de CK quanto de Mio nos indivíduos portadores dos alelos X, indicando uma menor capacidade do músculo esquelético em satisfazer as exigências fisiológicas impostas por uma competição autorregulada, como a prova de meia maratona.

Diferindo dos estudos de Del Coso e Landau pela utilização de exercícios com uma demanda metabólica predominantemente anaeróbia, na qual o componente excêntrico estaria mais presente, devido aos saltos, frenagens, mudanças de direção e, por tanto, maior dano muscular, Pimenta *et al.*, (2012) avaliaram 37 atletas de futebol divididos em

três grupos distintos, com relação a seus perfis genéticos (RR, RX e XX) para o gene da *ACTN3*, no qual foram analisadas as concentrações de CK, IL-6, α -actinina, testosterona e cortisol em quatro momentos (pré-teste, imediatamente após, 2 horas após e 4 horas após o teste). Observou-se que, mesmo em exercícios predominantemente anaeróbios, indivíduos que possuem o genótipo XX, apresentaram maiores níveis de CK, α -actinina e cortisol no momento pós-teste em comparação aos indivíduos com genótipo RR, induzindo maior resposta catabólica. Embora o estudo de Pimenta tenha adicionado alguma sobrecarga sobre o componente passivo da contração muscular, não houve controle sobre as variáveis de sobrecarga. Venckunas *et al.*, (2012) avaliaram 18 indivíduos carreadores dos perfis genéticos XX e RR para o gene da *ACTN3* submetidos a 50 saltos seguidos de 20 segundos de descanso e avaliaram o dano muscular por meio da concentração de CK após a sessão de treinamento. Os resultados mostraram que mesmo em condições metabólicas e mecânicas diferentes, os indivíduos portadores do genótipo XX apresentaram maiores concentrações de CK, principalmente, 48 horas após o treinamento pliométrico. Todavia, as concentrações de CK, bem como de outros marcadores bioquímicos de dano muscular, não nos permite precisar o grau ou o local específico desse dano no músculo.

Dessa forma, especula-se que maiores danos à musculatura estimulariam maiores respostas adaptativas aos portadores do perfil genético XX. Entretanto, Norman *et al.*, (2014) analisaram, por meio de biópsia, o nível de glicogênio muscular e a fosforilação de proteínas envolvidas na sinalização de hipertrofia, AKT, mTOR, P70S6k e rpS6 de 143 atletas de diferentes modalidades esportivas, agrupados de acordo com seus perfis genéticos para *ACTN3*, RR, RX e XX, após um teste de *Wingate*. Eles encontraram maior ativação da mTOR e P70S6k e maior gasto de glicogênio muscular justamente nos indivíduos que possuíam os perfis RR e RX, sugerindo uma maior adaptabilidade dos indivíduos com esses perfis genéticos em detrimento aos indivíduos com perfil XX.

Esta adaptabilidade não foi demonstrada pelo estudo de Belli *et al.*, (2017), em que avaliaram quatro diferentes marcadores de dano muscular (CK, Mio, LDH e AST) relacionados a diferentes perfis genéticos para o gene da *ACTN3* após uma prova de ultramaratona. Neste estudo, os participantes foram divididos em dois grupos distintos, de acordo com a presença ou ausência do alelo R para o gene da *ACTN3* (grupos XX vs. RX/RR) e avaliaram as concentrações dos marcadores de dano muscular antes e imediatamente após a prova. As concentrações de todos os marcadores de lesão

muscular estavam significativamente maiores após a competição nos indivíduos portadores do genótipo XX para o gene da *ACTN3*.

Por fim, Del Coso *et al.*, (2017) realizaram um estudo envolvendo 71 indivíduos, divididos em dois grupos, portadores e não portadores do alelo X no gene codificante da *ACTN3* e observaram que, embora o ritmo de corrida tenha sido o mesmo para os dois grupos (RR vs. RX e XX), o grupo RR apresentou menor redução da potência muscular, além de menores níveis de percepção subjetiva do esforço e da dor ao término da prova.

3 HIPÓTESE

H₀ – Não há relação entre o polimorfismo *ACTN3-R577X* e as concentrações de marcadores de lesão muscular, induzidos por uma sessão de treinamento de força.

H₁ – Há relação entre o polimorfismo *ACTN3-R577X* e as concentrações de marcadores de lesão muscular, induzidos por uma sessão de treinamento de força.

4 JUSTIFICATIVA

O estudo justifica-se pela necessidade de informações sobre a influência do gene codificante da α -actinina-3 (*ACTN3*) sobre o microdano muscular após uma sessão de treino de força, e, dessa forma, contribuirá com o aperfeiçoamento dos métodos de treinamento. Além disso, o estudo possui um caráter preventivo que visará à otimização do tempo de recuperação entre as sessões de treinamento, minimizando o risco às lesões osteomusculares e, conseqüentemente, evitando afastamento do atleta de uma sequência de jogos, ou mesmo de uma temporada completa. Por outro lado, ao se aperfeiçoarem os métodos de treinamento, haverá um efeito dos resultados maximizado em relação ao tempo de execução, o que trará ao investidor ou patrocinador um retorno mais rápido dos recursos investidos.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Analisar a influencia do gene *ACTN3-R577X* sob os marcadores de inflamação, dano muscular relacionados e desempenho após uma sessão de treinamento de força.

5.2 Objetivos específicos

Após um treinamento de força com a manipulação e controle das variáveis intervenientes objetivando a hipertrofia muscular em indivíduos treinados com diferentes perfis genéticos para o gene *ACTN3* buscaremos:

- I- Determinar as variáveis de desempenho (volume, peso e volume total) e a escala DMIT após 24 horas à sessão de treinamento.
- II- Avaliar o efeito do protocolo de treinamento de força sobre os marcadores de lesão muscular circulantes CK, LDH, Mio e sobre a razão T/C
- III- Quantificar da produção plasmática de citocinas (IL-8 e CCL2).
- IV- Realizar uma revisão bibliográfica sobre o polimorfismo *ACTN3-R577X* e sua associação ao dano e remodelamento muscular

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Cuidados éticos

Este estudo respeita todas as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional em Saúde envolvendo pesquisas com seres humanos (Resolução 466/2012) e somente teve início após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (UFOP), parecer nº 79961317.0.0000.5150. Antes de iniciarem qualquer atividade neste projeto, os voluntários receberam todas as informações quanto aos objetivos, ao processo metodológico, bem como os possíveis riscos e benefícios de participação no estudo. Caso aceitassem participar, os voluntários assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1) e estavam cientes de que a qualquer momento poderiam deixar de participar da pesquisa. Foram tomadas precauções no intuito de preservar a privacidade dos voluntários, sendo que a saúde e o bem-estar estariam sempre acima de qualquer outro interesse.

Tanto a coleta, quanto a sessão de treinamento aconteceram no laboratório de musculação, localizado no Centro Desportivo da UFOP (CEDUFOP). Em seguida as amostras foram divididas em duas alíquotas, a primeira armazenada no próprio laboratório de fisiologia do Centro Esportivo da UFOP (LABIFE) e a segunda conduzida e armazenada no Laboratório Piloto de Análises Clínicas da Escola de Farmácia (LAPAC).

6.2 Delineamento experimental

Optou-se por um delineamento experimental duplo-cego, no qual os pesquisadores envolvidos e os voluntários não conheciam o perfil genético dos indivíduos até o término da pesquisa. Foram recrutados, aleatoriamente, indivíduos do gênero masculino, com idade entre 18 e 35 anos, até que se tenha um grupo com pelo menos, 9 indivíduos com perfil genético XX para o gene *ACTN3*. Inicialmente, foram apresentadas aos voluntários, todas as informações sobre o projeto seguida de assinatura do TCLE. Posteriormente os voluntários foram submetidos a uma avaliação física e a familiarização do teste de 10RMs (figura 8A).

Quarenta e oito horas após a realização da familiarização e dos testes de 10RM, os voluntários foram considerados aptos à sessão de treinamento propriamente dita. Então, realizou-se a primeira coleta sanguínea (C1), a sessão de treinamento de força e a segunda coleta sanguínea (C2), 30 minutos após o término da sessão. A terceira e última coleta sanguínea (C3), aconteceu vinte e quatro horas após a segunda (figura 8B).

As coletas são realizadas via punção venosa para análise do perfil genético do *ACTN3* e dos seguintes marcadores de dano muscular: creatina-quinase (CK), lactato desidrogenase (LDH) mioglobina (Mio), testosterona e cortisol. Após a terceira coleta sanguínea os voluntários são liberados do estudo.

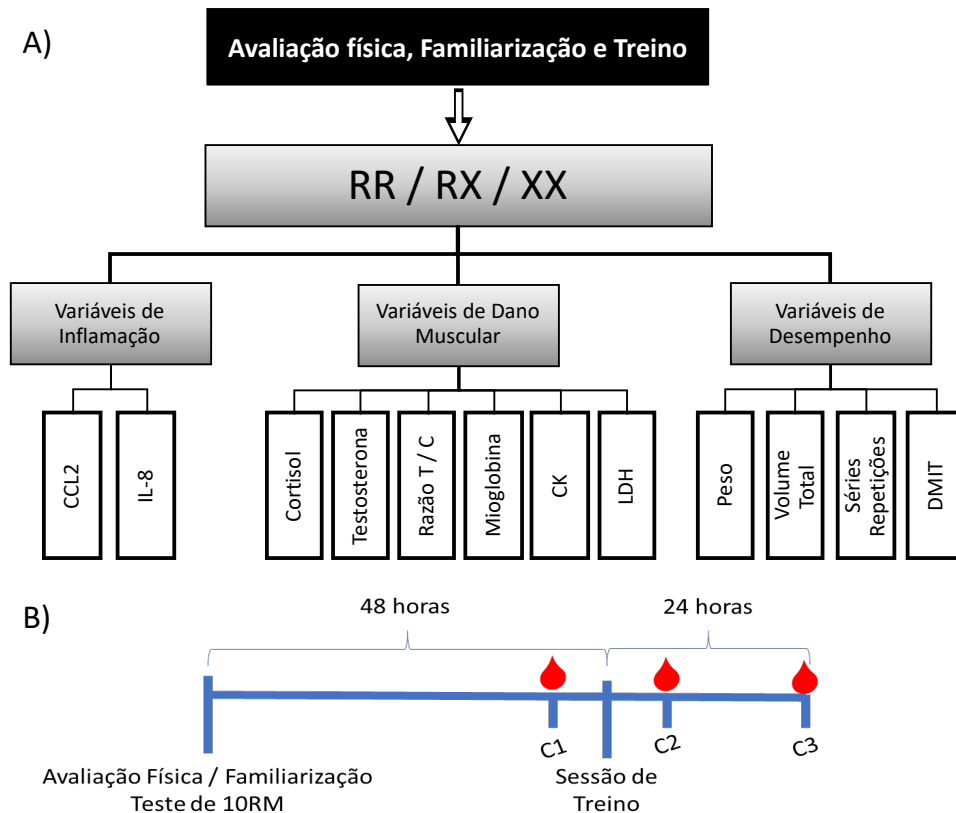


Figura 8: Delineamento experimental. Primeira coleta sanguínea (C1), segunda coleta sanguínea (C2), terceira coleta sanguínea (C3)

6.3 Amostragem

Para o cálculo amostral foi utilizado os valores da concentração de CK obtidas no estudo de Del Coso *et al.* (2016) por possuir uma maior variabilidade quando comparado as demais variáveis de interesse. No estudo, foi observada uma diferença entre as médias dos tratamentos de 38 U/L, comparando o grupo RR e o grupo portadores do alelo X (RX e XX), e um desvio padrão de 43,5 U/L. Foram considerados para $Z\alpha$ com grau de confiança de 95%, valor α de 0,01 e valor crítico de Z igual a 1,96; para $Z\beta$ grau de confiança de 95%, e valor crítico de Z igual a 1,64.

$$C = (Z\alpha + Z\beta) * 2$$

$$C = (1,96 + 1,64) * 2$$

$$C = 7,2$$

Considerando um desvio máximo (s) de 43,5 e uma diferença esperada entre os grupos (d) de 38 ao aplicarmos a fórmula

$$n = 1 + [2 * C * (s/d)] / 2$$

$$n = 1 + [2 * 7,2 * (43,5/38)] / 2$$

$$n = 1 + [14,4 * 1,14] / 2$$

$$n = 1 + 8,2$$

$$n = 9,2$$

O resultado será um n de 9,2 indivíduos, se arredondando para o número inteiro mais próximo será 9 indivíduos por grupo.

Por apresentar um caráter duplo cego realizou-se inicialmente, sessenta análises genotípicas com a finalidade de se encontrar pelo menos nove indivíduos com perfil genético XX, grupo com menor frequência genotípica na população. Como esse número amostral não foi encontrado nas sessenta análises iniciais, novas análises genotípicas foram realizadas.

Participaram da pesquisa indivíduos do sexo masculino, jovens que atenderam aos seguintes critérios de inclusão:

- 1) Ser do sexo masculino entre 18 e 35 anos de idade;
- 2) Ausência de lesões músculo-esqueléticas nos últimos seis meses nos membros inferiores, coluna e pelve;
- 3) Não fazer uso de cigarros;
- 4) Não fazer uso de bebidas alcoólicas por pelo menos 3 dias anteriores à realização do estudo;
- 5) Praticar musculação há pelo menos 6 meses de forma contínua.

Foram considerados inaptos à participação do projeto os indivíduos que apresentaram os seguintes critérios de exclusão:

- 1) Manifestar interesse em se ausentar do estudo por sua livre e espontânea vontade;
- 2) Não comparecer aos locais de coleta no dia e hora programados;
- 3) Apresentar algum tipo de enfermidade e/ou patologia que comprometa a coleta dos dados;
- 4) Fazer uso de medicamentos, suplementos ou esteroides anabólicos androgênicos.

Durante a avaliação física, os voluntários foram orientados a manter sua dieta normal e recebem todas as informações, quanto aos objetivos e aos procedimentos metodológicos e dão seu consentimento livre e esclarecido (TCLE) por escrito para participação neste estudo. Todos os voluntários estavam cientes de que a qualquer momento podem deixar de participar da pesquisa.

6.4 Avaliação física

A avaliação física foi constituída pela avaliação da composição corporal (perimetria e adipometria), bem como das medidas de peso e altura. A estimativa do percentual de gordura corporal foi realizada através do método de pregas cutâneas (PC), com a utilização de um adipômetro científico da marca *Cescort*[®], onde são medidas 7 dobras cutâneas: tríceps braquial (Tr), subescapular (Se), axial medial (Am), peitoral (Pt), supra-iliaca (Si), abdominal (Ab) e coxa (Cx), de acordo com Jackson e Pollock (1978). Para a medição da massa corporal e estatura foram utilizadas uma balança da marca *Tanita*[®] e um estadiômetro da marca *Wiso*[®].

6.5 Familiarização

Logo após a avaliação física os voluntários foram encaminhados ao laboratório de musculação para realização da familiarização ao protocolo de treinamento. Para um maior rigor metodológico as seguintes variáveis foram controladas no estudo: posição para realização dos exercícios, amplitude de movimento e duração das ações musculares, concêntrica e excêntrica.

Para tal, os voluntários realizaram duas séries, de vinte repetições, em cada um dos três exercícios propostos (leg press, flexor de joelhos sentado e extensor de joelhos sentado), utilizando um peso considerado leve, na percepção do voluntário e com pausa entre séries de um minuto e pausa entre exercícios de três minutos.

Utilizou-se esta configuração experimental, com 50% do volume de séries da sessão de treinamento e intensidade baixa, a fim de garantir que os voluntários se familiarizem com as variáveis de controle, sem que haja influência desse procedimento ao teste de 10RMs.

6.6 Teste de 10RMs

A fim de estabelecer a carga da sessão de treino, ao final da familiarização de cada exercício realizou-se o teste de 10RMs, adaptado de Simão *et al.*, (2005) seguindo as especificações abaixo:

- Número máximo de 5 (cinco) tentativas em cada exercício para se determinar a carga de treino
- Duração da pausa entre cada tentativa, de cinco minutos;
- Progressão gradual do peso mediante percepção dos voluntários e dos avaliadores com base em uma escala de percepção subjetiva de esforço baseada nas repetições de reserva proposta por Helms *et al.*, (2016).

Adotou-se esse procedimento para maximizar o nível de especificidade do teste à sessão de treinamento.

6.7 Coletas sanguíneas

Na primeira coleta, C1, foram coletados 12ml de sangue, sendo 7ml em um tubo sem qualquer tipo de reagente e 5ml em um tubo contendo anticoagulante (EDTA). Nas coletas C2 e C3 apenas um tubo de 7ml, isento de anticoagulante foi coletado. Todas as amostras foram colhidas por meio de punção venosa com inserção na veia mais

proeminente da fossa antecubital dos voluntários, realizada por um enfermeiro previamente treinado em técnicas de punctura de veias periféricas, utilizando agulha para coletas múltiplas.

Todas as coletas foram realizadas em um local apropriado, seguindo rigorosamente, o “*modus operandi*” para coletas sanguíneas, descritos nas recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (2013) e respeitando os padrões de biossegurança recomendados pelo Ministério da Saúde (2001).

Após 60 minutos a cada coleta, as amostras colhidas em tubo sem reagente foram centrifugadas a 3000rpm, por 10 minutos em temperatura ambiente para separação do plasma e soro onde foram realizadas as análises bioquímicas dos marcadores de dano muscular. Ao término deste período as amostras de plasma foram aliqüotadas e armazenadas em “*ependorfs*”, identificados e armazenados, em *freezer* a -20°C para análises posteriores. As amostras colhidas em tubo com anticoagulante foram identificadas e armazenadas, imediatamente após a coleta em *freezer* a -20°C para posterior análise do perfil genético (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica 2013).

6.8 Sessão de treinamento

A sessão de treinamento de força na musculação foi prescrita em acordo com as normativas de carga para hipertrofia e calculado o volume de treinamento (nº séries x nº repetições) para os exercícios selecionados: Leg press, extensor de joelhos sentado e flexor de joelhos sentado (SCHOENFELD *et al.*, 2017).

Em relação à escolha dos exercícios utilizou-se como critério o tamanho da massa muscular envolvida. Sendo assim, o protocolo de treinamento apresenta a seguinte configuração: 3 exercícios com 4 séries cada, utilizando a carga encontrada no teste de 10RM, na qual são realizadas dez repetições máximas ou o maior número de repetições até que se atinja a falha concêntrica, com duração das ações musculares (concêntrica e excêntrica) de 2 segundo e 4 segundos, respectivamente, seguido de 90 segundos de pausa entre as séries (SAMPSON, DONOHOE E GROELLER 2014; DINIZ *et al.*, 2014).

A sequência dos exercícios também foi mantida a mesma durante a familiarização, o teste de 10RMs e o protocolo de treinamento, para que não houvesse influência diferente de um exercício sobre o outro.

6.9 Equipamentos

Para a realização da familiarização, dos testes de 10RMs e da sessão de treinamento foram utilizados equipamentos de musculação da marca Righeto. Sendo que para o ajuste da resistência externa a ser superada pelos voluntários, no exercício leg press foram utilizadas diversas anilhas de massas conhecidas, sendo a massa de todas mensurada numa balança digital com precisão 0,01kg. Já para os exercícios extensão e flexão de joelhos assentado utiliza-se equipamentos específicos com quilagem pré-determinada, variando em 5Kg. Estes pesos e anilhas, representam a carga mecânica que se opõe ao movimento dos segmentos corporais, sendo “peso” o termo genérico utilizado para definir as resistências mecânicas no treinamento na musculação.



Figura 9: Aparelhos: A. Leg press, B. cadeira flexora de joelhos e C. cadeira flexora de joelhos

6.10 Padronização da posição para realização dos exercícios

A padronização da posição do voluntário para a realização dos três exercícios foi realizada na primeira visita do voluntário ao laboratório. Sendo que em todas as sessões de coleta, a amplitude de movimento, a posição dos pés, do corpo em relação ao banco e a regulagem dos bancos foram controladas para garantir a padronização individual.

A padronização da posição do voluntário foi efetuada durante a realização de 10 repetições sem peso adicional ao exercício, quando é solicitado ao voluntário que ajuste a posição dos pés e do corpo no banco da maneira mais confortável para a realização de cada exercício. Depois de realizadas as 10 repetições, a posição de cada voluntário foi anotada em uma planilha de controle. E na sessão de treinamento os voluntários repetiam esse procedimento (CHAGAS, BARBOSA E LIMA, 2005).



Figura 10: Padronização da posição dos pés no equipamento *leg press*

6.11 Padronização da amplitude de movimento em cada exercício

A amplitude de movimento foi determinada pelos limites superior e inferior da trajetória em cada exercício. Sendo o limite superior à extensão completa dos joelhos, sem a realização do encaixe articular e o limite inferior sendo indicado pela flexão dos joelhos, sem que haja qualquer compensação dos demais segmentos corporais (EVANS, 2007).



Figura 11: Padronização da amplitude de movimento no equipamento *leg press*

6.12 Duração das ações musculares

Utilizou-se um metrônomo audiovisual para o controle das ações musculares, concêntricas e excêntricas em todos os exercícios. E os voluntários foram instruídos a seguir o ritmo de 2 segundos ou “beeps” para ações concêntricas e 4 segundos ou “beeps” para ações excêntricas cadenciados em 60 segundos. Dessa forma, o praticante permanece um tempo maior na ação excêntrica, possibilitando o aumento nas concentrações dos marcadores bioquímicos de dano muscular (GOTO *et al.*, 2008, 2009).

No início de cada série, uma contagem verbal foi feita pelo pesquisador responsável com o objetivo de sincronizar o início do movimento com o sinal do metrônomo. Dessa forma, os voluntários foram instruídos para que, ao longo da série, mantenham o movimento sincronizado com os sinais audiovisuais do metrônomo.

Caso o voluntário não conseguisse seguir o ritmo pré-determinado ou a amplitude de movimento a série foi desconsiderada e realizada novamente após uma pausa de 5 minutos. Notando a incapacidade de execução dos parâmetros inicialmente estabelecidos, a sessão de treinamento foi interrompida e desconsiderada do estudo.

6.13 Análises bioquímicas

As concentrações plasmáticas de testosterona, cortisol e mioglobina foram analisadas por quimioluminescência de alta seletividade e afinidade, realizadas no equipamento *Access Beckman Coulter*[®], utilizando-se de kit específicos da mesma marca para cada marcador (Testosterona, Cortisol e Mio), seguindo as recomendações do fabricante.

A técnica consiste na emissão de energia luminosa a partir de uma reação química entre o antígeno presente no soro sanguíneo e o anticorpo específico de cada marcador presente no kit. O teste é baseado no princípio de competição. Uma quantidade indeterminada de antígeno presente na amostra e uma quantidade fixa de antígeno marcado com uma enzima competem pelos sítios de ligação dos anticorpos que revestem os poços. Depois da incubação, os poços são lavados para parar a reação de competição. Após adição de um substrato, a intensidade da luminescência medida será inversamente proporcional à quantidade de antígeno na amostra. Os resultados das amostras podem ser quantificados diretamente a partir da emissão de luz utilizando uma curva padrão.

Já as concentrações de CK, LDH, IL-8 e CCL2 foram analisadas pelo método de ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) de alta sensibilidade, utilizando-se de kits específicos para cada marcador, seguindo as orientações do fabricante para realização dos testes.

Esse método caracteriza-se pela utilização de placas de microtitulação, que indicam e quantificam os antígenos ou anticorpos específicos, presentes em cada amostra conjugados a uma enzima, também específica, para cada antígeno.

A atividade enzimática é proporcional à concentração de antígeno ou anticorpo da amostra e o produto final corado, surge pela ação enzimática que converte um substrato incolor em um produto colorido.

6.14 Genotipagem

Para análise do perfil genético dos participantes, amostras sanguíneas foram coletadas, utilizando tubos a vácuo de 5ml contendo anticoagulante EDTA. Após a coleta sanguínea e homogeneização da amostra, cada tubo foi identificado por meio de sequência numérica e armazenados em um freezer a temperatura de -20°C para posterior identificação do perfil genético para o *ACTN3*.

A técnica de genotipagem utilizada para a análise de perfis genéticos consiste na amplificação do DNA genômico coletado por uma PCR convencional, seguida do processo de ação enzimática realizado por uma enzima de restrição, capaz de reconhecer um sítio de restrição específico e clivar as moléculas de DNA. Essa técnica é conhecida como RFLP-PCR (*Restriction Fragment Length Polymorfism*). A digestão do produto pode revelar alterações nos sítios de restrição das enzimas utilizadas.

No presente estudo utilizou-se a enzima de restrição *Ddel* da marca Invitrogen®, *Anza - Restriction Enzyme Cloning System*, capaz de reconhecer os sítio de ligação no éxon 16 e clivar a molécula de DNA em fragmentos com diferentes pesos moleculares (Figura 10A); o alelo *ACTN3 577R* gera fragmentos de 205 e 86 pares de bases (pb), enquanto o alelo *ACTN3 577X* gera fragmentos de 108, 97 e 86 pb (YANG et al., 2003), tornando possível a separação e identificação desses fragmentos por eletroforese em gel de poliacrilamida.

A separação e identificação dos fragmentos no gel de poliacrilamida obedece ao princípio de separação por número de pares de bases em que os fragmentos menores (possuem menor quantidade de pares de bases) conseguem atravessar mais facilmente pela malha do gel de poliacrilamida e por isso são identificados mais próximos do polo positivo da cuba de eletroforese (posição inferior do gel) (Figura 10B).

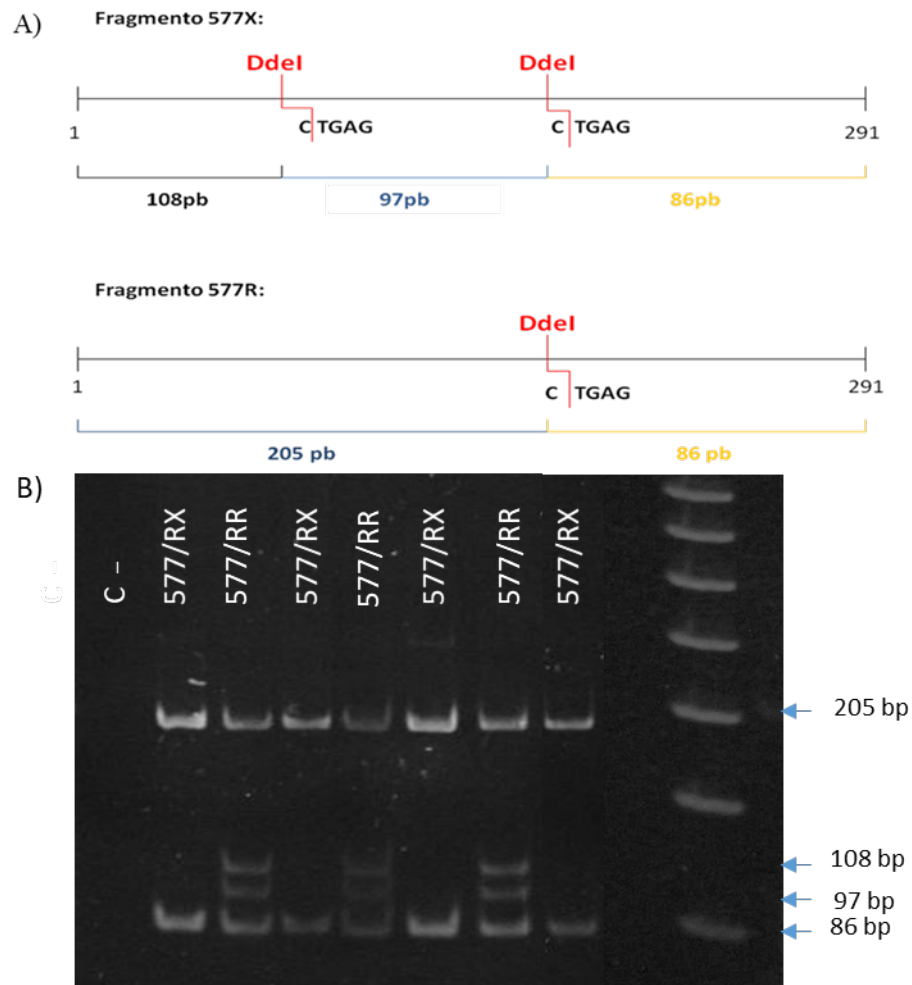


Figura 10: Digestão enzimática e identificação dos genótipos (RR, RX e XX) em gel de poliacrilamida

6.15 Análise Estatística

Para análise de variância de dois fatores (genótipo e tempo de coleta) utilizou-se o teste *ANOVA TWO-WAY* seguido do pós-teste de *Bonferroni*. Enquanto para análise das variáveis de desempenho entre grupos (RR/RX e XX), utilizou-se o *Teste t* não-pareado. Sendo o nível de significância adotado para todos os testes, igual a 5% ($p \leq 0,05$).

Todo tratamento foi realizado no software *Graphpad Prism 8*, sendo os dados apresentados como média \pm desvio padrão.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 1 apresenta os resultados de caracterização dos indivíduos de acordo com a seus respectivos perfis genéticos, para o *ACTN3*. Foi procedida a avaliação física para mensurar a composição corporal, assim como as medidas de peso, altura e estimativa de percentual de gordura corporal. Os resultados obtidos nos dois grupos foram similares nas cinco diferentes variáveis (idade, peso, altura, IMC e % de gordura).

Tabela 1: Dados gerais de caracterização da amostra

	Idade	Peso	Altura	IMC	% Gordura
RR/RX (n=18)	24,1 ± 3,8	78,1 ± 9,9	1,78 ± 0,1	24,7 ± 2,7	10,7 ± 5,3
XX (n=9)	28,1 ± 3,9	78,6 ± 9,6	1,80 ± 0,1	25,4 ± 1,4	14,7 ± 4,6

Sob as variáveis de desempenho, não houve alteração na carga utilizada entre nenhum dos dois grupos para os exercícios leg press e banco extensor, enquanto para o exercício banco flexor, os indivíduos portadores perfil genético XX apresentaram menores valores de força comparado ao grupo RR/RX (figura 3A).

Em relação as variáveis de volume (nº séries x nº repetições) houve diferença entre os grupos nos exercícios banco flexor e banco extensor, o grupo XX apresentou menor desempenho comparado ao grupo RR e no exercício banco extensor um menor desempenho comparado, ainda, ao grupo RX (figura 3B).

Sob o volume total (carga x nº séries x nº repetições), o grupo XX apresentou menor desempenho comparado aos outros dois grupos no exercício banco flexor. Porém, no exercício banco extensor o desempenho foi significativamente menor somente quando comparado ao grupo RX (figura 3C). Ao analisar a DMIT os indivíduos com perfil genético XX apresentaram valor superior quando comparado aos grupos RR (figura 3D).

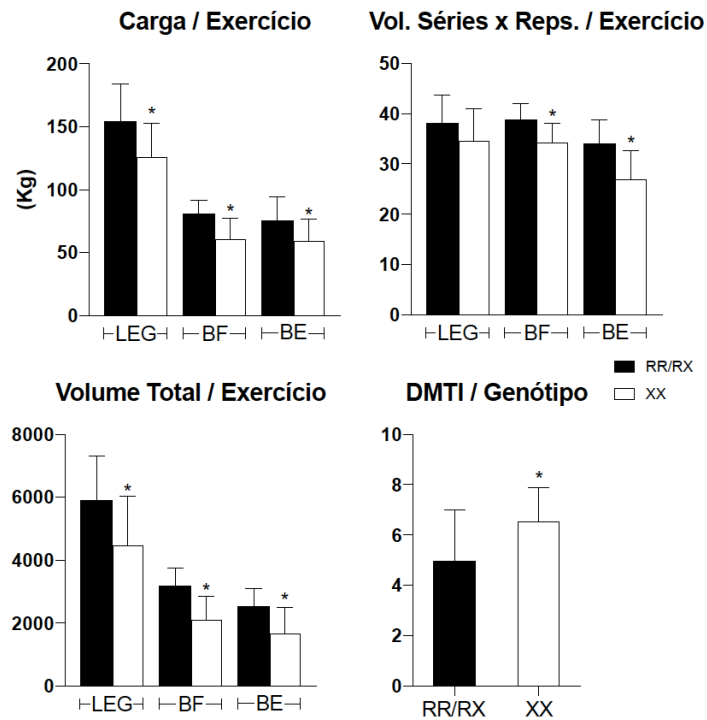


FIGURA 11 – Comparação entre a carga, volume de séries x repetições e volume total utilizado em cada exercício pelos grupos RR/RX vs XX.

* $p \leq 0,05$ para diferença entre os grupos RR/RX vs XX

Outros estudos que avaliaram a AST encontraram uma associação positiva entre o polimorfismo *ACTN3-R577X*, o volume muscular e a susceptibilidade ao desenvolvimento da sarcopenia em mulheres idosas (ZEMPO *et al.*, 2010; CHO *et al.*, 2017). Contudo, os estudos que compararam a composição corporal dos indivíduos portadores dos perfis genéticos RR e RX com indivíduos portadores do perfil genético XX não encontraram diferenças significativas sobre o volume de massa muscular ou percentual de gordura (KUMAGAI *et al.*, 2018; ANTONIO *et al.*, 2017; ERSKINE *et al.*, 2013; GENTIL *et al.*, 2011).

Alguns estudos que compararam a susceptibilidade de indivíduos portadores do alelo X a lesão, encontraram uma associação positiva entre o perfil genético XX e o índice de lesões, mostrando que o polimorfismo *ACTN3-R577X* exerce influência a mais respostas fenotípicas, além da velocidade (KIM *et al.*, 2014; JUNG *et al.*, 2016; MYOSOTIS *et al.*, 2017). Os resultados publicados por Del Coso *et al.* (2016b), demonstraram que o grupo XX embora demonstrassem o mesmo ritmo de corrida que os grupos RR e RX, apresentaram maior redução da potência muscular, maior índice de dor muscular quando comparados aos grupos RR e RX ($P = 0,02$), o que corrobora com os dados obtidos.

Uma possível explicação pode estar associada a mecânica da contração muscular, pois o estiramento do músculo em condição passiva está associado a um alongamento completo da região da banda I da titina, proteína que se liga a α -actinina, na linha Z sarcomérica, que em condições de ativação na ação excêntrica, aumentam a carga mecânica sobre essa região (RUBINI e GOMES, 2004; HERZOG et al., 2018). Como o poliforfismo do gene ACTN3-R577X resulta na codificação da proteína em sua forma truncada, não funcional, pode-se pensar em uma menor capacidade de resistir ao estresse mecânico causado pelo exercício nos indivíduos com perfil genético XX.

Ao analisar o estresse mecânico por meio da concentração de cortisol, não houve alteração para os três tempos de coleta em todos os grupos. Indicando que, embora os indivíduos portadores do perfil genético XX tenham apresentado um menor desempenho a sessão de treino, o estresse causado ao sistema fisiológico foi igual para os três grupos (RR, RX e XX). Esses dados, se diferem de outro estudo que encontrou uma maior concentração de cortisol nos indivíduos portadores do genótipo XX quando submetidos a um treino com demanda energética predominantemente anaeróbio (PIMENTA et al., 2012). Em contra partida, achados em relação a testosterona, são semelhantes e complementares aos dados de Pimenta et al., 2012, em que mostram uma diminuição na concentração de testosterona até quatro horas após o exercício para o grupo XX e em nosso estudo essa diminuição é observada até 24h ao pós-treino. Contudo, Fleck e Kraemer (2017) propõem que sessões de treinamento que envolvam exercícios para grandes grupamentos musculares como, levantamento-terra e agachamento; realizados com intensidade entre 85 e 95% de 1RM; um volume moderado a alto de séries e breves intervalos de descanso (entre 30 segundos e 1 minuto) promovam aumentos exponenciais nas concentrações séricas de testosterona no pós-exercício. A razão para esses resultados dispare, pode ser a ingestão insuficiente de algum macronutriente, como carboidratos, proteínas ou até mesmo uma situação de overtraining.

A razão T/C por sua vez, embora não seja um marcador de dano muscular propriamente dito, pode ser interpretada como um indicador do estado anabólico/catabólico durante o treinamento de força, possibilitando a inferência de adaptação do organismo ao treino (Häkkinen, 1989). Em estudo desse marcador, observa-se uma menor capacidade dos indivíduos XX em reestabelecer os valores

basais, tanto pela diminuição da concentração de testosterona, quanto pelo aumento da concentração de cortisol. Fry et al. (2004) demonstraram que níveis elevados de cortisol possuem uma associação negativa aos níveis de testosterona e que uma baixa razão T/C possui efeitos adversos sob o desempenho.

A tabela 2 apresenta a influência do genótipo e/ou do tempo de coleta sob os marcadores de inflamação e dano muscular após uma sessão de treino de força. Encontrou-se efeitos de interação entre o genótipo e o tempo de coleta somente para a CK (interação, $p=0,0205$; genótipo, $p=0,5708$; tempo, $p=0,0906$). O tempo de coleta foi responsável por alterar a concentração plasmática dos marcadores: cortisol (interação, $p=0,4611$; genótipo, $p=0,1485$ e tempo, $p=0,0152$) e razão T/C (interação, $p=0,1460$; genótipo, $p=0,6169$; tempo, $p=0,0032$). enquanto as concentrações dos marcadores LDH (interação, $p=0,2769$; genótipo, $p<0,0001$; tempo, $p=0,3773$), CCL2 (interação, $p=0,7696$; genótipo, $p<0,0001$; tempo, $p=0,9023$) e IL-8 (interação, $p=0,5822$; genótipo, $p=0,0011$; tempo, $p=0,8867$) foram alteradas pelo genótipo. Mostrando que apesar de valores mais altos na escala de DMIT apresentados pelos indivíduos com perfil XX, isso não se traduziu em uma maior concentração dos marcadores de dano muscular no sangue após o exercício.

Em relação a as concentrações de CK, o estudo mostrou uma interação positiva entre perfil genético e tempo de coleta. Esses achados corroboram dados anteriores que avaliaram o dano muscular associado ao polimorfismo ACTN3-R577X e encontraram maiores concentrações de CK e LDH nos portadores do perfil genético XX em provas com características predominantemente aeróbias. (Belli et al., 2017; Del Coso et al., 2017A; 2017B). Poucos estudos, porém, analisaram o dano muscular associado ao polimorfismo ACTN3-R577X em exercícios com predominância anaeróbia ou de caráter intermitente, com uma elevada demanda do componente excêntrico. e mesmo em estudos que o fizeram, foram encontrados maiores valores de CK no grupo de indivíduos portadores do perfil genético XX (VENCKUNAS et al., 2012; PIMENTA et al., 2012). Mostrando que independente do protocolo e do tempo de treino, indivíduos com perfil genético XX são mais susceptíveis ao dano muscular e por isso necessitariam de um tempo de recuperação maior.

Tabela 2: Influência do genótipo e/ou do tempo pré, pós e 24horas sob os marcadores de inflamação e dano muscular

	Pré-treino			Pós-treino			24H			p-valor		
	RR	RX	XX	RR	RX	XX	RR	RX	XX	Genótipo	Tempo	Int.
Cortisol (microg/dl)	14,08±3,067	15,82 ± 4,21	14,80 ± 4,07	15,74 ± 4,22	13,68 ± 4,68	10,44 ± 3,28	12,59 ± 3,92	10,95 ± 2,95	10,49 ± 4,459	0,1562	0,0161	0,3372
Testosterona (nanog/dl)	651,4±206,7	652,9 ± 230,3	572,6 ± 62,52	621,8 ± 245,6	548,6 ± 238,9	671,0 ± 76,55	715,7 ± 154,7	659,8 ± 283,1	557,2 ± 111,4	0,4723	0,8580	0,3408
Razão T/C	49,71±18,43	40,65 ± 8,58	35,64 ± 1,06	50,13 ± 22,77	42,40 ± 18,00	59,25 ± 22,32	59,41 ± 12,09	58,47 ± 16,12	62,50 ± 26,21	0,4995	0,0073	0,3807
Mio (nanog/dl)	18,23±6,001	19,07 ± 8,84	20,31 ± 14,20	42,91 ± 20,84	40,63 ± 21,93	23,90 ± 9,60	36,50 ± 29,98	15,94 ± 3,83	21,72 ± 10,80	0,0836	0,0032	0,1515
CK (UI/L)	147,7±45,02	183,5 ± 76,10	238,3 ± 36,11	182,7 ± 130,0	239,5 ± 107,4	241,4 ± 51,50	276,4 ± 99,01	336,1 ± 171,1	224,0 ± 52,32	0,2072	0,0068	0,0859
LDH (UI/L)	125,6±48,02	127,0 ± 12,11	157,8 ± 29,56	114,4 ± 46,73	119,0 ± 27,58	183,8 ± 26,79	111,8 ± 34,85	114,6 ± 14,12	164,8 ± 31,43	<0,0001	0,6756	0,5224
CCL2 (pg/ml)	321,8±51,54	299,9 ± 42,77	377,2 ± 114,8	305,1 ± 55,62	299,2 ± 65,40	396,4 ± 120,3	318,4 ± 71,74	291,1 ± 48,74	402,5 ± 94,18	0,0001	0,9794	0,9518
IL-8 (pg/ml)	28,48±23,51	39,42 ± 27,73	66,47 ± 46,01	29,60 ± 21,62	30,97 ± 19,46	56,34 ± 32,92	31,42 ± 14,78	33,80 ± 31,83	54,72 ± 24,38	0,0008	0,7295	0,9509

Cortisol (C); Testosterona (T); Mioglobina (Mio); Creatina quinase (CK); Lactato desidrogenase (LDH);

*p≤0,05 para diferença entre os grupos RR/RX vs XX no mesmo tempo de coleta

p≤0,05 para diferença entre os genótipos RX e XX comparado genótipo RR

Esses achados corroboram Clarkson *et al.* (2018), que demonstraram que sujeitos XX apresentaram CK basal mais baixo quando comparado aos grupos heterozigotos ($P = 0,035$). Entretanto, Belli *et al.* (2017), compararam a concentração de CK, LDH e Mio, e observaram a influência do polimorfismo do gene ACTN3 R577X sob as respostas ao danos musculares em atletas XX foi de 5.377% e dos grupos RX e RR foi de 1.666%, gerando uma diferença significativa ($P = 0,005$). Sugerindo que atletas deficiência de alfa-actinina-3 podem ser mais suscetíveis à rabdomiólise e complicações de saúde associadas durante competições de ultra resistência.

Essa associação positiva entre genótipo e uma maior resposta inflamatória pode nos fornecer informações com relação a adaptabilidade do indivíduo a esse tipo de treino, independente do microdano muscular. Uma vez que as citocinas analisadas (CCL2 e IL-8) e o próprio estresse mecânico causado pelo exercício estão relacionadas a ativação de integrinas e conseqüentemente com adaptação celular (PACCAUD *et al.*, 1990; DESHMANE *et al.*, 2009; HARMON *et al.*, 2010).

O presente estudo sugere que o tipo de treino influencia diretamente na resposta adaptativa do indivíduo independente do perfil genético. Porém, o tempo de intervalo entre um exercício e outro ou entre uma sessão e outra devam ser diferentes a fim de garantir maior recuperação muscular para a realização da próxima série ou para próxima sessão de treinamento, a fim de se garantir maior volume total de treino (SALES *et al.*, 2009; MIRANDA *et al.*, 2020).

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como todo estudo, este também possui algumas limitações, o controle nutricional, pois os indivíduos foram orientados apenas a manter suas dietas normais o que pode em algum momento ter prejudicado ou favorecido a recuperação muscular, principalmente, no período 24 horas após a sessão de treino. A inexperiência de alguns voluntários em realizar repetições até a falha concêntrica e por fim, a ausência de um acompanhamento a longo prazo, que poderia elucidar de maneira mais clara como essas alterações agudas favorecem adaptações crônicas ao exercício.

9 ESTUDO ADJACENTE

Terceiro e último objetivo desse trabalho foi elaborar uma revisão sistemática sobre o polimorfismo *ACTN3-R577X* e sua associação ao dano e remodelamento muscular que será apresentado na íntegra como estudo adjacente intitulado:

Polimorfismo do gene da alfa-actinina-3 (*ACTN3-R577X*), dano e remodelamento muscular induzido pelo exercício físico: uma revisão sistemática

OBJETIVO

O objetivo deste estudo é analisar a influência do polimorfismo do gene *ACTN3-R577X* sobre os marcadores de dano muscular induzido pelo exercício, considerando o protocolo de exercício e a demanda metabólica predominante.

O referido estudo foi submetido para análise de publicação na revista "*Human Movement (HUMMOV-00343-2019-01)*" e agora está em fase de readequações metodológicas para uma nova submissão.

METODOLOGIA

Este trabalho de revisão sistemática foi realizado conforme a recomendação PRISMA, no período de 2012 até setembro de 2017. No qual foram analisados trabalhos experimentais e originais em humanos publicados e indexados nas seguintes bases de dados: PubMed Central® (PMC), SCOPUS (Elsevier) e Medline (EBSCO). Este trabalho foi analisado por dois pesquisadores de forma independente e havendo discordância entre eles, um terceiro avaliador foi consultado. A pesquisa foi conduzida por meio da combinação dos descritores em português e/ou inglês em dois blocos de informações: o primeiro, relacionado ao gene codificante da α -actinina-3, o *ACTN3* ("*ACTN3*" ou "*actinin-3*"); e o segundo, com termos relacionados ao dano ou remodelamento muscular ("*muscle damage*", "*delayed-onset muscle soreness*", "*rhabdomyolysis*", "*muscle remodeling*" ou "*hypertrophy*"). O operador lógico "OR" foi utilizado para combinar informações dentro de cada bloco e o operador lógico "AND" utilizado para combinar informações entre dois os blocos. utilizando-se filtros referentes ao período (a partir do ano de 2012 até setembro de 2017), às pesquisas realizadas com humanos e publicações provenientes de periódicos.

Após o levantamento em cada uma das bases de dados, os artigos foram transferidos para um gerenciador de referências *Mendeley*®. Os artigos duplicados foram excluídos

e a triagem de elegibilidade foi conduzida por meio do título e resumo de cada artigo. Nesse momento, os critérios de elegibilidade foram descritos em uma planilha, e, ao avaliar o trabalho, cada autor atribuiu três possíveis respostas a cada um: “sim”, “não” e “não está claro”. As respostas foram submetidas ao tratamento estatístico de concordância KAPPA. Os artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade da pesquisa (resposta “sim” e não está claro, baseadas no título e resumo), prosseguiram para análise posterior, que compreendia a leitura completa do artigo. Os artigos com resposta “não” para os critérios de elegibilidade (título e resumo) foram excluídos do estudo, e o motivo da exclusão foi descrito na fase de seleção e elegibilidade.

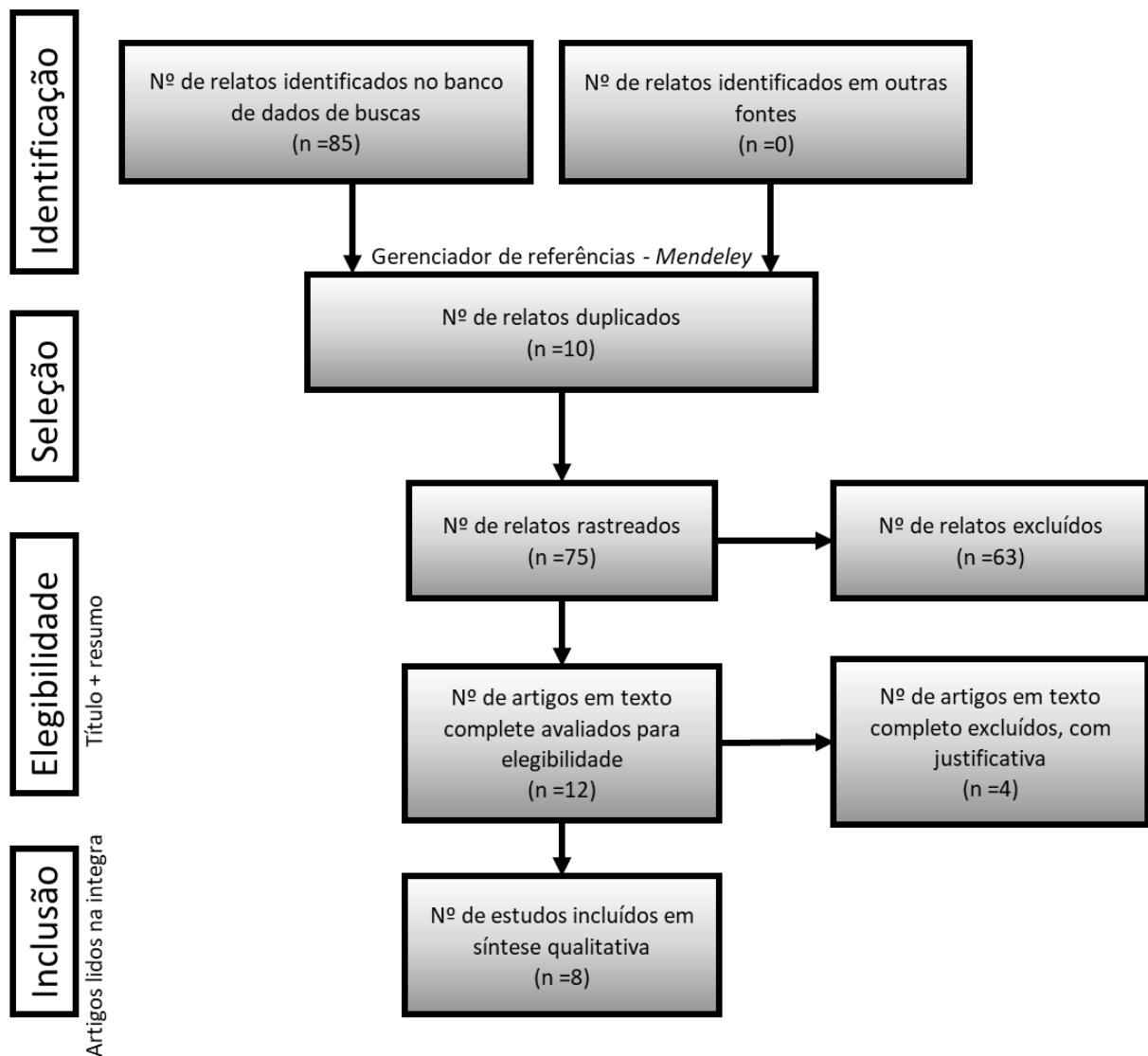


Figura 12: Fluxograma apresentando as diferentes etapas de busca e seleção do estudo

RESULTADOS

De acordo com os critérios de busca, foram identificados 85 artigos, na fase de seleção, dez desses artigos foram excluídos por duplicidade nas bases de dados analisadas (Figura 2). Por não estabelecerem uma consistência associativa entre as variáveis “dano muscular” e o gene *ACTN3*, 63 trabalhos foram excluídos do portfólio de estudo. Seguindo os critérios pré-estabelecidos, três artigos foram retirados por se associarem também a alguma patologia como, síndrome de Pompe, distrofia muscular de Duchenne e sarcopenia, e um por não avaliar o dano, mas a composição da estrutura muscular em ratos. Restaram oito artigos que atenderam os critérios de elegibilidade e consolidação de dados.

Na tabela 3 os artigos foram agrupados de acordo com (I) protocolo de exercícios (resistência aeróbia, força ou potência); (II) via metabólica predominante (aeróbia ou anaeróbia); (III) concentração sérica e/ ou intramuscular dos marcadores bioquímicos relacionados ao dano ou remodelamento muscular. Observa-se que nos 8 artigos submetidos à análise de dados, a amostra foi constituída basicamente, por indivíduos saudáveis, praticantes regulares de atividade física ou atletas de alto rendimento, totalizando 560 indivíduos, sendo 181 atletas de modalidades predominantemente aeróbias, 342 indivíduos saudáveis fisicamente ativos, praticantes de diferentes modalidades esportivas e 37 atletas de futebol, modalidade caracterizada como atividade intervalada, de alta intensidade e longa duração.

Ao analisar os biomarcadores de lesão muscular utilizados para associação ao perfil genético do *ACTN3*, sete artigos avaliaram a concentração de CK, três desses avaliaram também a concentração de Mio. Sendo que em todos os estudos, as concentrações dos marcadores de dano muscular estavam significativamente maiores após o exercício nos indivíduos portadores do polimorfismo *ACTN3-R577X*. Sugerindo uma menor capacidade do músculo esquelético em satisfazer as exigências fisiológicas impostas por exercícios autorregulados, predominantemente aeróbios ou anaeróbio.

Tabela 3: Estudos incluídos e categorizados para síntese qualitativa

Autor (es)/ Ano	Amostragem	Protocolo de exercício	Marcadores analisados	Resultados encontrados
Belli <i>et al.</i> , 2017	20 corredores de aventura	Prova de corrida de aventura	CK, Mio, LDH e AST	↑ CK, Mio, LDH e AST nos indivíduos com genótipo XX
Del Coso <i>et al.</i> , 2017a	71 corredores	Prova de maratona	CK e Mio	↑ CK e Mio nos portadores do alelo X
Del Coso <i>et al.</i> , 2017b	67 corredores	Prova de maratona	CK	↑ CK nos indivíduos com maior susceptibilidade a lesão muscular (estudo poligênico)
Del Coso <i>et al.</i> , 2016	23 triatletas	Meia prova de triátlon	Glicose, sódio, potássio, CK e Mio	↑CK e Mio nos portadores do alelo X
Deuster <i>et al.</i> , 2013	181 civis submetidos ao treinamento militar	Exercício predominantemente aeróbico realizado em degraus de 30cm	CK, urina turva e presença de pelo menos um sintoma clínico de rabdomiólise (dor muscular, inchaço e / ou fraqueza)	↑ susceptibilidade dos indivíduos com genótipo XX ao desenvolvimento de rabdomiólise
Pimenta <i>et al.</i> , 2012	37 jogadores de futebol	Exercício circuitado (saltos, corridas com diferentes distancias, velocidades e mudança de direção)	CK, IL-6, α -actinina, testosterona e cortisol	↑CK, α -actinina e cortisol no pós-exercício no grupo XX
Norman <i>et al.</i> , 2014	143 atletas de diferentes esportes	Teste de Wingate e teste intervalado 30s de estímulo / 20s de pausa	Glicogênio e fosforilação de AKT, mTor, P70S6k e rpS6	↑fosforilação de mTOR e P70S6k e ↓glicogênio nos perfis genéticos RR e RX
Venckunas <i>et al.</i> , 2012	18 homens saudáveis	Saltos pliométrico	CK	↑CK nos indivíduos com genótipo XX vs RR

CK: creatina; Mio: mioglobina; LDH: lactato desidrogenase; AST: aspartato aminotransferase; IL-6: interleucina 6; AKT: proteína quinase B; mTor: alvo da rapamicina em mamíferos; P70S6k: proteína ribossômica S6 quinase; rpS6: proteína ribossômica S6

Estudos que compararam a adaptabilidade do tecido muscular entre indivíduos portadores e não portadores do alelo X no o gene ACTN3 observaram que embora o ritmo de corrida tenha sido o mesmo para os dois grupos (RR vs RX e XX), o grupo RR apresentou menor redução da potência muscular, além de menores níveis de percepção subjetiva do esforço e da dor ao término da prova. Entretanto, determinar a performance esportiva a partir de um único gene pode ser pouco prudente. Por isso, alguns estudos debatem se um arranjo algorítmico de genes poderiam ser fator determinante para performance e recuperação de atletas.

CONCLUSÃO

Após avaliar os estudos que relacionam o *ACTN3-R577X* ao dano muscular induzido pelo exercício, notou-se que os indivíduos portadores do alelo X homocigotos possuem maior susceptibilidade ao dano muscular, independentemente do tipo de exercício e do marcador analisado.

10 CONCLUSÃO

O polimorfismo genético ACTN3-R577X mostrou uma interação entre os marcadores CCL2, IL-8 e LDH. Sugerindo que o polimorfismo do gene ACTN3-R577X teria uma relação com a resposta inflamatória dos indivíduos. E que apesar do menor volume de treino, os indivíduos portadores do perfil genético XX apresentaram maior percepção de dor na DMIT.

Sugere-se que indivíduos portadores do perfil genético XX apresentem um desempenho e respostas adaptativas diferentes ao treinamento de força. Além de necessitarem de um tempo de recuperação maior, entre as séries, entre os exercícios e entre as sessões de treinamento.

Dessa forma, o estudo contribui com o aperfeiçoamento dos métodos de treinamento cada vez mais individualizado, maximizando os resultados em relação ao tempo de execução e minimizando o risco às lesões osteomusculares e, conseqüentemente, evitando afastamento do atleta de uma sequência de jogos, ou mesmo de uma temporada completa.

REFERÊNCIAS

AIRES, Margarida De Mello. **Fisiologia** . 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. 1352 p.

AHMETOV, Ildus I .; VINOGRADOVA, Olga L .; WILLIAMS, e Alun G .. Polimorfismos de genes e composição de fibras do músculo esquelético humano. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism** , [SL], v. 22, p. 292-303, 2012.

AHMETOV, I.I.; EGOROVA, E. S.; GABDRAKHMANOVA, L. J.; FEDOTOVSKAYA, O. N. Genes and Athletic Performance: An Update. *Med Sport Sci. Basel, Karger*, v. 61, p. 41–54, 2016.

AKERSTROM, Thorbjorn et al. THIS ARTICLE HAS BEEN RETRACTED Exercise induces interleukin-8 expression in human skeletal muscle. **The Journal Of Physiology**, [s.l.], v. 563, n. 2, p.507-516, 21 fev. 2005.

ALBERTS, Bruce. **Biologia molecular da célula**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 1464 p.

ARMITAGE, P.; BERRY, G. The planning os statistical investigations. In: **Statistical methods in medical research**. 2.ed. Oxford, Blackwell, 1987. p.179-85

ASCENSÃO, A. et al. Fisiologia da fadiga muscular. Delimitação conceptual, modelos de estudo e mecanismos de fadiga de origem central e periférica. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, Porto, v. 3, n. 1, p.108-123, 2003.

BACHA, Thiago de Jesus. **POLIMORFISMOS GENÉTICOS E MARCADORES BIOQUÍMICOS ASSOCIADOS À RABDOMIÓLISE EM MILITARES DO EXÉRCITO BRASILEIRO SUBMETIDOS À INTENSA ATIVIDADE FÍSICA**. 2016. 91 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2016.

BAMMAN, Marcas M. et al. Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. **American Journal Of Physiology-endocrinology And Metabolism**, Alabama, v. 280, n. 3, p.383-390, mar. 2001.

BAMMAN, Marcas M.; ROBERTS, Brandon M.; ADAMS, Gregory R.. Molecular Regulation of Exercise-Induced Muscle Fiber Hypertrophy. **Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine**, Birmingham, p.1-15, 10 maio 2017.

Baumert, P., Lake, M. ·Stewart, C., Drust, B., Erskine, R. 2016. Genetic variation and exercise induced muscle damage: implications for athletic performance, injury and ageing. **Eur. J. Appl. Physiol.** 116:1595–1625. DOI: 10.1007/s00421-016-3411-1

BELLI, T.; CRISP, A.H.; VERLENGIA, R. Greater muscle damage in athletes with *ACTN3* R577X (rS1815739) gene polymorphism after an ultra-endurance race: a pilot study. v. 34, n. 2, p. 105–110, 2017.

BEHM, D. G. et al. Effectiveness of Traditional Strength vs. Power Training on Muscle Strength, Power and Speed with Youth: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in Physiology**, [S.L.], v. 8, p. 1-37, jun. 2017.

BEHR, M. B.; GERRAUGHTY, L. E.; ONDRAK, K. S.; BATTAGLINI, C. L.; HACKNEY, A. C. Cortisol responses to supra-maximal exercise. **Braz. Jour. of Biomot.**, v. 3, n. 3, p. 281-286, 2009.

BOUCHARD, Claude; RANKINEN, Tuomo; TIMMONS, James A. Genomics and Genetics in the Biology of Adaptation to Exercise. **Compr Physiol**, v. 1, n. 3, p. 1603–1648, jul. 2011.

BOUZID, Mohamed Amine et al. Changes in Oxidative Stress Markers and Biological Markers of Muscle Injury with Aging at Rest and in Response to an Exhaustive Exercise. **Plos One**, France, v. 9, n. 3, p.1-7, 11 mar. 2014.

BRANCACCIO, P.; LIPPI, G.; MAFFULLI, N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med*, v. 48, n. 6, p. 757–767, 2010.

CARLIN, Jesse L. et al. Voluntary exercise blocks Western diet-induced gene expression of the chemokines CXCL10 and CCL2 in the prefrontal cortex. **Brain, Behavior, And Immunity**, [s.l.], v. 58, p.82-90, nov. 2016.

CHAGAS, Mauro Heleno; BARBOSA, Jucimar Rodrigo Moreira; LIMA, Fernando Vitor. Comparação do número máximo de repetições realizadas a 40% e 80% uma repetição máxima em dois diferentes exercícios na musculação entre os gêneros masculino e feminino. **Rev. Bras. Educ. Fís. Esp**, São Paulo, v. 1, n. 19, p.5-12, jan. 2005.

CHAGAS, M.H.; LIMA, F.V. Capacidade Força Muscular: Estruturação e Conceito Básico. In: SAMULSKI, D.; MENZEL, H.J.; PRADO, L.S. **Treinamento Esportivo**. Manole. Baurueri, SP: Manole, 1ª Edição, capítulo 4, 89-110, 2013.

CHAN, M. H. Stanley et al. Cytokine gene expression in human skeletal muscle during concentric contraction: evidence that IL-8, like IL-6, is influenced by glycogen availability. **American Journal Of Physiology-regulatory, Integrative And Comparative Physiology**, [s.l.], v. 287, n. 2, p.322-327, ago. 2004.

CHO, Jinkyung; LEE, Inhwan; KANG, Hyunsik. *ACTN3* Gene and Susceptibility to Sarcopenia and Osteoporotic Status in Older Korean Adults. **Biomed Research International**, Suwon, Republic Of Korea, v. 2017, p.1-8, 2017.

CLARKSON, et al. *ACTN3* genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women. **J Appl Physiol**, n. 99, p. 154–163, 2005a.

CLARKSON, P. M. et al. *ACTN3* and *MLCK* genotype associations with exertional muscle damage. **J Appl Physiol**, n. 99, p. 564–569, 2005b.

COELHO, Daniel et al. Evidence for a Role of ACTN3 R577X Polymorphism in Football Player's Career Progression. **International Journal Of Sports Medicine**, [s.l.], v. 39, n. 14, p.1088-1093, 6 nov. 2018.

CORMIE, P.; MCGUIGAN, M.; NEWTON, R. U.. Developing Maximal Neuromuscular Power Part 1 – Biological Basis of Maximal Power Production. **Sports Med**, v. 41, n. 1, p. 17-38, 2011.

CORMIE, P.; MCGUIGAN, M.; NEWTON, R. U. Developing Maximal Neuromuscular Power. Part 2 – Training Considerations for Improving Maximal Power Production. **Sports Med**. v.41, n. 2, p. 125-146, 2011.

DAMAS, F. et al. Susceptibility to Exercise-Induced Muscle Damage: a Cluster Analysis with a Large Sample. **Int J Sports Med**, [S.L], jan. 2016.

DELAVIER, Frédéric. **Guia dos movimentos de musculação** : abordagem anatômica. 5ª ed. Barueri, São Paulo: Manole, 2012. 192 p.

DEL CORRAL, Pedro et al. Metabolic effects of low cortisol during exercise in humans. **Journal Of Applied Physiology**, Knoxville, v. 84, n. 3, p.939-947, mar. 1998.

DEL COSO, J.; SALINERO, J.J.; BEATRIZ LARA, B.; CÉSAR GALLO SALAZAR, C.; ARECES, F.; PUENTE, C.; HERRERO, D. ACTN3 X allele carriers had greater levels of muscle damage during a half ironman. **Eur J Appl Physiol**. v.117, p. p 151–158, 2016 A.

DEL COSO, J.; LARA, B.; SALINERO, J. J.; GALLO-SALAZAR, C.; ARECES, F. Myosin Light Chain Kinase (MLCK) Gene Influences Exercise Induced Muscle Damage during a Competitive Marathon. **PLoS One**. v. 11, n. 8, p. 1-10, 2016 B.

DEL COSO, J; VALERO, M., SALINERO, J.J.; LARA, B.; DÍAZ, G.; GALLO-SALAZAR, C.; RUIZ-VICENTE, D.; ARECES, F.; , PUENTE, C; CARRIL, J.C.; CACABELOS, R. ACTN3 genotype influences exercise-induced muscle damage during a marathon competition. **Eur J Appl Physiol**. v.117, n. 3, p. 409-416, 2017.

DEL COSO, JUAN.; VALERO, M.; SALINERO, J.J.; LARA, B.; GALLO-SALAZAR, C.; ARECES, F. Optimum polygenic profile to resist exertional rhabdomyolysis during a marathon. **PLOS ONE**. v.12, n.3, p. 1-15, 2017.

DESHMANE, Satish L. et al. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. **Journal Of Interferon & Cytokine Research**, [s.l.], v. 29, n. 6, p.313-326, jun. 2009.

DINIZ, Rodrigo C. R. et al. Repetition Duration Influences Ratings of Perceived Exertion. **Perceptual And Motor Skills**, [s.l.], v. 118, n. 1, p.261-273, fev. 2014.

DUFFEY, Michael J.; CHALLIS, John H.. Fatigue Effects on Bar Kinematics During the Bench Press. **The Journal Of Strength And Conditioning Research**, Pennsylvania, v. 21, n. 2, p.556-560, 2007.

DOLEZAL, Brett et al. Muscle damage and resting metabolic rate after acute resistance exercise with an eccentric overload. **Med Sci Sports Exerc**, Lawrence, v. 32, n. 7, p.1202-1027, 1999.

ELUSTONDO, P. A. et al. Physical and Functional Association of Lactate Dehydrogenase (LDH) with Skeletal Muscle Mitochondria. *The Journal Of Biological Chemistry*, v. 288, n. 35, p. 309-317, ago. 2013.

EVANS, William J.. Exercise-Induced Skeletal Muscle Damage. **The Physician And Sportsmedicine**, Washington, v. 15, n. 1, p.89-100, jan. 1987.

EVANS, Nick. **Anatomia da musculação** . 1ª ed. Barueri, São Paulo: Manole, 2007. 192 p.

FLECK, S.J.; KRAEMER, W.J. **Fundamentos do treinamento de força muscular**. 5ª. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 375, 2017.

FORTES, Yago Martins. **Comportamento das citocinas IL-33 e CCL2 durante um treinamento de força com objetivo de hipertrofia muscular esquelética**. 2016. 27 f. TCC (Graduação) - Curso de Educação Física, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2016.

FOSCHINI, Denis; PRESTES, Jonato; CHARRO, Mário Augusto. RELAÇÃO ENTRE EXERCÍCIO FÍSICO, DANO MUSCULAR E DOR MUSCULAR DE INÍCIO TARDIO. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, São Paulo, v. 1, n. 9, p.101-106, 2007.

GANO, Lindsey B. et al. Increased proinflammatory and oxidant gene expression in circulating mononuclear cells in older adults: amelioration by habitual exercise. **Physiological Genomics**, [s.l.], v. 43, n. 14, p.895-902, jul. 2011.

GINEVICIENE, V.; JAKAITIENE, A.; AKSENOV, M.O. Association analysis of ACE, ACTN3 and PPARGC1A gene polymorphisms in two cohorts of European strength and power athletes. **Biol Sport**. v. 33, n. 3, p. 199–206, 2016.

GILLIES, E.M.; PUTMAN, C.T.; BELL, G.J. The effect of varying the time of concentric and eccentric muscle actions during resistance training on skeletal muscle adaptations in women. **European Journal of Applied Physiology**, v. 97, p. 443–453, 2006.

GOTO, Kazushige et al. Muscular Adaptations to Combinations of High- and Low-Intensity Resistance Exercises. **The Journal Of Strength And Conditioning Research**, Tóquio, v. 18, n. 4, p.730-737, 2004.

GOTO, Kazushige et al. Hormone and Recovery Responses to Resistance Exercise with Slow Movement. **The Journal Of Physiological Sciences**, Tóquio, v. 58, n. 1, p.7-14, 2008.

GOTO, Kazushige et al. Hormonal and metabolic responses to slow movement resistance exercise with different durations of concentric and eccentric actions. **European Journal Of Applied Physiology**, Tóquio, v. 106, n. 5, p.731-739, 10 maio 2009.

GRGIC, J. et al. Effects of Rest Interval Duration in Resistance Training on Measures of Muscular Strength: A Systematic Review. **Sports Med**, set. 2017.

HAMOUDA, Omar et al. The effect of Ramadan fasting on the diurnal variations in aerobic and anaerobic performances in Tunisian youth soccer players. **Biological Rhythm Research**, [s.l.], v. 43, n. 2, p.177-190, abr. 2012.

HARMON, Brennan T. et al. CCL2 and CCR2 variants are associated with skeletal muscle strength and change in strength with resistance training. **Journal Of Applied Physiology**, [s.l.], v. 109, n. 6, p.1779-1785, dez. 2010. American Physiological Society.

HOGARTH, M. W. et al. Analysis of the *ACTN3* heterozygous genotype suggests that α -actinin-3 controls sarcomeric composition and muscle function in a dose-dependent fashion. **Human Molecular Genetics**, v. 25, n. 5, p. 866–877, dez. 2015.

HOGARTH, M. W. et al. Evidence for *ACTN3* as a genetic modifier of Duchenne muscular dystrophy. **Nature Communications**, p. 1-13, jan. 2017.

HUGHES, D. C. et al. Testosterone enables growth and hypertrophy in fusion impaired myoblasts that display myotube atrophy: deciphering the role of androgen and IGF-I receptors. **Biogerontology**, v. 17, p. 619–639, nov. 2015.

HUGHES, David C.; WALLACE, Marita A.; BAAR, Keith. Effects of aging, exercise, and disease on force transfer in skeletal muscle. **American Journal Of Physiology-endocrinology And Metabolism**, [s.l.], v. 309, n. 1, p.1-10, jul. 2015.

INDER, W. J. et al. Prolonged exercise increases peripheral plasma ACTH, CRH, and AVP in male athletes. **Journal Of Applied Physiology**, Christchurch, New Zealand, v. 85, n. 3, p.835-841, set. 1998.

JAMURTAS, Athanasios Z. et al. Comparison between leg and arm eccentric exercises of the same relative intensity on indices of muscle damage. **European Journal Of Applied Physiology**, Karies, v. 95, n. 2-3, p.179-185, 9 jul. 2005.

JUNG, Hansang.; LEE, Namju.; PARK, Sok.. Interaction of *ACTN3* gene polymorphism and muscle imbalance effects on kinematic efficiency in combat sports athletes. **Journal Of Exercise Nutrition & Biochemistry**, [s.l.], v. 20, n. 2, p.1-7, jun. 2016.

KAWADA, Shigeo; OKUNO, Makoto; ISHII, Naokata. Testosterone Causes Decrease in the Content of Skeletal Muscle Myostatin. **International Journal Of Sport And Health Science**, Tóquio, v. 4, p.44-48, 2006.

KOBAYASHI, Yoshio et al. Effect of a Marathon Run on Serum Lipoproteins, Creatine Kinase, and Lactate Dehydrogenase in Recreational Runners. **Research Quarterly For Exercise And Sport**, Chukyo, v. 76, n. 4, p.450-455, dez. 2005.

KOMI, V., Paavo. **Força e potência no esporte**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 536 p.

KOUKOURAKIS, Michael I.; GIATROMANOLAKI, Alexandra; SIVRIDIS, Efthimios. 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**, Alexandroupolis, v. 24, n. 4, p.199-202, 2003.

KRAYCHETE, Durval Campos; CALASANS, Maria Thais de Andrade; VALENTE, Camila Motta Leal. Citocinas pró-inflamatórias e dor. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s.l.], v. 46, n. 3, p.199-206, jun. 2006.

LACERDA, L. T. et al. Variations in repetition duration and repetition numbers influence muscular activation and blood lactate response in protocols equalized by time under tension. **Journal of Strength and Conditioning Research**, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 251–258, jan. 2017.

LANDAU, Mark E. et al. Investigation of the relationship between serum creatine kinase and genetic polymorphisms in military recruits. **Military Medicine**, Wisconsin, Usa, v. 11, n. 177, p.1359-1365, 2012.

LAZARIMA F.; ANTUNES-NETO J.; SILVA F.; NUNES, L.; CAMERON A.; CAMERON L.; ALVES A.; BREZIKOFER, R.; MACEDO D. The upper values of plasma creatine kinase of professional soccer players during the Brazilian National Championship. **Jour. Scie. Med. Sport**, 2007.

LEK, Monkol; NORTH, Kathryn N. Are biological sensors modulated by their structural scaffolds? The role of the structural muscle proteins α -actinin-2 and α -actinin-3 as modulators of biological sensors. **Federation of European Biochemical Societies**, v. 584, p. 2974–2980, mai. 2010.

LINNAMO, Vesa et al. Acute Hormonal Responses to Submaximal and Maximal Heavy Resistance and Explosive Exercises in Men and Women. **The Journal Of Strength And Conditioning Research**, Connecticut, v. 19, n. 3, p.566-571, 2005.

LINNEMANN, Anja et al. The sarcomeric Z-disc component myopodin is a multiadapter protein that interacts with filamin and α -actinin. **European Journal Of Cell Biology**, Bonn, Germany, v. 89, n. 9, p.681-692, set. 2010.

LU, R. et al. Lactate Dehydrogenase 5 Expression in Non-Hodgkin Lymphoma Is Associated with the Induced Hypoxia Regulated Protein and Poor Prognosis. **Plos One**, v. 9, n. 8, p. 1-8, set. 2013.

MACALUSO, F.; ISAACS, A.W.; MYBURGH, K.H. Preferential Type II Muscle Fiber Damage From Plyometric Exercise. **Journal of Athletic Training**. v.47, n.4, p. 414–442, 2012.

MACARTHUR, Daniel G.; NORTH, Kathryn N.. A gene for speed? The evolution and function of α -actinin-3. **BioEssays**, v. 26, p. 786–795, 2004.

MACARTHUR, Daniel G.; NORTH, Kathryn N. Genes and human elite athletic performance. **Human Genetics**, [S.L], v. 116, p. 331–339, fev. 2005.

MACARTHUR, D. G. et al. Loss of *ACTN3* gene function alters mouse muscle metabolism and shows evidence of positive selection in humans. **Nature Genetics**, v. 39, n. 10, p. 1261-1265, out. 2007.

MACARTHUR, D. G. et al. An *ACTN3* knockout mouse provides mechanistic insights into the association between α -actinin-3 deficiency and human athletic performance. **Human Molecular Genetics**, v. 17, n. 8, p. 1076–1086, 2008.

MAUGHAN, R.J.; OTANI, H.; WATSON, P. Influence of relative humidity on prolonged exercise capacity in a warm environment. **Eur J Appl Physiol** v.112, p. 2313–2321, 2012.

MCCAULLEY, G.O.; MCBRIDE, J.M.; CORMIE, P.; HUDSON, M.B.; NUZZO, J.L.; QUINDRY, J.C.; TRIPLETT, N.T. Acute hormonal and neuromuscular responses to hypertrophy, strength and power type resistance exercise. **Eur J Appl Physiol**. v. 105, p.695–704, 2008.

MOUGIOS, V. Reference intervals for serum creatine kinase in athletes. **Br J Sports Med**. v. 41, p. 674-678, 2007.

MILLS, M., et al. Differential expression of the actin-binding proteins, α -actinin-2 and -3, in different species: implications for the evolution of functional redundancy. **Hum. Mol Genet.**, Sydney, N.s.w., Australia, v. 13, n. 10, p.15-19, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Técnicas para coleta de sangue. 3 ed. Brasília: TeleLab, 2001. 53 p.

MIRANDA, Humberto et al. Effect of Two Different Rest Period Lengths on the Number of Repetitions Performed During Resistance Training. **The Journal Of Strength And Conditioning Research**, [s.l.], v. 21, n. 4, p.1032-1036, 2007. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1519/r-21026.1>.

NELSON, et al. **Princípios de bioquímica de lehninger**. 6ª ed. Porto Alegre - RS: Artmed, 2014. 1220 p.

NEUBAUER, Oliver et al. No Indications of Persistent Oxidative Stress in Response to an Ironman Triathlon. **Medicine & Science In Sports & Exercise**, [s.l.], v. 40, n. 12, p.2119-2128, dez. 2008.

NINDL, B. C. et al. LH secretion and testosterone concentrations are blunted after resistance exercise in men. **J Appl Physiol**, [S.L.], v. 91, p. 1251–1258, set. 2001.

NOSAKA, Kazunori; CLARKSON, Priscilla M.. Variability in Serum Creatine Kinase Response After Eccentric Exercise of the Elbow Flexors. **Medicine & Science In Sports & Exercise**, Yokohama, v. 28, n. 8, p.120-127, 1996.

NORTH, Kathryn N. et al. A common nonsense mutation results in alpha-actinin-3 deficiency in the general population. **Nature Genetics**, Sydney, N.s.w., Australia, v. 21, n. 4, p.353-354, 1 abr. 1999.

OLIVEIRA, Caio Marcio Barros de et al. Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, [s.l.], v. 61, n. 2, p.260-265, abr. 2011.

PACCAUD, J.-p.; SCHIFFERLI, J.a.; BAGGIOLINI, M.. NAP-1IL-8 induces up-regulation of CR1 receptors in human neutrophil leukocytes. **Biochemical And Biophysical Research Communications**, [s.l.], v.166, n. 1, p.187-192, jan. 1990.

PALOMINO, Diana Carolina Torres; MARTI, Luciana Cavalheiro. Chemokines and immunity. **Einstein (são Paulo)**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.469-473, set. 2015. FapUNIFESP (SciELO).

PASCHOAL, Valeria; NAVES, Andreia. **Tratado de nutrição esportiva funcional** . 1ª ed. [SL]: Rocca, 2014. 752 p.

PASQUA, L.A.; ARTIOLI, G.G.; PIRES, F.O.; BERTUZZI, R. *ACTN3* gene and sports performance: a candidate gene to success in short and long duration events. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v.13, n.6, p.477-483, 2011.

PASQUA, Leonardo. A. Genetics and Sport Injuries: *ACTN3* Gene as a Possible Marker in Muscle Skeletal Injury Susceptibility. **Journal Of Novel Physiotherapies**, São Paulo, v. 04, n. 01, p.1-2, 2014.

PASQUA, Leonardo A. et al. The genetics of human running: *ACTN3* polymorphism as an evolutionary tool improving the energy economy during locomotion. **Annals Of Human Biology**, São Paulo, p.1-6, 6 jul. 2015.

PATEL, S. et al. The detection and management of root resorption lesions using intraoral radiography and cone beam computed tomography - an in vivo investigation. **International Endodontic Journal**, [s.l.], v. 42, n. 9, p.831-838, set. 2009.

PICKERING, Craig; KIELY, John. *ACTN3*: More than Just a Gene for Speed. **Frontiers In Physiology**, [s.l.], v. 8, p.1-9, 18 dez. 2017.

PIMENTA, E. M.; COELHO, D.B.; CRUZ, I.R.; MORANDI, R.F.; VENEROSO, C.E.; DE AZAMBUJA PUSSIELDI, G.; CARVALHO, M.R.; SILAMI-GARCIA, E.; DE PAZ FERNÁNDEZ, J.A. The *ACTN3* genotype in soccer players in response to acute eccentric training. **Eur J Appl Physiol**. v.112, n.4, p.1495-503, 2012.

PIMENTA, Eduardo M. et al. Effect of *ACTN3* Gene on Strength and Endurance in Soccer Players. **Journal Of Strength And Conditioning Research**, León, Espanha, v. 27, n. 12, p.3286-3292, dez. 2013.

PIVETTA, Marcos. DNA de campeão?: Estudos tentam mostrar que mutações em certos genes podem fazer a diferença na prática esportiva. **Revista Fapesp**, São Paulo, v. 1, n. 244, p.13-19, 2016.

PLATONOV, Vladimir N. **Teoria geral de treinamento desportivo**. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. 640 p.

QAISAR, Rizwan; BHASKARAN, Shylesh; VAN REMMEN, Holly. Muscle fiber type diversification during exercise and regeneration. **Free Radical Biology And Medicine**, Oklahoma, Usa, v. 98, p.56-67, set. 2016.

QUINLAN, Kate G.r. et al. α -Actinin-3 deficiency results in reduced glycogen phosphorylase activity and altered calcium handling in skeletal muscle. **Human Molecular Genetics**, Sydney, N.s.w., Australia, v. 19, n. 7, p.1335-1346, 20 jan. 2010.

RANKINEN, T. et al. No Evidence of a Common DNA Variant Profile Specific to World Class Endurance Athletes. **Plos One**, p. 1-24, jan. 2016.

Rankinen T, Perusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Wolfarth B, and Bouchard C. 2001. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes. **Med Sci Sports Exerc**, 33(6):855-867.

Rankinen T, Perusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Wolfarth B, and Bouchard C. 2002. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2001 update. **Med Sci Sports Exerc**, 34(8):1219-1233.

Rankinen T, Perusse L, Rauramaa R, Rivera MA, Wolfarth B, and Bouchard C. 2004. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2003 update. **Med Sci Sports Exerc**, 36(9):1451-1469.

REBALKA, Irena A; HAWKE, Thomas J. Potential biomarkers of skeletal muscle damage. **Biomarkers Med**, v. 8, n. 3, p. 375–378, ago. 2014.

SALLES, Belmiro Freitas de et al. Rest Interval between Sets in Strength Training. **Sports Medicine**, [s.l.], v. 39, n. 9, p.765-777, set. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.2165/11315230-000000000-00000>.

SAKAMOTO, Akihiro; SINCLAIR, Peter J.. Effect of Movement Velocity on the Relationship Between Training Load and the Number of Repetitions of Bench Press. **The Journal Of Strength And Conditioning Research**, Lidcombe, v. 20, n. 3, p.523-527, 2006.

SAKAMOTO, Akihiro; SINCLAIR, Peter James. Muscle activations under varying lifting speeds and intensities during bench press. **European Journal Of Applied Physiology**, Chiba, v. 112, n. 3, p.1015-1025, 7 jul. 2011.

SAMPSON, John A.; DONOHOE, Alison; GROELLER, Herbert. Effect of concentric and eccentric velocity during heavy-load non-ballistic elbow flexion resistance exercise. **Journal Of Science And Medicine In Sport**, [s.l.], v. 17, n. 3, p.306-311, maio 2014.

SCHNYDER, Svenia; HANDSCHIN, Christoph. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. **Bone**, [s.l.], v. 80, p.115-125, nov. 2015.

SETO, J.; CHAN, C.; TURNER, N.; MACARTHUR, D.; RAFTERY, J.; BERMAN, Y.; QUINLAN, K.; STEWART, G.; YANG, N.; NORTH, K. The effect of α -actinin-3 deficiency on muscle aging. *Exp. Geron.*, 2010.

SHEIKHOESLAMI-VATANI, Dariush; AHMADI, Slahadin; SALAVATI, Rashad. Comparison of the Effects of Resistance Exercise Orders on Number of Repetitions, Serum IGF-1, Testosterone and Cortisol Levels in Normal-Weight and Obese Men. **Asian Journal Of Sports Medicine**, [s.l.], v. 7, n. 1, p.1-6, 1 mar. 2016.

SCHOENFELD, Brad; GRGIC, Jozo. Evidence-Based Guidelines for Resistance Training Volume to Maximize Muscle Hypertrophy. **Strength And Conditioning Journal**, New York, p.1-12, dez. 2017.

SIMÃO, Roberto et al. Influence of exercise order on the number of repetitions performed and perceived exertion during resistance exercises. **J Strength Cond Res.**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 19, p.152-156, fev. 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA. **Recomendações da sociedade brasileira de patologia clínica/medicina laboratorial (sbpc/ml): coleta e preparo da amostra biológica**. 1^a ed. Barueri, SP: Manole, 2014. 468 p.

WATSON, James D. **Biologia molecular do gene**. 7^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. 912 p.

WHITE, James P. et al. Testosterone regulation of Akt/mTORC1/FoxO3a signaling in skeletal muscle. **Molecular And Cellular Endocrinology**, Columbia, v. 365, n. 2, p.174-186, jan. 2013.

WILLARDSON, Jeffrey M.; BRESSEL, Eadric. Predicting a 10 repetition maximum for the free weight parallel squat using the 45 degrees angled leg press. **J Strength Cond Res.**, Mesa, Usa, v. 3, n. 18, p.567-571, 2004.

WILLARDSON, Jeffrey M.; BURKETT, Lee N.. A Comparison of 3 Different Rest Intervals on the Exercise Volume Completed During a Workout. **The Journal Of Strength And Conditioning Research**, Mesa, Usa, v. 19, n. 1, p.23-26, 2005.

WILLARDSON, Jeffrey M.; BURKETT, Lee N.. The Effect of Rest Interval Length on the Sustainability of Squat and Bench Press Repetitions. **The Journal Of Strength And Conditioning Research**, Mesa, Usa, v. 20, n. 2, p.400-403, 2006.

WILLARDSON, Jeffrey M. The Application of Training to Failure in Periodized Multiple-Set Resistance Exercise Programs. **The Journal Of Strength And Conditioning Research**, Charleston, v. 21, n. 2, p.628-631, 2007.

VANHOLDER, Raymond et al. Rhabdomyolysis. **Journal of the American Society of Nephrology**, Gent, Belgium, v. 1, n. 11, p.1553-1561, 2000

VENCKUNAS, T. et al. Human alpha-actinin-3 genotype association with exercise-induced muscle damage and the repeated-bout effect. **Appl. Physiol. Nutr. Metab.**, [S.L], v. 37, p. 1038–1046, 2012.

VINGREN, J. L. et al. Testosterone Physiology in Resistance Exercise and Training The Up-Stream Regulatory Elements. **Sports Med**, [S.L], v. 40, n. 12, p. 1037-1053, jan. 2010.

VINCENT, B. et al. *ACTN3* (R577X) genotype is associated with fiber type distribution. **Physiol Genomics**, [S.L], v. 32, p. 58–63, set. 2007.

VINCENT, B.; WINDELINCKX, A.; NIELENS, H.; RAMAEKERS, M.; VAN LEEMPUTTE, M.; HESPEL, P.; THOMIS, M.A. Protective role of alfa-actinin-3 in the response to an acute eccentric exercise bout. **J Appl Physiol**. v. 109, p. 564–573, 2010.

VOLEK, J. S.; KRAEMER, W. J.; BUSH, J. A.; INCLEDON, T.; BOETES, M. Testosterone and cortisol in relationship to dietary nutrients and resistance exercise. **Jour. Appl. Physiol.**, v. 82, n. 1, p. 49–54, 1997.

YANG, N.; MACARTHUR, D. G.; GULBIN, J. P.; HAHN, A. G.; BEGGS, A. H.; EASTEAL, S.; NORTH, K. *ACTN3* Genotype Is Associated with Human Elite Athletic Performance. *Am. Jour. Hum. Genet.*, v. 73, p. 627–631, 2003.

ZEMPO, H. et al. Age Differences in the Relation Between *ACTN3* R577X Polymorphism and Thigh Muscle Cross-Sectional Area in Women. *Genetic Testing And Molecular Biomarkers*, [S.L], v. 15, n. 9, p. 639-643, 2011.

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE):

“ANÁLISE DOS MARCADORES DE DANO MUSCULAR ASSOCIADOS AO PERFIL GENÉTICO DA ACTN3 APÓS UMA SESSÃO DE TREINO DE FORÇA.”

Venho por meio deste convidá-lo a participar do projeto de pesquisa cujo título está supracitado, que tem como objetivo avaliar o efeito de uma sessão de treino de força na musculação em biomarcadores sanguíneos de dano muscular e sua associação ao perfil genético do *ACTN3* em adultos jovens praticantes regulares de atividade física. Será realizada uma sessão de treino de musculação para membros inferiores e o sangue será coletado antes, imediatamente após e 24 horas após o final da sessão de treino.

Riscos e Benefícios esperados

A realização deste estudo envolve os riscos gerais relacionados à prática de exercícios físicos, como lesões musculoesqueléticas, e à coleta de sangue periférico. Porém, a frequência com que esses eventos ocorrem em condições laboratoriais é mínima e, tanto a sessão de treino quanto a coleta de sangue, serão realizadas por profissionais treinados sob condições de segurança. O benefício direto ao voluntário, será o recebimento de informações sobre sua composição corporal e seu desempenho nos testes máximos que poderão ser utilizados para a prescrição e controle do seu programa de treinamento. Esta pesquisa também ajudará na compreensão de mecanismos importantes associados aos benefícios do exercício físico para a população.

Questionamentos

Em caso de quaisquer dúvidas, você poderá perguntar e esclarecer seus questionamentos com os pesquisadores a qualquer momento da pesquisa.

Suspensão da pesquisa

Você tem a liberdade de não participar ou de desistir a qualquer momento, sem qualquer penalidade ou qualquer outro transtorno para você.

Eventuais Danos materiais e morais

Todas as despesas especificamente relacionadas com o estudo são de responsabilidade dos pesquisadores deste estudo. Se durante ou após o estudo, você tenha outras dúvidas ou entenda que apresentou qualquer consequência negativa, por favor, entre em contato com o pesquisador responsável pelo estudo: O aluno de mestrado Bruno Magalhães de Castro pelo telefone: (031) 98771-0858. Você poderá recusar-se a participar deste estudo e/ou abandoná-lo a qualquer momento, sem precisar se justificar. Você também deve compreender que os pesquisadores podem decidir sobre a sua exclusão do estudo por razões científicas, sobre as quais você será devidamente informado.

Uso das informações obtidas

As informações obtidas durante o teste serão tratadas de forma restrita e confidencial. Os dados da pesquisa serão armazenados pelo coordenador da pesquisa (Professor Dr. Daniel Barbosa Coelho) em sua sala (Sala 23 A) do Centro Desportivo da Universidade Federal de Ouro Preto (CEDUFOP) por um período de 5 anos. Os dados não serão liberados ou revelados para mais nenhuma pessoa a não ser os responsáveis pela análise e escrita dos resultados. As informações obtidas serão usadas por uma análise estatística com objetivos científicos. Pode estar certo que sua privacidade e anonimato serão garantidos.

Contato com o pesquisador e como o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto

Qualquer esclarecimento entre em contato com o pesquisador do presente projeto pelo e-mail: brunodemagalhaes@gmail.com , ou pelo telefone: 98771-0858.

Segue também o contato do comitê de ética em pesquisa da Universidade Federa de Ouro preto: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto, Campus Universitário – Morro do Cruzeiro, na Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, ICEB - Ouro Preto (MG), ou pelo telefone (31) 3559-1368, sempre que desejar sanar dúvidas éticas. Uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com você.

Livre Consentimento:

Concordo participar voluntariamente do presente projeto. Eu entendo que eu estou livre para desistir da participação a qualquer momento. Eu dou meu consentimento para participar deste estudo.

Data Assinatura do Voluntário

Data Assinatura do Responsável

Telefones para contato: 31 98771-0858 (Bruno) 31 3559-1517 (Daniel)

