

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Amanda da Costa Crispim

Creatina quinase: importância clínica nas principais alterações da musculatura esquelética. Uma revisão narrativa.

Florianópolis

2023

Amanda da Costa Crispim

Creatina quinase: importância clínica nas principais alterações da musculatura esquelética. Uma revisão narrativa.

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Ferreira de Melo.

Florianópolis

2023

Crispim, Amanda da Costa

Creatina quinase: importância clínica nas principais alterações da musculatura esquelética. Uma revisão narrativa. / Amanda da Costa Crispim ; orientador, Roberto Ferreira de Melo, 2023.

56 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. enzima CK. 3. lesão muscular. 4. músculo esquelético. 5. miopatia. I. Melo, Roberto Ferreira de. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Amanda da Costa Crispim

Creatina quinase: importância clínica nas principais alterações da musculatura esquelética. Uma revisão narrativa.

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 29 de junho de 2023.

Profa. Liliete Canes de Souza, Dra.
Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof. Dr. Roberto Ferreira de Melo
Orientador

Profa. Dra. Beatriz Garcia Mendes Borba
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Flavia Martinello
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023

AGRADECIMENTOS

À minha família, que sempre deu o suporte que eu precisei em todos os momentos da minha vida. Especialmente meus pais, Lea e Aceoli, minha irmã Jessica, minha vó Delorme e minha falecida vó Maria, que estará sempre em minha memória.

Ao meu namorado, Adryano, que me apoia todos os dias e está comigo em todos os instantes, me mantendo firme e forte e me fazendo a mulher mais feliz do mundo.

Aos meus amigos que sempre me escutaram e me mantiveram alegres até nas piores situações. Um agradecimento especial à minha amiga Julia, que sempre esteve do meu lado, desde o início da graduação.

À Universidade Federal de Santa Catarina, sexta melhor universidade da América Latina, universidade que sempre me acolheu e me deu acesso a um ensino público, gratuito e de qualidade.

Aos professores da UFSC por todos os ensinamentos dados durante todo esse tempo, sem eles eu não teria metade do meu conhecimento atual.

Ao meu professor e orientador, que me auxiliou neste trabalho de conclusão de curso e acreditou que eu era capaz.

Aos integrantes da minha banca avaliadora pelo interesse e disponibilidade com o meu trabalho.

RESUMO

A creatina quinase (CK) é uma enzima intracelular responsável por suprir tecidos e células que requerem quantidades consideráveis de ATP, como o cérebro, músculo esquelético e o coração, locais estes em que a CK está presente de forma majoritária. A liberação da CK do tecido para o sangue está associada à ruptura da membrana da célula muscular resultante de uma lesão, com conseqüente aumento de sua atividade enzimática sérica, evidenciando a ocorrência de dano muscular. O presente estudo objetivou realizar uma revisão narrativa sobre os diferentes fatores e situações que estimulam o extravasamento da CK para a corrente sanguínea, bem como a importância clínica de seus valores elevados para as principais alterações e doenças da musculatura esquelética. Foi feita uma revisão da literatura do tipo narrativa, com a busca de artigos científicos nas bases de dados Medline e Scielo Brasil com a utilização dos descritores em português e em inglês: “enzima CK”, “creatinofosfoquinase”, “lesão muscular”, “músculo esquelético”, “miopatia”. Foram incluídos artigos publicados no período de 2013 a 2022, escritos em inglês e/ou português e foram excluídos aqueles artigos que não possuíam texto completo e/ou não se adequaram ao tema de interesse. Dessa forma, a CK mostrou-se relevante no monitoramento da extensão do dano muscular, principalmente por movimentos excêntricos, os quais são executados com bastante intensidade no futebol e no triathlon. Foi observado que a partir do teste de CK é possível realizar um planejamento de substituição de jogadores e de treinamentos específicos de acordo com a necessidade de cada profissional. A CK também se mostrou um biomarcador eficaz nas miopatias estudadas, como nas distrofias musculares, miopatias inflamatórias e na rabdomiólise, com foco no monitoramento da doença e diagnóstico precoce, fundamentais no prognóstico de um paciente. Perante o exposto, foi possível verificar a relevância da CK em diferentes aspectos clínicos, podendo ser medida de forma fácil, rápida e barata. A CK é considerada o melhor marcador indireto de lesão muscular tanto na área esportiva, como para diferentes tipos de miopatias, principalmente no auxílio de um diagnóstico precoce e monitoramento da doença.

Palavras-chave: enzima CK; creatinofosfoquinase; lesão muscular; músculo esquelético; miopatia.

ABSTRACT

Creatine kinase (CK) is an intracellular enzyme responsible for supplying tissues and cells that require considerable amounts of ATP, such as the brain, skeletal muscle and heart, where CK is present in the majority. The release of CK from the tissue into the blood is associated with rupture of the muscle cell membrane resulting from an injury, with a consequent increase in its serum enzymatic activity, evidencing the occurrence of muscle damage. The present study aimed to carry out a narrative review of the different factors and situations that stimulate the extravasation of CK into the bloodstream, as well as the clinical importance of its high values for the main alterations and diseases of the skeletal muscles. A literature review of the narrative type was carried out, with the search for scientific articles in the Medline and Scielo Brasil databases using the descriptors in Portuguese and in English: “enzyme CK”, “creatinophosphokinase”, “muscle injury”, “skeletal muscle”, “myopathy”. Articles published between 2013 and 2022, written in English and/or Portuguese, were included, and articles that did not have full text and/or did not fit the topic of interest were excluded. Thus, CK proved to be relevant in monitoring the extent of muscle damage, mainly due to eccentric movements, which are performed with great intensity in soccer and triathlon. It was observed that from the CK test it is possible to plan the replacement of players and specific training according to the needs of each professional. CK also proved to be an effective biomarker in the myopathies studied, such as muscular dystrophies, inflammatory myopathies and rhabdomyolysis, with a focus on disease monitoring and early diagnosis, which are essential for a patient's prognosis. Therefore, it was possible to verify the relevance of CK in different clinical aspects, as it can be measured easily, quickly and cheaply. CK is considered the best indirect marker of muscle injury both in the sports area and for different types of myopathies, mainly in the aid of an early diagnosis and monitoring of the disease.

Keywords: CK enzyme; creatine phosphokinase; muscle injury; skeletal muscle; myopathy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação ilustrativa de uma fibra muscular esquelética	15
Figura 2 – Representação teórica das relações entre o exercício, dano muscular e dor muscular de início tardio	16
Figura 3 – Caminhos para o diagnóstico de DMD	17
Figura 4 – Alterações nos valores de CK nos atletas antes (pré-jogo), após (pós-jogo), 24h, 48h e 72h após partida de futebol	22
Figura 5 – Atividades de CK antes (pré), 30 minutos depois (pós), e durante 5 dias depois do jogo	24
Figura 6 – Variação dos marcadores de dano muscular segundo exercício excêntrico com a variabilidade da CK	29
Figura 7 – Exibição de atrasos individuais na via diagnóstica de DMD	33
Figura 8 – DMD e a triagem mnemônica MÚSCULO	34
Figura 9 – Nível sérico de CK de acordo com a idade	36
Figura 10 – Gráficos de dispersão da química clínica sérica e das concentrações séricas de CK e CKM em pacientes com DMD, BMD, LGMD2B e controles saudáveis	38
Figura 11 – Correlações da concentração sérica de CK e CKM versus medidas clínicas (medição CVF e pontuação NSAA) em pacientes com DMD	39
Figura 12 – Gráficos de dispersão das concentrações séricas de CK e CKM versus idade em pacientes com DMD, BMD e LGMD2B	40
Figura 13 - Critérios de Bohan e Peter (1975) para o diagnóstico de DM e PM	42
Figura 14 - Pacientes com CK superior a 1.000 U/L que atenderam aos critérios de classificação de Bohan e Peter ou Griggs para DM, PM ou sIBM	43
Figura 15 - Pacientes com CK superior a 1.000 U/L diagnosticados com IIM por um reumatologista consultivo	43
Figura 16 – Cinética dos biomarcadores de lesão muscular após exercício físico de intensidade moderada (meia maratona)	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Atividade de CK aproximada e composição citoplasmática da isoenzima	13
Tabela 2 – Variação dos valores da CK e suas isoenzimas em indivíduos saudáveis e em condições patológicas	14
Tabela 3 – Valores séricos de CK, leucócitos, CD4+, CD8+, CD4+/ CD8+ e linfócitos	25
Tabela 4 – Características dos indivíduos	27
Tabela 5 – Correlação entre pico de atividade de CK e marcadores de dano muscular após exercício excêntrico	29
Tabela 6 – Correlação do pico da atividade da CK com a composição corporal	30
Tabela 7 – Visão geral da via diagnóstica na DMD para meninos diagnosticados em Newcastle	32
Tabela 8 – Características basais dos pacientes	35
Tabela 9 – Correlação de Pearson entre CK sérica e funções pulmonares	37
Tabela 10 – Cinética de biomarcadores de lesão muscular após exercício muscular pesado (exercício de levantamento de peso pesado ou exercício excêntrico pesado)	50

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Definição de RM segundo diversos autores	45
Quadro 2 – Potenciais biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento de lesão muscular	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADP	Adenosina difosfato
ATP	Adenosina trifosfato
BMD	Distrofia muscular de Becker
CK	Creatina quinase
CR	Creatina
CRP	Fosfocreatina
CVF	Capacidade vital forçada
DM	Dermatomiosite
DMD	Distrofia muscular de Duchenne
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
HK	Hexoquinase
LGMD2B	Distrofia muscular de cinturas tipo 2B
LRA	Lesão renal aguda
LSR	Limite superior de referência
MIS	Força isométrica máxima
NADP+	Dinucleotídeo de nicotinamida e adenina fosfato
PEM	Pressão expiratória máxima
PIM	Pressão inspiratória máxima
POC	Point-of-care
SOR	Dor muscular
VAS	Escala analógica visual

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	CREATINA QUINASE (CK)	12
1.2	ANÁLISE LABORATORIAL DA CK	13
1.3	FATORES QUE ALTERAM A CK	14
1.3.1	Lesões na musculatura esquelética	14
2	JUSTIFICATIVA	19
3	OBJETIVOS	20
3.1	OBJETIVO GERAL	20
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
4	METODOLOGIA	21
5	RESULTADO E DISCUSSÃO	22
5.1	ALTERAÇÕES DA CK MEDIANTE EXERCÍCIO FÍSICO	22
5.1.1	Artigo 1	22
5.1.2	Artigo 2	23
5.1.3	Artigo 3	24
5.1.4	Artigo 4	27
5.2	A ENZIMA CK NAS DISTROFIAS MUSCULARES	30
5.2.1	Artigo 1	30
5.2.2	Artigo 2	34
5.2.3	Artigo 3	37
5.3	MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS E A CREATINA QUINASE	41
5.3.1	Artigo 1	41
5.4	INFLUÊNCIA DA RABDOMIÓLISE NOS VALORES DE CK	44
5.4.1	Artigo 1	44
5.4.2	Artigo 2	46
5.4.3	Artigo 3	48
5.4.4	Artigo 4	49
6	CONCLUSÃO	52
	REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

1.1 CREATINA QUINASE (CK)

A creatina quinase (CK), também chamada de creatina fosfoquinase (CPK), é uma enzima intracelular responsável por catalisar a reação reversível da creatina (Cr) e da adenosina trifosfato (ATP), com a transferência de um grupo fosfato, para a formação de fosfocreatina (CrP) e adenosina difosfato (ADP). A fosfocreatina formada na reação é utilizada para suprir tecidos e células que requerem quantidades consideráveis de ATP, como o cérebro, músculo esquelético e o coração, locais estes em que a CK está presente de forma majoritária (CABANISS, 1990; LIPPI; SCHENA; CERIOTTI, 2018; AUJLA; PATEL, 2022).

A CK é uma molécula dimérica composta de subunidades M e B. A combinação dessas duas subunidades formam suas três isoenzimas citoplasmáticas, que compõem a chamada CK total: CK-MM, CK-MB e CK-BB. A isoenzima CK-MB é mais encontrada no miocárdio, a CK-MM no músculo esquelético e a CK-BB no cérebro (Tabela 1) (HORTOBÁGYI; DENAHAN, 1989; BRANCACCIO; MAFFULLI; LIMONGELLI, 2008; LIPPI; SCHENA; CERIOTTI, 2018).

A liberação da CK do tecido para o sangue está associada à ruptura da membrana da célula muscular. A CK é uma molécula grande (80.000 Da) e, portanto, não entra diretamente na corrente sanguínea. Com a lesão, a CK passa para a linfa através do fluido intersticial, e posteriormente, para a circulação sanguínea (HORTOBÁGYI; DENAHAN, 1989). Dessa forma, o valor sérico de CK é aumentado, com consequente aumento de sua atividade, evidenciando a ocorrência de dano muscular, como é visto com certas doenças, uso de medicamentos específicos ou até mesmo na prática de exercício físico intenso (CABANISS, 1990; IACCARINO, 2014; AUJLA; PATEL, 2022). Traumas, injeções intramusculares e intervenções cirúrgicas também são fatores que resultam no aumento da CK sérica (IACCARINO, 2014; BURTIS; BRUNS, 2016).

Tabela 1 - Atividade de CK aproximada e composição citoplasmática da isoenzima.

Tecido	Atividade Relativa de CK	CK-BB%	CK-MB%	CK-MM%
Músculo esquelético (tipo I, contração lenta ou fibras vermelhas)	50.000	<1	3	97
Músculo esquelético (tipo II, contração rápida, fibras brancas)	50.000	<1	1	99
Coração	10.000	<1	22	78
Cérebro	5.000	100	0	0

Fonte: Adaptado de Burtis e Bruns (2016)

1.2 ANÁLISE LABORATORIAL DA CK

A CK é determinada pela medida da sua atividade, em soro ou plasma heparinizado, por reação reversa. A CK catalisa a conversão de CrP a Cr com a fosforilação concomitante de ADP a ATP. O ATP produzido é medido pelas reações acopladas de hexoquinase (HK)/glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), que convertem NADP⁺ (dinucleotídeo de nicotinamida e adenina fosfato) em NADPH (forma reduzida de NADP), o qual é monitorado por espectrofotometria a 340 nm (BURTIS; BRUNS, 2016).

As isoenzimas da CK podem ser separadas por eletroforese em gel de agarose ou acetato de celulose, por exemplo, adicionando-se uma solução concentrada de CK e baseando-se na reação reversa. Em seguida, detecta-se o NADPH formado observando-se a fluorescência entre o azul e branco, após excitação por luz ultravioleta de onda longa (360 nm), e pode ser quantificado por densitometria. A mobilidade das isoenzimas da CK a pH 8,6 em direção ao anodo é CK-BB > CK-MB > CK-MM, com CK-MM permanecendo próximo ao cátodo em relação ao ponto de aplicação (BURTIS; BRUNS, 2016).

1.3 FATORES QUE ALTERAM A CK

Conforme Hortobágyi e Denahan (1989), há uma variação de valores para a atividade da CK total no sangue e das frações de suas isoenzimas em indivíduos saudáveis e em condições patológicas, como mostrado na Tabela 2.

Cabe ressaltar que a atividade sérica da CK pode ser influenciada por diversos fatores, como sexo, idade, raça e massa muscular (BURTIS; BRUNS, 2016).

Tabela 2 - Variação dos valores da CK e suas isoenzimas em indivíduos saudáveis e em condições patológicas.

Condição	CK total (U/L)	%MM	%MB	%BB
Indivíduos saudáveis	< 100	100	0	0
Indivíduos saudáveis pós exercício	100-1000	~ 100	0-5	0
Miopatias	100-5000	60-100	0-40	vestígios
Infarto agudo do miocárdio	10-1000	80-95	5-20	vestígios
Desordens neurológicas, infarto cerebral isquêmico, hemorragia cerebral ou contusão	100-250	75-98	~ 8	3-23

Nota: Os valores relatados são compostos de muitas fontes e pretendem refletir a variabilidade geral, não os achados absolutos de qualquer estudo em particular.

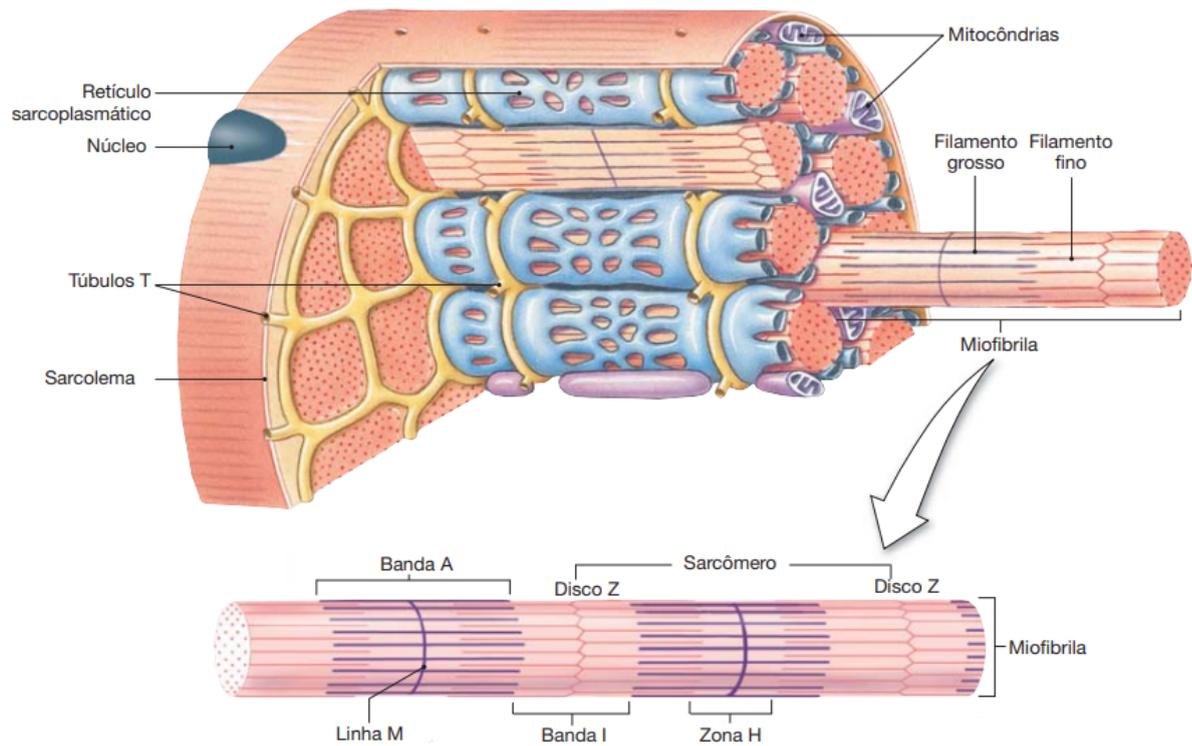
Fonte: Adaptado de Hortobágyi e Denahan (1989)

1.3.1 Lesões na musculatura esquelética

Danos no tecido muscular podem ser observados no sarcolema, lâmina basal, bem como nos elementos contráteis e no citoesqueleto. Em geral, esse dano resulta no extravasamento celular de enzimas (como CK e lactato desidrogenase) e proteínas (mioglobina, troponina I e fragmentos de cadeia pesada de miosina) que

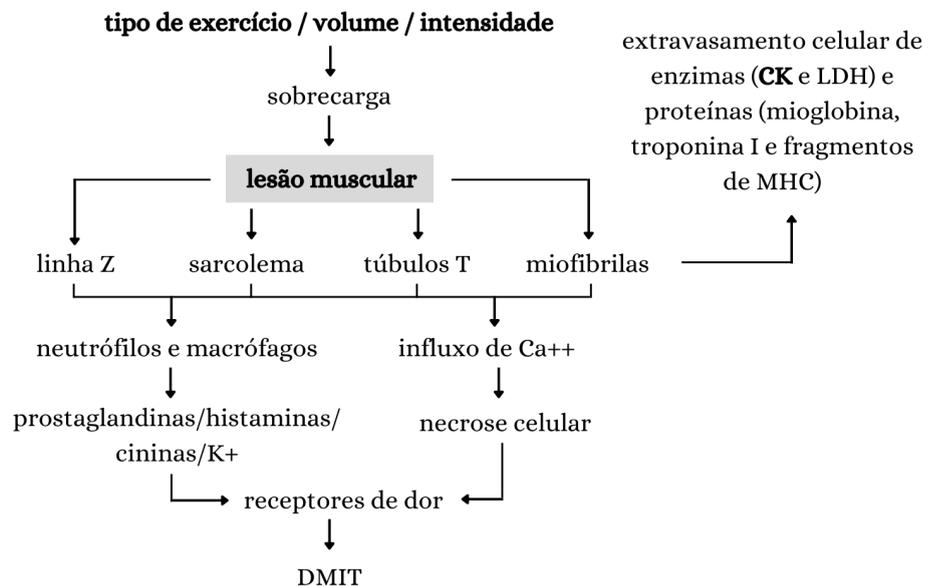
são utilizadas como marcadores indiretos de lesão muscular (FOSCHINI; PRESTES; CHARRO, 2007; KOCH; PEREIRA; MACHADO, 2014).

Figura 1 - Representação ilustrativa de uma fibra muscular esquelética.



Fonte: Adaptado de Silverthorn (2017)

Figura 2 - Representação teórica das relações entre o exercício, dano muscular e dor muscular de início tardio.



Legenda: CK, creatina quinase; LDH, lactato desidrogenase; fragmentos de MHC, fragmentos de cadeia pesada de miosina; DMIT, dor muscular de início tardio.

Fonte: Adaptado de Foschini, Prestes e Charro (2007)

Os níveis de CK têm sido usados para o monitoramento da extensão de dano muscular em jogadores de futebol e em outros esportes. Sabe-se que uma partida de futebol, por exemplo, requer uma alta proporção de ações musculares excêntricas, como os *sprints* repetidos e as mudanças de direção repentinas, o que acaba gerando microlesões para a musculatura esquelética de acordo com a quantidade de partidas jogadas em um período de tempo e a intensidade requerida (HUGHES *et al.*, 2018; GARCÍA-ROMERO-PÉREZ *et al.*, 2021).

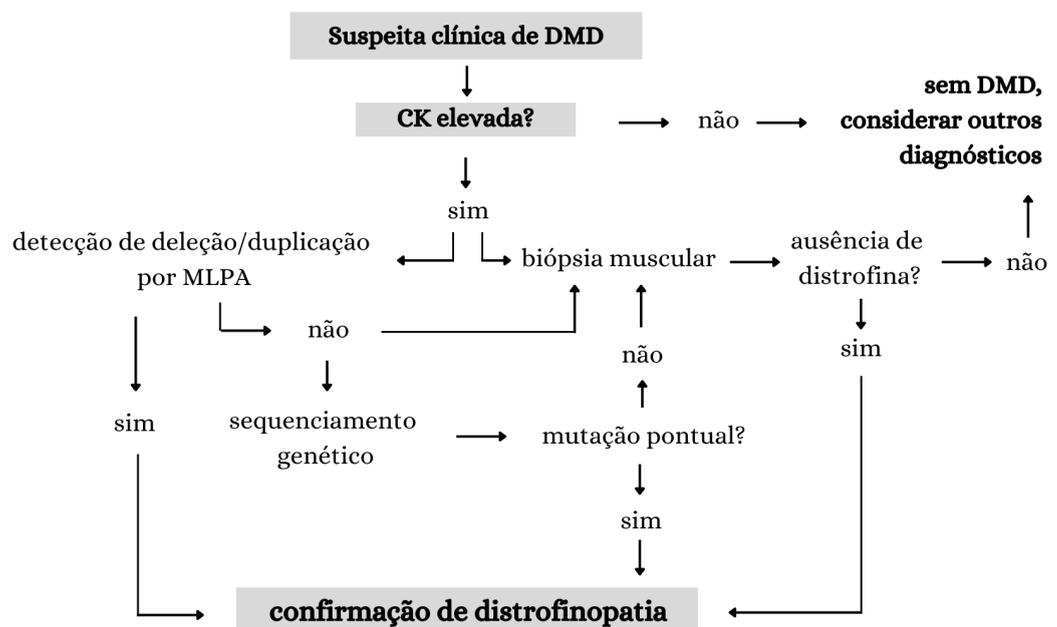
A CK é considerada um dos melhores indicadores indiretos de dano muscular devido à sua facilidade de identificação e ao custo relativamente baixo dos ensaios para quantificá-lo. Com isso, essa enzima tem sido utilizada como indicador da intensidade de treinamento em atletas e marcador diagnóstico de “*overtraining*” (KOCH; PEREIRA; MACHADO, 2014).

A rabdomiólise, caracterizada como um colapso do músculo esquelético, é causada por destruição muscular severa, seja por lesões por esmagamento, exercícios físicos exacerbados, infecções virais e/ou uso de medicamentos (como as estatinas), que podem levar ao desenvolvimento de insuficiência renal. As células

musculares danificadas deixam vaziar a enzima CK no plasma de modo que o valor de sua atividade é capaz de exceder 200 vezes o limite superior de referência (LSR), esses valores são úteis para fins diagnósticos e de monitoramento do tratamento (BURTIS; BRUNS, 2016; AUJLA; PATEL, 2022).

A atividade sérica de CK encontra-se elevada nos diversos tipos de distrofias musculares. Defeitos no gene da proteína muscular distrofina, por exemplo, podem causar a distrofia muscular de Duchenne (DMD), desordem que geralmente afeta crianças do sexo masculino, caracterizada por fraqueza muscular progressiva e desgaste. A enzima CK pode se elevar antes do início dos sintomas da DMD, a sua medida é considerada um teste útil e econômico, altamente sensível e específico que pode auxiliar no diagnóstico precoce da DMD (BURTIS; BRUNS, 2016; VAN RUITEN *et al.*, 2014). Além disso, cerca de 50 a 80% das mulheres assintomáticas portadoras de DMD possuem a atividade da CK aumentada em três a seis vezes (BURTIS; BRUNS, 2016).

Figura 3 - Caminhos para o diagnóstico de DMD.



Legenda: *Elevação de 10-100 vezes dos valores normais (20-200 U/L).

Fonte: Adaptado de Osorio *et al.* (2019)

As miopatias inflamatórias, como as polimiosites e dermatomiosites, são caracterizadas por fraqueza muscular proximal e elevação nos níveis séricos de

enzimas do músculo esquelético, indicando dano às células musculares. A CK é a enzima com maior sensibilidade diagnóstica, sua elevação pode anteceder a fraqueza muscular e seus valores podem estar aumentados em 10 a 50 vezes (BRASIL, 2016; SCHMIDT, 2018; YANG; CHANG; LIAN, 2019). A resposta ao tratamento geralmente pode ser obtida pelos valores de CK e acompanhamento clínico (DIMACHKIE; BAROHN; AMATO, 2012; BRASIL, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

Os valores da atividade sérica da CK total pelos métodos cinéticos permitem análises de forma rápida e prática, podendo ser utilizados para diversos objetivos e situações clínicas.

A medida da atividade da enzima CK na área clínica tem o potencial de avaliar a extensão de dano muscular, monitorar tratamentos farmacológicos ou outros processos terapêuticos, contribuir para o diagnóstico precoce e ser auxiliar no diagnóstico de certas doenças.

No esporte, o teste de CK é um importante preditor de lesões musculares nos atletas e têm o potencial de melhorar o desempenho individual em alto nível, através do planejamento de treinamentos, substituições ou repouso de atletas durante competições e/ou em busca de melhores estratégias de recuperação muscular.

Os níveis de CK total isolada ou em conjunto de suas isoenzimas, além de outros marcadores biológicos, também contribuem no diagnóstico de miopatias, tal como a dermatomiosite, polimiosite, distrofia muscular e rabdomiólise.

Com isso, torna-se necessária a realização de uma revisão narrativa atual para a ampliação do conhecimento sobre a enzima, a fim de reunir informações sobre a sua gama de atuação, buscando tornar mais acessível sua aplicabilidade clínica, o que pode gerar uma melhor qualidade de vida para os indivíduos, seja pelo diagnóstico precoce ou ainda, pelo monitoramento de uma intervenção terapêutica.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa sobre os diferentes fatores e situações que estimulam o extravasamento da enzima creatina quinase (CK) para a corrente sanguínea, bem como a importância clínica de seus valores elevados para as principais alterações e doenças da musculatura esquelética.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compreender o funcionamento da enzima CK e a variabilidade de seus valores séricos para cada indivíduo, tanto saudáveis como não saudáveis;
- Revisar a importância da medida laboratorial da atividade da CK em diferentes contextos clínicos e a sua relevância nos dias atuais;
- Explorar a relevância dos valores sanguíneos de CK na área esportiva;
- Verificar a influência das miopatias nos níveis séricos de CK.

4 METODOLOGIA

Foi feita uma revisão da literatura do tipo narrativa, com a busca de artigos científicos nas bases de dados Medline (PubMed) e Scielo Brasil.

Para a busca de artigos científicos, foram utilizados os termos indexados na base de Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) segundo o vocabulário de *medical subject headings* (MeSH), dessa forma, a pesquisa foi feita com os seguintes descritores em português e em inglês: “enzima CK”, “creatinofosfoquinase”, “lesão muscular”, “músculo esquelético”, “miopatia”. Foram incluídos artigos que obedeceram aos seguintes critérios: Artigos publicados no período de 2013 a 2022, escritos em inglês e/ou português. Em contrapartida, foram excluídos aqueles artigos que não possuem texto completo e/ou não se adequam ao tema de interesse.

Com isso, observou-se inicialmente os títulos dos artigos de cada base de dados ao pesquisar os descritores mencionados. Na sequência, foi realizada a leitura dos resumos daqueles que correspondem à temática do estudo, a fim de realizar a seleção dos artigos para posterior leitura na íntegra desses artigos selecionados.

Além disso, foram feitas consultas em livros didáticos, protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas atuais para maior entendimento e atualização sobre o assunto.

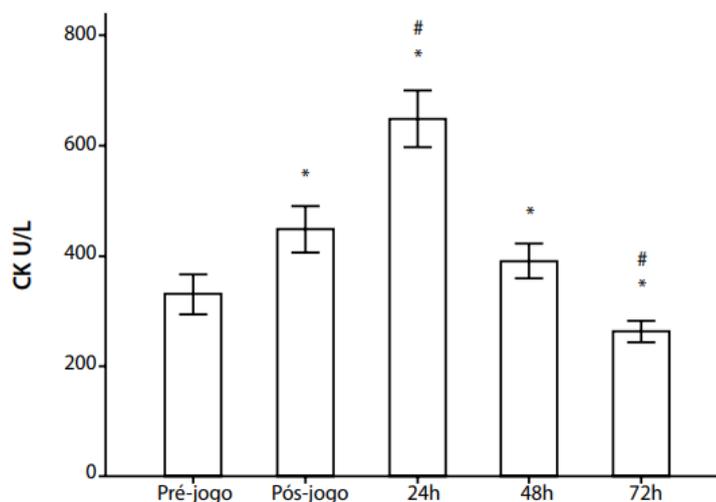
5 RESULTADO E DISCUSSÃO

5.1 ALTERAÇÕES DA CK MEDIANTE EXERCÍCIO FÍSICO

5.1.1 Artigo 1

A performance de um atleta de futebol é dependente de vários fatores, especialmente do conhecimento das alterações promovidas pelo esporte, que podem auxiliar no pré-jogo, com o correto planejamento do treinamento e substituições do jogo, bem como pós jogo, com melhores maneiras de recuperação do atleta. Bezerra *et al.* (2016) analisaram as alterações fisiológicas de 42 atletas do sexo masculino perante partidas de futebol profissional. A média de idade dos atletas era de $25,7 \pm 4,6$ anos e o sangue dos profissionais foi coletado 2 horas antes do jogo, após o jogo, e ainda, em 24, 48 e 72 horas, todos eles participando de no mínimo 90 minutos de um jogo oficial. Na análise sanguínea, foram examinadas as alterações nos biomarcadores enzimáticos, como a CK, por método enzimático (BEZERRA *et al.*, 2016).

Figura 4. Alterações nos valores de CK nos atletas antes (pré-jogo), após (pós-jogo), 24h, 48h e 72h após partida de futebol.



* Diferença significativa entre o pré-jogo e os demais testes. # Diferença significativa entre o pós-jogo e os testes 24, 48 e 72 horas.

Fonte: Bezerra *et al.* (2016)

Diante da análise, observou-se um pico da CK após 24 horas da partida, que somente retornou ao seu valor basal após 48 horas, o que sugere que uma partida de futebol é suficientemente agressiva para causar danos na musculatura esquelética. O dano é ocasionado pelo rompimento da faixa de normalidade do metabolismo miofibrilar promovendo alterações significativas na permeabilidade da membrana, na qual, possibilitou uma maior movimentação da enzima citosólica que está especificamente ligada à estrutura da linha M miofibrilar localizado no sarcômero para a corrente sanguínea. Esses danos musculares são acentuados quando os exercícios são realizados com elevado número de contrações excêntricas, características predominantes dos movimentos intermitentes cíclicos e principalmente acíclicos do futebol (travagens, mudanças de direção, saltos, remates, quedas e choques corporais) (BEZERRA *et al.*, 2016).

A extensão do dano muscular pode variar para cada pessoa, já que é dependente da idade, gênero, raça, massa muscular, tipo de atividade física, condição climática, nível de performance do atleta, intensidade e duração do exercício físico (BEZERRA *et al.*, 2016).

Cabe ressaltar que a CK apresentou pré-jogo valores de repouso superiores ao LSR para sujeitos inativos (CK 171 U/), o que nos mostra que o treinamento diário da modalidade, com arrancadas, travagens e rápidas mudanças de direção, podem ocasionar elevação contínua de dano muscular e, portanto, esses valores devem ser considerados normais, como também, o período de tempo entre o último treino e o jogo, equivalente a um intervalo de 24 horas, é insuficiente para que estes valores retornem aos níveis basais (BEZERRA *et al.*, 2016).

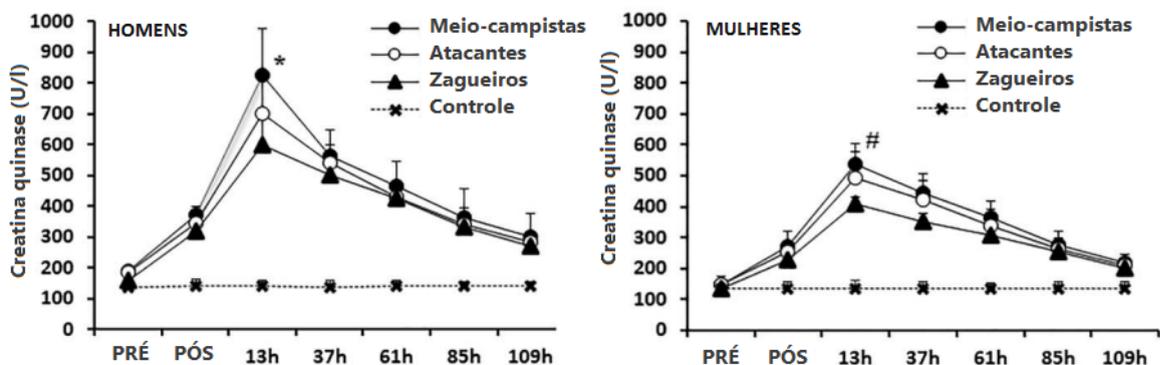
Em vista disso, o estudo das alterações e clearance de enzimas musculares, principalmente da CK, pode ser um indicador útil para a melhora do desempenho de um atleta.

5.1.2 Artigo 2

Souglis *et al.* (2018) analisaram a influência do sexo e posição em campo de 60 atletas profissionais de futebol nas respostas de marcadores de dano muscular, como a CK, após uma partida oficial de futebol. Os 60 profissionais (30 homens e 30

mulheres) foram divididos em 3 grupos de acordo com sua posição em campo: zagueiros, meio-campistas e atacantes. Cada grupo consistia de 10 homens e 10 mulheres. Além disso, 60 voluntários saudáveis (30 homens e 30 mulheres) serviram como controle. As amostras sanguíneas foram coletadas 1 hora antes do jogo, 30 minutos após, 13, 37, 61, 85 e 109 horas após o jogo. A dieta foi controlada na semana antes da partida e no período de 5 dias após o jogo (SOUGLIS *et al.*, 2018).

Figura 5 - Atividades de CK antes (pré), 30 minutos depois (pós), e durante 5 dias depois do jogo.



Fonte: Adaptado de Souglis *et al.* (2018)

Conforme observado, os atletas masculinos obtiveram maiores níveis de CK mesmo que na mesma posição de jogo. Para ambos os sexos, os meio campistas apresentaram picos maiores de todos os índices comparado com defensores. Mesmo cinco dias após o jogo, as concentrações de CK ainda não haviam retornado para os níveis pré-jogo em nenhum grupo. O que mostra que, independente do sexo, a posição de jogo influenciam o curso do tempo das respostas fisiológicas, bem como do dano muscular, que pode ser analisado por meio da CK. Isso reforça que programas de treinamento individualizados após o jogo são essenciais para cada atleta, de acordo com sua posição.

5.1.3 Artigo 3

Mara *et al.* (2013) analisaram o sangue de 21 triatletas do Ironman Brasil dois dias antes da prova (pré), imediatamente após a prova (pós) e seis dias após a

prova (seis dias após) a fim de estudar a ocorrência de dano muscular nos atletas e sua relação com o perfil imunológico. Analisou-se isoladamente as variáveis CK, leucócitos totais, linfócitos, subtipos de linfócitos CD4+ e CD8+, e a relação CD4+/CD8+ (MARA *et al.*, 2013).

O dano muscular estimula o processo inflamatório através da ativação de interleucinas, que modulam a atividade e distribuição das células imunes. Sendo a CK considerada o melhor biomarcador indireto de dano ao tecido muscular pois essa molécula citoplasmática não têm a capacidade de atravessar a barreira da membrana sarcoplasmática (MARA *et al.*, 2013).

Tabela 3 - Valores séricos de CK, leucócitos, CD4+, CD8+, CD4+/ CD8+ e linfócitos. (continua)

Variável	n	Pré	Pós	6 dias Pós	Valor de p
CK (U/L)	21	173,24 (103,72)	2.339,43 (1.728,99)		<0,0001
	14	179,71 (124,79)		368,07 (274,44)	0,0053
	14		2.103,93 (1.594,65)	368,07 (274,44)	0,0003
Leucócitos (mm ³)	21	6.242,86 (1.666,02)	18.398,10 (3.904,05)		<0,0001
	14	6.464,29 (1.695,91)		6.396,43 (1.299,80)	0,8663
	14		18.185,00 (4.266,31)	6.396,43 (1.299,80)	<0,0001
CD4+ (mm ³)	21	810,48 (287,27)	766,10 (323,75)		0,5261
	14	877,43 (275,17)		952,79 (209,17)	0,2451
	14		803,79 (292,78)	952,79 (209,17)	0,0729
CD8+ (mm ³)	21	452,52 (183,44)	378,38 (143,64)		0,0710
	14	483,86 (209,40)		454,07 (161,37)	0,3675

Tabela 3 - Valores séricos de CK, leucócitos, CD4+, CD8+, CD4+/ CD8+ e linfócitos. (conclusão)

	14		394,36 (154,74)	454,07 (161,37)	0,2207
CD4/CD8	21	1,94 (0,84)	2,11 (0,73)		0,1274
	14	2,02 (0,90)		2,36 (1,06)	0,0032
	14		2,19 (0,78)	2,36 (1,06)	0,3124
Linfócitos (mm ³)	21	1.801,37 (503,78)	1.833,06 (684,79)		0,8105
	14	1.927,30 (417,09)		1.960,32 (299,35)	0,7101
	14		1.938,23 (619,85)	1.960,32 (299,35)	0,9027

Fonte: Adaptado de Mara *et al.* (2013)

Como observado na Tabela 3, houve um aumento significativo dos níveis séricos médios da CK imediatamente após a prova. Os valores permaneceram elevados, com significância estatística, até o sexto dia, o que reflete a persistência da injúria tecidual e, conseqüentemente, de atividade inflamatória. A resposta inflamatória, por sua vez, promove a saída de leucócitos da margem da parede endotelial para o centro do fluxo sanguíneo e a liberação de células da medula óssea, o que resulta no aumento exponencial da concentração sérica dos leucócitos, como mostrado também na Tabela 3. Os linfócitos T CD4+ não apresentaram diferença nos diferentes momentos e houve diferença na relação dos linfócitos T CD4+/CD8+ somente entre dois dias antes e seis dias após a prova. Isto sugere um aumento do potencial imunológico seis dias após, provavelmente em decorrência da característica do esforço ser de moderada intensidade, apesar de longa duração. Não houve, ainda, alterações dos linfócitos totais e não se observou correlação entre o percentual de variações da CK e relação linfócitos T CD4+/CD8+ e linfócitos totais entre os diferentes momentos, o que não permite associar, a lesão muscular com alterações na distribuição e número absoluto de linfócitos circulantes (MARA *et al.*, 2013).

Com isso, o dano muscular, baseado na CK, não se correlacionou com as alterações do perfil das células imunes estudadas com o exercício de longa duração de moderada intensidade, mas provocou evidências de melhora no perfil imunológico após seis dias, observados pelo comportamento dos níveis de leucócitos, e razão entre CD4+/CD8+ e permitiu concluir a ocorrência de dano muscular de grande extensão após a prova do triatlo Ironman Brasil, observado pelo aumento de até 13,5 vezes nos níveis de CK.

5.1.4 Artigo 4

Estudos anteriores sugerem que os principais fatores para a variabilidade interindividual da CK incluem gênero, idade, etnia, status de treinamento, modo de exercício e fatores genéticos. Sendo a composição corpórea incluída como um potente contribuinte para a variabilidade interindividual da atividade da CK (KIM; LEE, 2015).

Kim e Lee (2015) investigaram a relação da variação da CK com a composição corporal e marcadores de dano muscular após exercícios excêntricos em 119 indivíduos saudáveis do sexo masculino. A composição corporal foi analisada pelas medidas antropométricas incluindo altura, peso, porcentagem de gordura corporal, massa muscular e índice de massa corporal (IMC). Enquanto que os marcadores de dano muscular foram avaliados pela força isométrica máxima (MIS) e pela dor muscular (SOR) medida pela escala analógica visual (VAS). Cada indivíduo foi dividido em três grupos baseados em seus picos de atividade de CK: respondedores altos (CK > 2000 U/L), respondedores médios (CK = 500-2000 U/L) e respondedores baixos (CK < 500 U/L). No estudo foram analisados apenas os baixos (n=27) e altos respondedores (n=66), totalizando em 93 indivíduos. A característica dos 3 grupos é mostrada na Tabela 4 (KIM; LEE, 2015).

Tabela 4 - Características dos indivíduos.

(continua)

Grupo	Idade (anos)	Altura (cm)	Peso corpóreo (kg)	Gordura corporal (%)	Massa muscular (kg)	IMC	Pico de atividade CK (U/L)
-------	--------------	-------------	--------------------	----------------------	---------------------	-----	----------------------------

Tabela 4 - Características dos indivíduos.

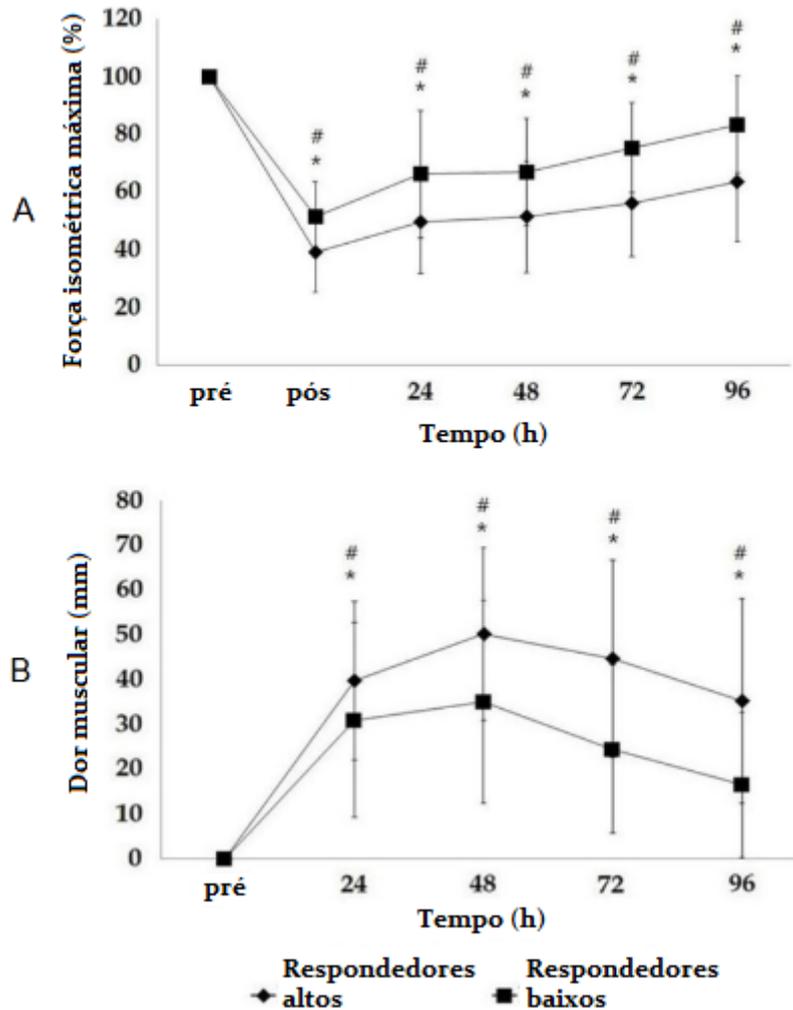
(conclusão)

Respondedores altos (n=66)	24.47 ± 2.52	175.86 ± 5.53	71.56 ± 8.73	15.56 ± 5.31	34.06 ± 3.46	23.06 ± 2.55	13498.24 ± 12923.16
Respondedores médios (n=26)	24.03 ± 3.07	176.96 ± 5.14	77.39 ± 8.79	17.01 ± 4.90	36.35 ± 2.69	24.65 ± 2.43	778.80 ± 220.79
Respondedores baixos (n=27)	22.97 ± 2.73	176.32 ± 4.80	69.47 ± 8.32	12.83 ± 5.16	35.43 ± 6.44	22.30 ± 2.11	365.63 ± 462.83

Fonte: Adaptado de Kim e Lee (2015)

No estudo foi observado uma diferença significativa na força isométrica máxima com base na variabilidade da CK, onde os respondedores altos mostraram um declínio maior na força isométrica máxima imediatamente após o exercício e uma recuperação mais lenta em comparação aos respondedores baixos. Os resultados também indicaram uma relação negativa significativa entre o pico de atividade de CK e a força isométrica máxima após o exercício excêntrico. Isso pode sugerir que o pico de atividade da CK está intimamente relacionado com a magnitude do dano muscular. Além disso, os respondedores altos mostraram uma SOR alta, com diferença significativa, comparada aos baixos respondedores. Como visto na Tabela 5, a correlação de Spearman mostrou relação significativa entre o pico da atividade de CK e a dor muscular no curso pós exercício excêntrico (KIM; LEE, 2015).

Figura 6 - Variação dos marcadores de dano muscular segundo exercício excêntrico com a variabilidade da CK.



Fonte: Adaptado de Kim e Lee (2015)

Tabela 5 - Correlação entre pico de atividade de CK e marcadores de dano muscular após exercício excêntrico.

		pós	24h	48h	72h	96h
MIS (N=93)	r	-0.432	-0.327	-0.407	-0.482	-0.481
	p	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
SOR (n=93)	r	N/A	0.081	0.287	0.334	0.320
	p		0.439	0.005*	0.001*	0.002*

* diferença significativa pela correlação de Spearman

Fonte: Adaptado de Kim e Lee (2015)

Ainda, quando compara-se a composição corporal com a variabilidade da CK, observa-se que os respondedores altos apresentaram maior % de gordura corporal em comparação com os respondedores baixos, como mostrado na Tabela 6. Porém, não houve diferença significativa para a massa muscular e IMC.

Tabela 6 - Correlação do pico da atividade da CK com a composição corporal.

		% massa corporal	massa muscular	IMC
Pico de atividade da CK (n=93)	r	0.173	-0.061	0.094
	p	0.098	0.563	0.371

Fonte: Adaptado de Kim e Lee (2015)

Já se sabe que altas contrações musculares excêntricas induzem dano muscular por meio de alterações morfológicas, incluindo rupturas de sarcômeros, elementos do citoesqueleto e sarcolema. A perda da função muscular, como produção de força reduzida, é seguida por dor muscular de início tardio (DOMS) e vazamento de proteínas musculares no sangue, como a mioglobina (Mb) e a CK. Dentre esses marcadores de dano muscular, a atividade da CK é um dos marcadores que apresentam grande variabilidade entre os sujeitos. No presente estudo, pode-se observar que a variabilidade da CK após o exercício excêntrico está intimamente relacionada a MIS e SOR e o percentual de gordura corporal pode ser um fator potente para a variabilidade da CK, apesar dos sujeitos estudados não apresentaram excesso de gordura corporal. Com isso, o efeito da gordura corporal no dano muscular requer uma investigação mais aprofundada (KIM; LEE, 2015).

5.2 A ENZIMA CK NAS DISTROFIAS MUSCULARES

5.2.1 Artigo 1

As distrofias musculares são um grupo heterogêneo de doenças genéticas que provocam lesão na musculatura esquelética, causando principalmente fraqueza e atrofia progressiva. Entre suas nove principais formas, destaca-se a distrofia

muscular de Duchenne (DMD), forma mais comum e grave, a qual resulta de mutações no gene DMD com expressão nula da proteína distrofina. A distrofia muscular de Becker (BMD) é causada por mutações que levam à deficiência parcial de distrofina. Já a distrofia muscular de cinturas tipo 2B (LGMD2B) é uma doença autossômica recessiva resultante de mutações no gene DYSF que levam à deficiência de disferlina (BURCH *et al.*, 2015).

A DMD afeta cerca de um em cada 4.000 recém-nascidos do sexo masculino, geralmente causando desenvolvimento motor desordenado ou atraso na fala e fraqueza muscular na primeira infância. Na falta de tratamento, os meninos afetados tendem a perder a marcha antes dos 13 anos de idade e virem a óbito no final da adolescência ou início dos 20 anos por conta de insuficiência cardíaca ou respiratória. O tratamento realizado com esteróides, ventilação noturna e suporte cardíaco é capaz de melhorar os resultados clínicos e a expectativa de vida de forma significativa, com boas chances de viver até os 30 anos. No entanto, os meninos com DMD ainda são diagnosticados de forma tardia, causando um impacto cada vez mais negativo no desfecho clínico. Com um diagnóstico precoce, os pais são capazes de tomar decisões sobre o futuro planejamento familiar e adiantar o acesso terapêutico (VAN RUITEN *et al.*, 2014).

Com isso, Van Ruiten *et al.* (2014) realizaram uma revisão retrospectiva de relatos de casos demonstrando a importância da CK no diagnóstico precoce na DMD. No estudo revisou-se os dados clínicos de 20 meninos com DMD diagnosticados nos anos de 2003 a 2013 do Centro MRC para doenças neuromusculares em Newcastle. Para cada menino incluído no estudo, foram coletados os dados anotados em sua primeira visita de diagnóstico à clínica muscular: idade dos primeiros sintomas, idade do primeiro contato a um profissional de saúde devido a esses sintomas, idade em que a CK foi medida e idade em que o diagnóstico foi confirmado geneticamente. Assim, analisou-se o intervalo entre os primeiros sintomas e o primeiro contato com um profissional de saúde (atraso de apresentação) e o intervalo entre a primeira visita a um profissional de saúde e o eventual diagnóstico de DMD (atraso diagnóstico) (VAN RUITEN *et al.*, 2014).

Como ilustrado na Tabela 7, a média de idade dos primeiros sintomas relatados foi de 32,5 meses (2,7 anos). A média da primeira consulta a um

profissional de saúde foi de 42,9 meses (3,6 anos). Os níveis de CK foram verificados em uma idade média de 50,1 meses (4,2 anos) e a idade média do diagnóstico genético de DMD foi de 51,7 meses (4,3 anos).

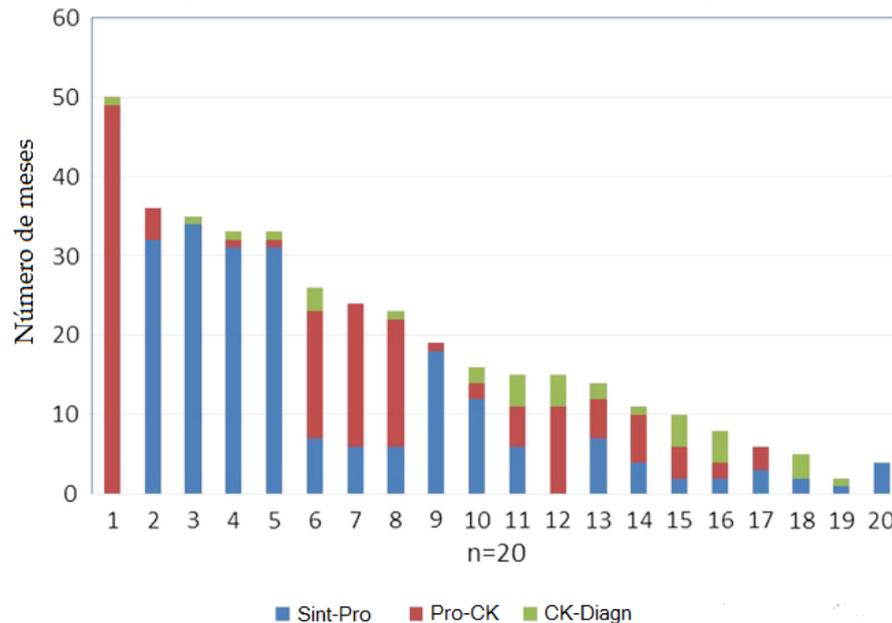
Tabela 7 - Visão geral da via diagnóstica na DMD para meninos diagnosticados em Newcastle.

(n = 20)	Primeiros sintomas	Primeira presença ao profissional de saúde	Teste de CK	Diagnóstico de DMD
Idade média em meses (anos)	32.5 (2.7)	42.9 (3.6)	50.1 (4.2)	51.7 (4.3)
Faixa em meses	8-72	10-90	14-91	10-91

Fonte: Adaptado de Van Ruiten *et al.* (2014)

A Figura 10 exibe os atrasos na via diagnóstica para cada um dos 20 meninos de acordo com o tempo de atraso no diagnóstico. No menino 1, não houve atraso na apresentação, pois a família procurou um profissional de saúde assim que surgiram dúvidas quanto ao seu desenvolvimento motor, mas teve um grande atraso na solicitação de um teste de CK, resultando em um diagnóstico final muito tardio (86 meses). Por outro lado, o menino 20 não apresenta atraso no diagnóstico, pois foi diagnosticado em 1 mês após a visita a um profissional de saúde (VAN RUITEN *et al.*, 2014).

Figura 7 - Exibição de atrasos individuais na via diagnóstica de DMD.



Legenda: Sint-Pro, atraso desde os primeiros sintomas relatados até a visita a um profissional de saúde; Pro-CK, atraso desde a visita a um profissional de saúde até o teste de creatina quinase; CK-Diagn, atraso entre o teste de CK e o diagnóstico de DMD.

Fonte: Adaptado de Van Ruiten *et al.* (2014)

Com isso, o atraso total médio no diagnóstico foi de 19,2 meses (1,6 anos). O atraso médio entre os primeiros sintomas (32,5 meses) e a visita ao profissional de saúde (42,9 meses) foi de 10,4 meses. O atraso médio do diagnóstico entre a primeira visita a um profissional de saúde (42,9 meses) e o diagnóstico subsequente de DMD (51,7 meses) foi de 8,8 meses. A maior parte desse atraso se deve a obtenção tardia de um teste de CK (7,2 meses). Uma vez disponível o resultado da CK, o diagnóstico genético de DMD foi confirmado 1,6 meses depois.

Os resultados obtidos mostram uma melhoria em comparação às literaturas anteriores, em que a idade média de diagnóstico de DMD é de 4,5 a 4,11 anos e a média de atraso total no diagnóstico é de 26,7 a 30 meses. No entanto, um atraso de 7,2 meses na obtenção de um teste de CK é inaceitável, uma vez que todos os meninos eram sintomáticos e 18 dos 20 meninos apresentavam atraso no desenvolvimento motor em sua visita inicial a um profissional de saúde. Uma explicação para o atraso no teste de CK no estudo é que em 19 dos 20 casos o teste de CK foi realizado na atenção secundária e, portanto, o tempo de espera para ser atendido contribuiu significativamente para o atraso no diagnóstico. No estudo,

apenas um clínico geral solicitou um teste de CK (menino 20 na Figura 7), resultando em um atraso no diagnóstico mínimo. Isso ilustra que, para diminuir o atraso no diagnóstico na DMD, o teste de CK precisa ser solicitado diretamente na atenção primária (VAN RUITEN *et al.*, 2014).

Van Ruiten *et al.* (2014) propõe uma triagem específica para DMD no exame de saúde de 27 a 30 meses e com a ajuda de um MÚSCULO mnemônico DMD, exibido na Figura 8, que enfatiza as características da DMD e a relevância de um teste precoce de CK, visto que é um teste econômico, prontamente disponível e altamente sensível e específico.

Figura 8 - DMD e a triagem mnemônica MÚSCULO.

M	Motor milestone delay
U	Unusual gait
S	Speech delay
C	CK ASAP
L	Leads to
E	Early diagnosis DMD

Fonte: VAN RUITEN *et al.* (2014)

Legenda: Motor milestone delay, atraso no marco motor; Unusual gait, marcha incomum; Speech delay, atraso na fala; CK ASAP, CK o mais rápido possível; Leads to, leva a; Early diagnosis DMD, diagnóstico precoce DMD.

5.2.2 Artigo 2

Kim e colaboradores (2017) estudaram 185 pacientes com DMD admitidos no Hospital Severance Gangnam no período de 1999 a 2015 a fim de investigar a relação da CK com a função pulmonar nesses pacientes. Foram coletados dados como idade, altura, peso, índice de massa corporal e testes funcionais como capacidade vital forçada (CVF), pico de fluxo de tosse, pressão expiratória máxima (PEM), pressão inspiratória máxima (PIM) e medições laboratoriais (nível sérico de CK, CK-MB, troponina-T e peptídeo natriurético tipo B), exibidos na Tabela 8.

Tabela 8 - Características basais dos pacientes.

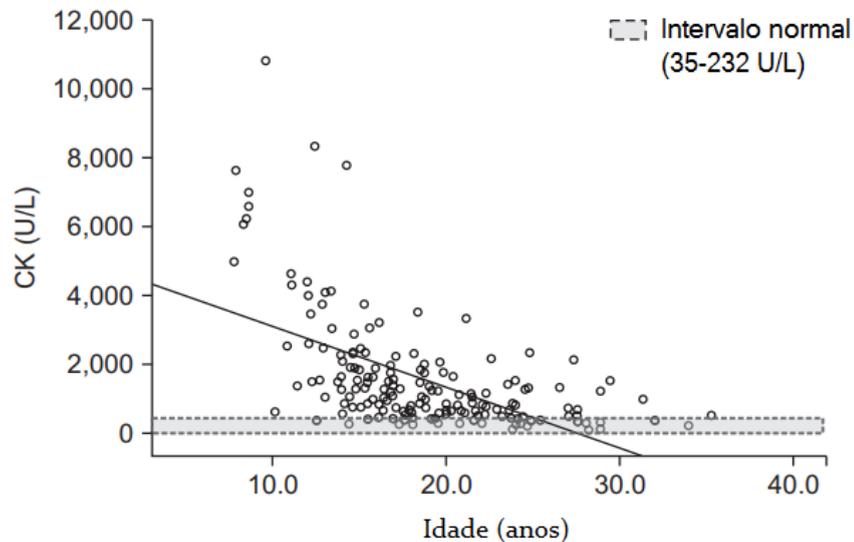
Característica	Valor
Idade	18,8 ± 5,3 (7,8-35,3)
Altura (cm)	154,0 ± 12,4 (104,0-180,0)
Peso (kg)	40,6 ± 13,8 (14,0-80,0)
IMC (kg/m ²)	17,0 ± 5,0 (7,9-29,0)
CK (U/L)	1.548,0 ± 1.646,3 (100,0-10.838,0)
CK-MB (µg/L)	31,0 ± 37,1 (3,1-287,6)
Tn-T (µg/L)	0,044 ± 0,024 (0,007-0,148)
BNP (pg/mL)	58,5 ± 184,1 (0,1-1.809,0)
CVF supino (mL)	898,0 ± 578,3 (110,0-3.980,0)
CVF supino (%)	27,6 ± 22,0 (3,2-100,9)
CVF sentado (mL)	935,3 ± 614,7 (200,0-4.350,0)
CVF sentado (%)	29,0 ± 23,0 (4,7-105,4)
PCF (m/s)	164,8 ± 62,7 (40,0-410,0)
PI _{máx} (cmH ₂ O)	24,0 ± 16,0 (4,0-87,0)
PI _{máx} (%)	27,4 ± 20,7 (3,2-100,4)
PE _{máx} (cmH ₂ O)	22,8 ± 13,4 (3,0-82,0)
PE _{máx} (%)	18,1 ± 13,5 (1,9-85,4)

Nota: Os valores são apresentados como média±desvio padrão (intervalo).

Legenda: IMC, índice de massa corporal; CK, creatina quinase; CK-MB, creatina quinase MB; Tn-T, troponina T; BNP, peptídeo natriurético tipo B; CVF, capacidade vital forçada; PCF, pico de fluxo de tosse; PI_{máx}, pressão inspiratória máxima; PE_{máx}, pressão expiratória máxima.

Fonte: Adaptado de Kim *et al.* (2017)

Figura 9 - Nível sérico de CK de acordo com a idade.



Fonte: Adaptado de Kim *et al.* (2017)

Como pode-se observar na Figura 9, o nível sérico de CK foi elevado ao máximo para um nível 46,7 vezes maior (10,830.0) que o valor normal e diminuiu progressivamente de acordo com o aumento da idade dos indivíduos. Isto é explicado porque a massa muscular diminuiu conforme a doença progride, e esta é um fator significativo para os valores de CK, já que afeta a quantidade de proteína creatina quinase disponível para liberação na circulação após a lesão. De acordo com literaturas anteriores, espera-se uma diminuição anual nos níveis séricos de CK de 18% a 20%, conforme aumenta a idade do paciente (BURCH *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2017). No estudo, baseado no logaritmo de Napier, a taxa de diminuição anual para os valores de CK foi de 10%, isso pode ser devido ao aumento geral na expectativa de vida dos pacientes com avanços terapêuticos. Porém, os valores de CK se mantiveram elevados mesmo nos pacientes de maior idade (KIM *et al.*, 2017).

Como visto na Tabela 9, os parâmetros respiratórios foram significativamente correlacionados com os níveis séricos de CK para CVF sentado (%), CVF em supino (%), PImáx (%) e PEmáx (%) onde houve forte relação positiva demonstrada pelos valores do coeficiente de correlação de Pearson de 0,676 ($p < 0,001$), 0,687 ($p < 0,001$), 0,515 ($p < 0,001$) e 0,574 ($p < 0,001$), respectivamente.

Tabela 9 - Correlação de Pearson entre creatina quinase sérica e funções pulmonares.

Função pulmonar	Coefficiente (r)	Valor de p
CVF sentado (mL)	0.452	<0.001
CVF sentado (%)	0.676	<0.001
CVF supino (mL)	0.497	<0.001
CVF supino (%)	0.687	<0.001
PCF (m/s)	0.381	<0.001
PI _{máx} (cmH ₂ O)	0.451	<0.001
PI _{máx} (%)	0.515	<0.001
PE _{máx} (cmH ₂ O)	0.465	<0.001
PE _{máx} (%)	0.574	<0.001

Legenda: CVF, capacidade vital forçada; PCF, pico de fluxo de tosse; PI_{máx}, pressão inspiratória máxima; PE_{máx}, pressão expiratória máxima.

Fonte: Adaptado de Kim *et al.* (2017)

Kim *et al.* (2017) relatam que as funções pulmonares são os únicos marcadores prognósticos conhecidos para a DMD e os níveis séricos de CK podem ser promissores nesses aspectos. Pois embora a espirometria seja um indicador sensível da função muscular respiratória residual, ela não é confiável em pacientes pouco cooperativos e em algumas condições médicas que afetam o parênquima pulmonar ou as vias aéreas. Diante disso, a mensuração dos níveis séricos de CK poderia ser um método alternativo, além de ser um indicador barato, simples e robusto para avaliar o sucesso de tentativas terapêuticas, particularmente para funções pulmonares. Ainda, mais estudos são necessários para elucidar se a CK sérica tem impacto na função pulmonar para que intervenções farmacológicas e genéticas recém-desenvolvidas possam ser avaliadas (KIM *et al.*, 2017).

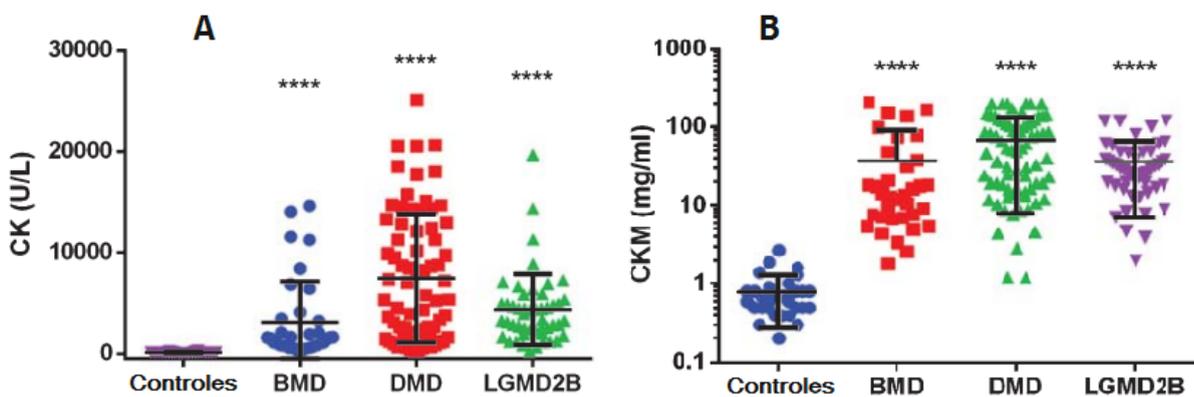
5.2.3 Artigo 3

Burch *et. al* (2015) enfatizam a necessidade de melhores medidas de resultados e biomarcadores para avaliar a progressão de distrofias musculares. O diagnóstico de distrofia muscular se dá pela avaliação da CK, porém, essa enzima

não se correlaciona bem com a gravidade da doença desses pacientes, uma vez que esta é afetada por diversos fatores, como a idade do paciente, uso de certos medicamentos, nível de atividade física e de massa muscular (BURCH *et al.*, 2015).

No estudo de Burch *et al.* (2015) foram analisados ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA) para medir quantitativamente as concentrações séricas de quatro proteínas, incluindo a CKM, com o objetivo de encontrar melhores biomarcadores com potencial para detectar especificamente lesões musculares esqueléticas. Para isso, foi analisado o soro de 38 pacientes com DMB, 49 pacientes com LGMD2B e 74 pacientes com DMD. Para os controles saudáveis, 32 amostras de soro foram obtidas. A capacidade vital forçada (CVF), pontuação *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA), estado ambulatorial e função cardíaca foram as principais avaliações clínicas para verificar se a medição das concentrações séricas dessas quatro proteínas refletia melhor o estado da doença dos pacientes do que a atividade da CK (BURCH *et al.*, 2015).

Figura 10 - Dispersão das atividades séricas de CK e das concentrações séricas de CKM em pacientes com DMD, BMD, LGMD2B e controles saudáveis.



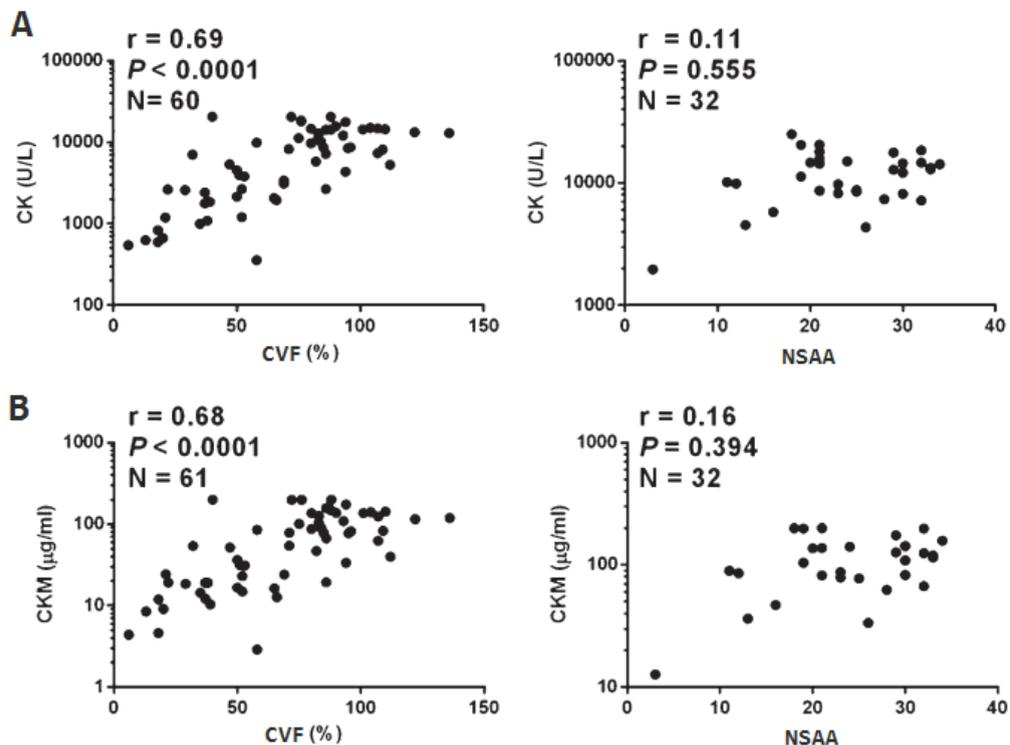
Fonte: Adaptado de Burch *et al.* (2015)

No gráfico nota-se que pacientes com DMD apresentaram a maior média de CK sérica total (7443 ± 6357 U/L), que condiz com o dano muscular grave e a progressão mais rápida da doença observada em pacientes com DMD. Seguido pelos pacientes LGMD2B (4.342 ± 3.518 U/L) e BMD (3.108 ± 4.007 U/L), enquanto o grupo de voluntários saudáveis apresentou uma atividade média de CK sérica de

109 ± 57,61 U/L. Da mesma forma, as concentrações séricas de CKM foram mais elevadas no grupo de pacientes com DMD, seguido por LGMD2B e BMD (BURCH *et al.*, 2015).

A CKM é um marcador potencialmente mais específico de lesão do músculo esquelético do que a CK sérica total, uma vez que a CK citosólica é um dímero composto de CKM e CKB, e o ensaio de CK sérico total mede a atividade enzimática de todas as isoenzimas de CK. Além disso, enquanto a atividade sérica de CK pode ser afetada por baixos níveis séricos de glutatona e interações com determinados medicamentos, um ensaio baseado em ELISA seria menos afetado por esses fatores (BURCH *et al.*, 2015).

Figura 11 - Correlações da concentração sérica de CK e CKM versus medidas clínicas (medição CVF e pontuação NSAA) em pacientes com DMD.

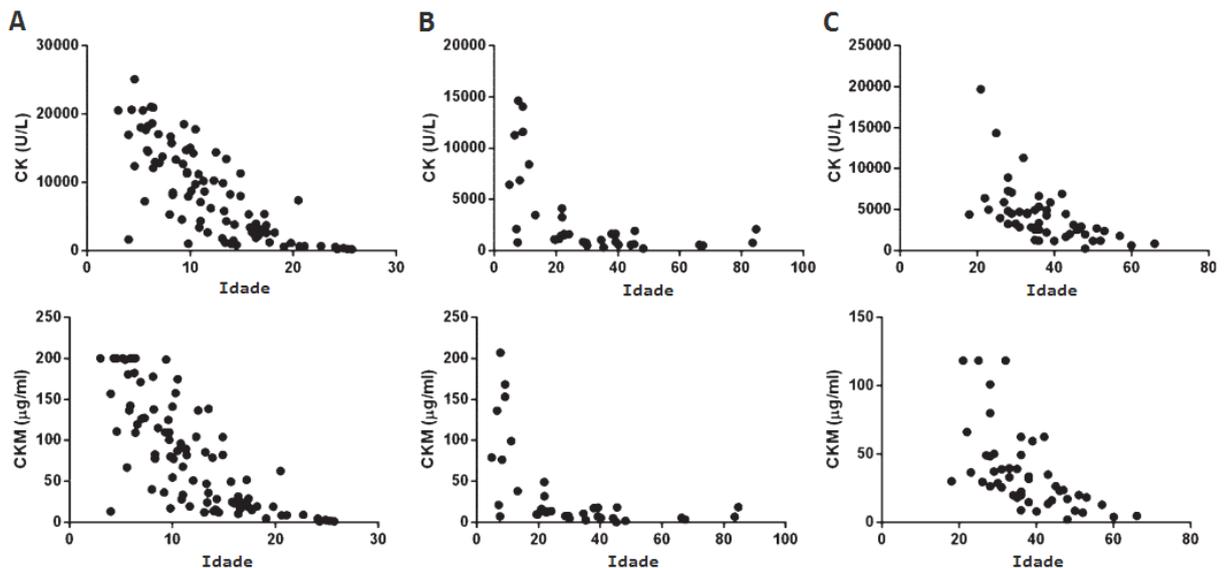


Fonte: Adaptado de Burch *et al.* (2015)

A CVF é uma medida clínica que avalia quantitativamente a fraqueza nos músculos respiratórios e é um biomarcador prognóstico na DMD. Burch *et al.* (2015) mostram que a CKM tem uma correlação positiva significativa com a CVF de pacientes com DMD e pode ser útil como um biomarcador não invasivo para o

monitoramento da fraqueza muscular respiratória. Porém, não mostrou utilidade na DMO, visto que o envolvimento dos músculos respiratórios é muito mais lento e variável na DMO do que na DMD. Como também, não mostrou utilidade nos pacientes LGMD2B, pois LGMD2B normalmente não afeta os músculos respiratórios. Já o escore NSAA é um teste clínico que mede a capacidade de pacientes com DMD de realizar uma série de testes de mobilidade de forma independente. Porém, não houve correlação significativa de CKM ou CK sérica total com o escore NSAA nos pacientes com DMD, mas isso permitiu apenas a análise de uma minoria (N= 32) de pacientes, tornando necessário estudos futuros com tamanho amostral maior (BURCH *et al.*, 2015).

Figura 12 - Dispersão da atividade de CK e concentrações sérica de CKM versus idade em pacientes com DMD, BMD e LGMD2B.



(A) DMD (N= 61), (B) BMD (N= 38) e (C) LGMD2B (N= 49).

Fonte: Adaptado de Burch *et al.* (2015)

Como observado na Figura 12, há um declínio consistente na atividade sérica de CK conforme os pacientes com distrofinopatia envelhecem. Os níveis séricos de CK atingem o pico na primeira infância para pacientes com DMD e DMB e então diminuem a uma taxa de aproximadamente 18% ao ano em pacientes com DMD e 6% ao ano na DMB (BURCH *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2017).

O aumento significativo nas concentrações séricas médias da CKM comparado aos pacientes com distrofia muscular aos controles saudáveis sugere que a CKM pode ter utilidade e fornecer uma boa faixa dinâmica para medir de forma não invasiva o resultado de uma intervenção terapêutica e a progressão da doença. Embora esta análise tenha revelado que a CKM ainda exibe algumas das desvantagens potenciais da atividade total de CK sérica, a CKM possui uma especificidade potencialmente aumentada para lesão do músculo esquelético e se correlaciona com pontos clínicos em pacientes com DMD e LGMD2B (BURCH *et al.*, 2015).

5.3 MIOPATIAS INFLAMATÓRIAS E A CREATINA QUINASE

5.3.1 Artigo 1

Em virtude das várias causas existentes do aumento sérico da CK, pacientes com concentrações elevadas dessa enzima são frequentemente encaminhados a reumatologistas para avaliação adicional, sendo as principais causas reumatológicas as miopatias inflamatórias idiopáticas (MIIs), um grupo de doenças raras, causadoras de fraqueza muscular, caracterizadas por inflamação anormal do músculo. A polimiosite (PM) e a dermatomiosite (DM) são os dois tipos principais de MII e acometem principalmente mulheres, sendo que a DM é mais frequente em jovens. Pacientes com DM ou PM geralmente apresentam um aumento nos valores de CK de 10 vezes e, ocasionalmente, até 50 vezes o limite superior dos valores normais, sendo a enzima muscular mais sensível na fase aguda da doença (IACCARINO *et al.*, 2014; LEVERENZ *et al.*, 2016). Porém, 5 a 10% dos pacientes com DM e PM podem apresentar uma CK normal, muitas vezes por conta da cronicidade da doença e os músculos já se encontrarem muito atrofiados e destruídos para uma liberação de altas quantidades de CK (LEVERENZ *et al.*, 2016; DALAKAS, 2020).

Leverenz e colaboradores (2016) estudaram um total de 192 pacientes que foram encaminhados à reumatologia de um centro médico, com CK superior a 1.000 U/L, a fim de definir melhor o diagnóstico diferencial e as características clínicas

desses pacientes e determinar se algum parâmetro clínico ou laboratorial poderia ser usado para distinguir pacientes com MII daqueles que apresentam outras condições. Desses pacientes, 105 (55%) foram diagnosticados com uma MII e observaram-se diversas diferenças significativas nos casos de MII e não-MII. Os pacientes com MII eram mais propensos a ser do sexo feminino (n= 71), apresentar doença pulmonar intersticial (n= 20), anticorpos anti-sintetase (n= 57) e fraqueza proximal simétrica (n= 76), por exemplo (LEVERENZ *et al.*, 2016).

Após a exclusão de outras etiologias, como infecciosas, metabólicas, tóxicas, distróficas, endocrinológicas e de miopatias mitocondriais e por corpúsculo de inclusão, os critérios de Bohan e Peter (1975), mostrados na Figura 13, ainda são úteis para a orientação classificatória e diagnóstica de DM/PM (BRASIL, 2016). Sendo assim, Leverenz e colaboradores (2016) observaram que 66 dos 105 pacientes atenderam aos critérios de classificação de Bohan e Peter para DM/PM (Figura 14). Os outros 39 pacientes foram diagnosticados com IIM por um reumatologista consultivo (Figura 15).

Figura 13 - Critérios de Bohan e Peter (1975) para o diagnóstico de DM e PM.

1. Fraqueza muscular proximal das cinturas pélvica e escapular

2. Evidência de mioosite à biópsia muscular:

Necrose de fibras musculares tipo I e tipo II; fagocitose, degeneração e regeneração das miofibras com variação no diâmetro das miofibras; células mononucleares endomisiais, perimisiais, perivasculares ou intersticiais.

3. Aumento dos níveis séricos de enzimas musculares (principalmente CK)

4. Tríade EMG de miopatia:

- a. Potenciais de unidades motoras polifásicas curtas, pequenas e de baixa amplitude;
- b. Potenciais de fibrilação, mesmo em repouso;
- c. Descargas repetitivas de formato bizarro e de alta frequência.

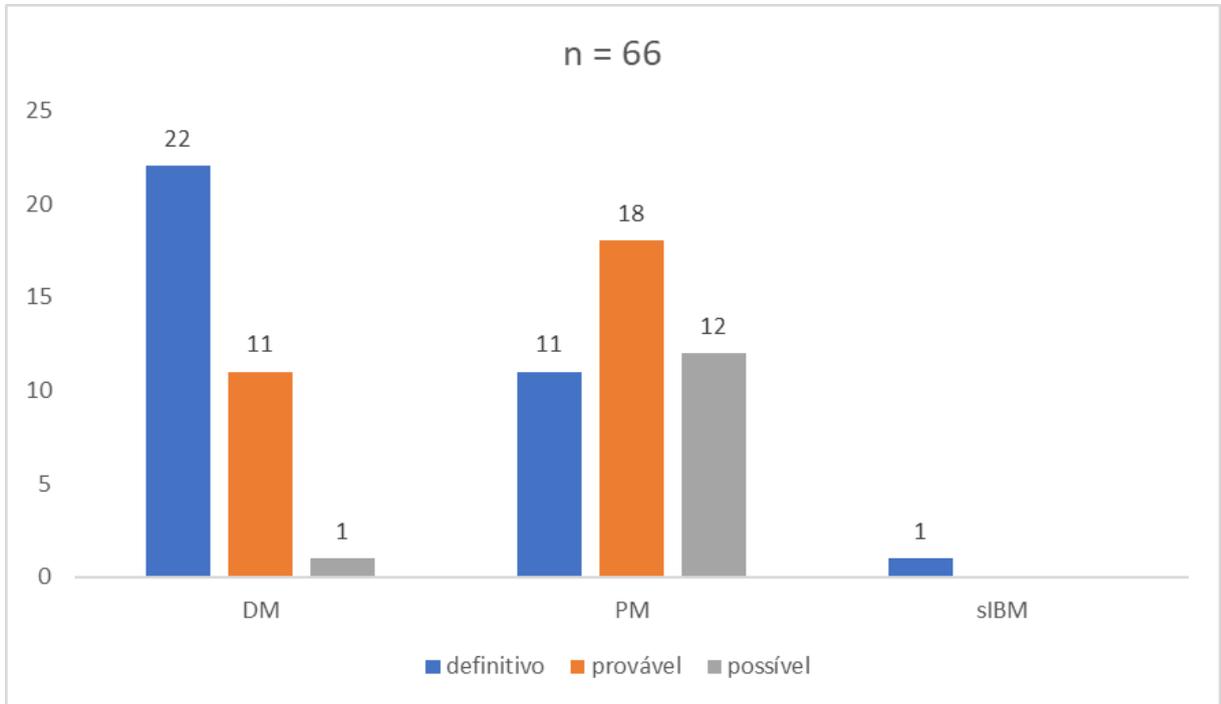
5. Lesões cutâneas características de dermatomiosite

PM Definido: todos os primeiros 4 elementos
PM provável: 3 dos primeiros 4 elementos
PM possível: 2 dos primeiros 4 elementos

DM definido: erupção cutânea mais 3 outros elementos
DM provável: erupção cutânea mais 2 outros elementos
DM possível: erupção cutânea mais 1 outro elemento

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

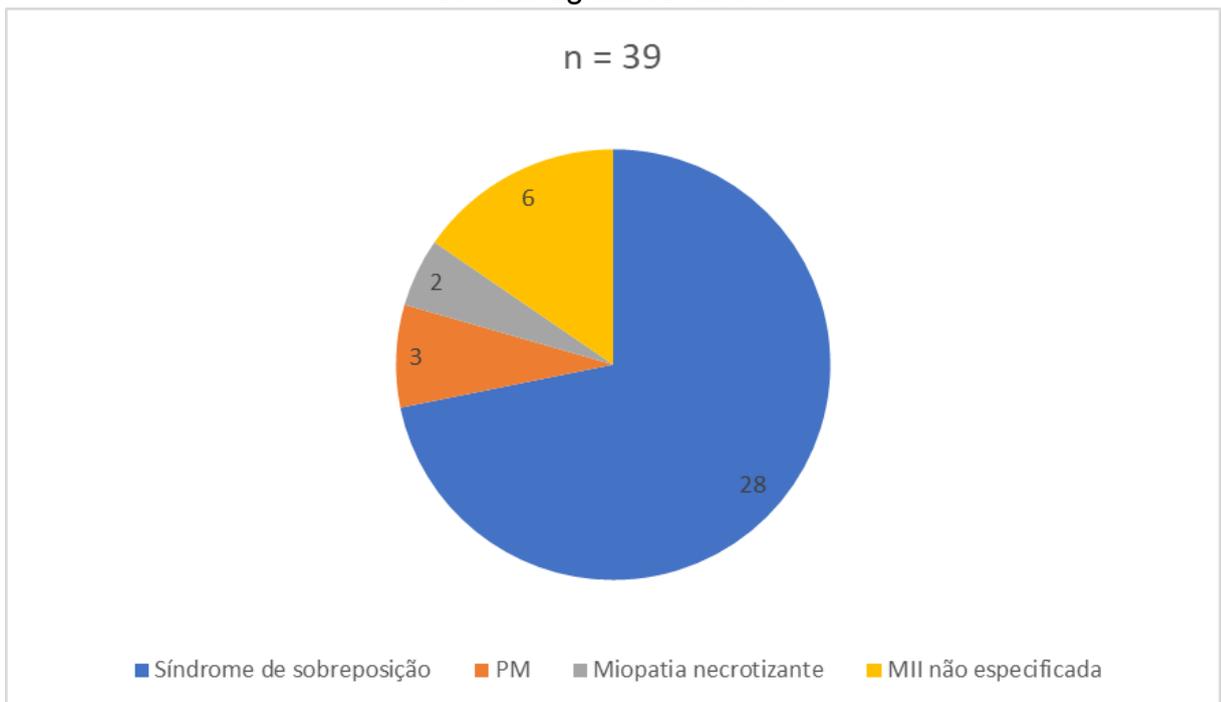
Figura 14 - Pacientes com CK superior a 1.000 U/L que atenderam aos critérios de classificação de Bohan e Peter ou Griggs para DM, PM ou sIBM.



Legenda: sIBM, miosite de corpos de inclusão; DM, dermatomiosite; PM, polimiosite.

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Figura 15 - Pacientes com CK superior a 1.000 U/L diagnosticados com IIM por um reumatologista consultivo.



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

No estudo observou-se que mais da metade dos pacientes encaminhados à reumatologia com CK maior que 1.000 UI/L foram diagnosticados com IIM, demonstrando a importância do diagnóstico e avaliação da CK para um possível tratamento imediato desse distúrbio.

A CK é a enzima muscular com mais sensibilidade diagnóstica, sendo capaz de anteceder a fraqueza muscular clínica em algumas semanas (BRASIL, 2016). O diagnóstico e tratamento tardio já demonstraram levar a piores resultados em alguns pacientes com MII. Além disso, ao avaliar pacientes com concentrações de CK severamente elevadas, os médicos devem estar cientes de que, na ausência de fraqueza muscular proximal simétrica, doença pulmonar intersticial ou características de uma sobreposição ou síndrome anti sintetase, é menos provável que a MII seja a causa da elevação da CK (LEVERENZ *et al.*, 2016).

5.4 INFLUÊNCIA DA RABDOMIÓLISE NOS VALORES DE CK

5.4.1 Artigo 1

A rabdomiólise é uma síndrome causada por destruição do músculo esquelético, com lise do miócito e extravasamento do conteúdo intracelular, como íons (potássio e fósforo, por exemplo), mioglobina, ácido úrico e enzimas, tal como a lactato desidrogenase (LDH), aldolase, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e a CK. Tardiamente, o paciente pode desenvolver síndrome compartimental e lesão renal aguda (LRA) devido a rabdomiólise. A rabdomiólise pode ser confirmada pelos níveis elevados de CK no plasma, a solicitação no tempo correto e a simples análise desse marcador bioquímico, constituem formas eficientes de reduzir a chance de progressão do quadro rabdomiolítico, principalmente para LRA (CHAVEZ *et al.*, 2016; PASTORE NETO *et al.*, 2018).

Chavez e colaboradores, em 2016, realizaram uma revisão sistemática da literatura a fim de revisar os conhecimentos da rabdomiólise e suas definições. De acordo com Chavez *et al.* (2016), a maioria dos estudos observados definem a rabdomiólise baseada num valor de CK cinco vezes acima do valor superior normal (>1000 U/L), como apresentado no Quadro 1 (CHAVEZ *et al.*, 2016).

Quadro 1 - Definição de RM segundo diversos autores.

(continua)

Artigo	Tipo de estudo	Tipo de pacientes	Definição de RM	Etiologia
Mannix <i>et al.</i> 2006	ER	Pacientes pediátricos no departamento de emergência	nível da CK >1000 U/L	Miosite viral, trauma, doença do tecido conjuntivo
Lagandre <i>et al.</i> 2006	EPO	49 pacientes em pós-operatório bariátrico	nível da CK >1000 U/L	ND
De Oliveira <i>et al.</i> 2009	EPO	22 pacientes em pós-operatório bariátrico	Aumento >5× maior que o nível normal da CK	ND
Linares <i>et al.</i> 2009	ER	Pacientes hospitalizados	nível da CK >5000 U/L	Drogas recreativas e álcool, trauma, compressão, choque e uso de estatina
Youssef <i>et al.</i> 2010	EPO	23 pacientes em pós-operatório bariátrico	nível da CK pós-operatório >1000 U/L	ND
Alpers <i>et al.</i> 2010	ER	Pacientes em treinamento militar	Dor muscular, fraqueza ou inchaço em <7 dias com CK >5× o LSR	Rabdomiólise de esforço
Bache <i>et al.</i> 2011	ER	76 pacientes queimados na UTI	RM de "início tardio": CK >1000 U/L, 1 semana ou mais após episódio de queimadura	ND
Oshima 2011	ER	Casos de RM relacionados a drogas	ND	Uso de drogas
Herraez Garcia <i>et al.</i> 2012	ER	Pacientes adultos hospitalizados	nível da CK 5× acima do LSR (975 U/L)	Trauma, sepse, imobilidade
El-Abdellati <i>et al.</i> 2013	ER	1769 pacientes da UTI	nível da CK >1000 U/L	Cirurgia prolongada, trauma, isquemia, infecções
Rodriguez <i>et al.</i> 2013	ER	Pacientes hospitalares de cuidados agudos	RM severa: >5000 U/L	Imobilização, abuso de drogas ilícitas, infecções, trauma
Chen <i>et al.</i> 2013	ER	Pacientes pediátricos no departamento de emergência	nível da CK >1000 U/L	Infecção, trauma, exercício

Quadro 1 - Definição de RM segundo diversos autores.

(conclusão)

Talving <i>et al.</i> 2013	ER	Pacientes pediátricos com trauma	ND	Trauma
Grunau <i>et al.</i> 2014	ER	Pacientes no departamento de emergência	nível da CK >1000 U/L	Uso de drogas ilícitas, infecções, trauma
van Staa <i>et al.</i> 2014	ER	641.703 usuários de estatina	nível da CK 10× maior que o LSR	Uso de estatinas
Pariser <i>et al.</i> 2015	ER	1.016.074 pacientes com cirurgia urológica de grande porte	ND	ND

Legenda: RM, rabdomiólise; ER, estudo retrospectivo; EPO, estudo prospectivo observacional; ND, não disponível.

Fonte: Adaptado de Chavez *et al.* (2016)

Chavez *et al.* (2016) abordam que a definição da gravidade da rabdomiólise varia entre os estudos, alguns definindo “rabdomiólise grave” com base em diferentes valores de corte de CK (> 5.000 U/L até > 15.000 U/L).

Os níveis séricos de CK aumentam gradualmente durante as primeiras 12 horas de rabdomiólise, atingem o pico em 3 a 5 dias e retornam aos valores basais durante os 6 a 10 dias seguintes. Com isso, médicos frequentemente usam níveis séricos de CK que excedem cinco vezes o LSR para diagnosticar rabdomiólise (CHAVEZ *et al.*, 2016).

5.4.2 Artigo 2

A rabdomiólise pode ser confirmada pelos níveis elevados de CK no plasma de cinco a dez vezes mais o LSR (<100U/L). Pastore Neto *et al.* (2018) realizaram um estudo do tipo longitudinal prospectivo a fim de estudar os fatores associados à maior variação da CK ao longo de uma internação hospitalar em pacientes vítimas de trauma, submetidos ao protocolo “Onda Vermelha”. O conhecimento destes fatores permitiria reduzir as chances de evolução à rabdomiólise; identificar precocemente complicações associadas à piora do quadro rabdomiolítico instalado, com aumento da CK durante a internação; e intervir precocemente nas complicações associadas à maior variação da CK e, conseqüentemente, na maior

lesão muscular. O protocolo “Onda vermelha” é caracterizado por um conjunto de ações táticas médicas e também administrativas cujo objetivo é realizar toracotomia e procedimentos cirúrgicos que promovam a cessação de quadros hemorrágicos graves de maneira eficiente e segura, no bloco cirúrgico (PASTORE NETO *et al.*, 2018).

Tal estudo foi realizado por amostras de 50 pacientes nos anos de 2011 a 2015. Dos 50 pacientes da amostra, os valores de CK na admissão e final estavam preenchidos somente nos prontuários de, respectivamente, 47 e 43 pacientes. Os 47 pacientes tinham média de idade de 39,1 anos (DP=16,8) e eram em sua maioria homens (83,0%; n=39) (PASTORE NETO *et al.*, 2018).

Pastore Neto *et al.* (2018), com base em seu estudo e estudos anteriores, sugere um limite inferior de CK de 1000 U/L para o diagnóstico da rabdomiólise, sendo 83% dos valores de admissão do estudo, acima desse limiar.

A LRA é considerada a complicação mais severa da rabdomiólise, estando presente em 13 a 50% dos casos, de acordo com a literatura, sendo provocada pelo depósito de mioglobina, que leva à vasoconstrição renal, formação de depósitos intratubulares e lesão direta aos túbulos renais (PASTORE NETO *et al.*, 2018).

No estudo realizado, Pastore Neto *et al.* (2018), observaram que os pacientes à admissão apresentavam-se, principalmente, com fratura ortopédica (71,8%) e lesão torácica (59%), tipicamente associadas ao trauma e, conseqüentemente, à lesão muscular. Enquanto que a LRA esteve presente em cerca de 31% dos pacientes. Na maioria dos casos, com o diagnóstico e intervenção precoce, a função renal é recuperada e a taxa de sobrevivência fica em torno de 78%, por isso a importância da análise da CK juntamente com a análise do quadro clínico.

No estudo de Pastore Neto *et al.* (2018), observa-se hemorragia digestiva, lesão renal aguda e síndrome compartimental como variáveis estatisticamente associadas à maior variação dos níveis de CK ao longo da internação, independente de outros fatores, demandando, portanto, maior atenção das equipes de emergência. Também observou-se no momento da admissão, uma maior relação da rabdomiólise com valores de CK acima de 1000 U/L associados com fratura ortopédica, seguida de lesão torácica, hemorragia digestiva, lesão renal aguda,

lesão hepática e lesão intestinal, e em pacientes submetidos à laparotomia, principalmente, e de toracotomia (PASTORE NETO *et al.*, 2018).

Com isso, reforça-se a necessidade da solicitação precoce da CK plasmática em vítimas de trauma, estabelecendo-se um limite inferior de CK de 1000 U/L para análise. Ainda, deve-se proceder à avaliação do quadro clínico do paciente e das complicações apresentadas, de modo a intervir precocemente em condições relacionadas ao agravamento da lesão muscular e, conseqüentemente, do quadro rabdomiolítico, como fratura ortopédica, hemorragia digestiva e lesão renal aguda (PASTORE NETO *et al.*, 2018).

5.4.3 Artigo 3

A rabdomiólise pode ser ocasionada por fatores traumáticos e não traumáticos, como drogas, toxinas e infecções, e os níveis de CK podem variar de 10.000 a 200.000 ou até mais, sendo que quanto maiores os níveis de CK, maior será o dano renal e as complicações associadas (LUCKOOR; SALEHI; KUNADU, 2017).

Luckoor, Salehi e Kunadu (2017) estudaram o caso de um paciente afro-americano, de 36 anos de idade, com rabdomiólise excepcionalmente maciça com níveis anormalmente altos de CK (701.400 U/L) causada por fatores etiológicos combinados (álcool, cocaína e infecção por legionella) e complicada com insuficiência renal aguda. O paciente só recebeu alta após cerca de um mês, quando estava clinicamente estável, com painel renal estável e níveis normais de CK (LUCKOOR; SALEHI; KUNADU, 2017).

O paciente, usuário ativo de álcool e cocaína, apresentou fraqueza generalizada e diarreia, e foi diagnosticado com pneumonia por legionella com sepse e insuficiência renal aguda com graves anormalidades eletrolíticas e distúrbios ácido-básicos devido a rabdomiólise maciça. A insuficiência renal aguda poderia ter sido facilmente atribuída a outros fatores, como sepse, desidratação grave, choque ou medicação, enquanto que a insuficiência renal aguda induzida por rabdomiólise poderia ter sido facilmente ignorada se os níveis de CK não fossem verificados (LUCKOOR; SALEHI; KUNADU, 2017).

Luckoor, Salehi e Kunadu (2017) ressaltam que, na presença desses fatores de risco e, em contextos clínicos apropriados, os níveis de CK devem ser verificados precocemente para detectar rabdomiólise. A rabdomiólise causada por múltiplos fatores etiológicos pode ser maciça e está associada a níveis excepcionalmente altos de CK. Por sua vez, níveis mais altos de CK associam-se com maior sobrecarga dos rins, anormalidades eletrolíticas graves, distúrbios ácido-básicos e insuficiência renal aguda, resultando em morbidade significativa. O prévio reconhecimento dessa condição é primordial na prevenção e no manejo de condições que arriscam a vida de um paciente (LUCKOOR; SALEHI; KUNADU, 2017).

5.4.4 Artigo 4

A rabdomiólise de esforço (RE) é causada pela lesão muscular proveniente do exercício físico, principalmente exercícios exacerbados. Lippi, Schena e Ceriotti (2018) ressaltam que embora a ressonância magnética seja considerada a técnica padrão-ouro de imagem para avaliação das lesões musculares, e a ultrassonografia uma ferramenta complementar, as desvantagens de ambas as técnicas instiga um interesse na complementação com testes laboratoriais potencialmente úteis na orientação do raciocínio diagnóstico e na tomada de decisão clínica. O Quadro 2 resume os possíveis biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento da lesão muscular, incluindo a CK (LIPPI; SCHENA; CERIOTTI, 2018).

Quadro 2 - Potenciais biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento de lesão muscular.

(continua)

Biomarcador	Performance diagnóstica	Performance prognóstica	Custo	Disponibilidade	Rendimento	Estandarização
CK	Alta	Alta	Baixo	Alta	Alto	Alto
Myo	Modesta	Alta	Modesto	Alta	Alto	Modesto
CK-MB	Muito modesta	Muito modesta	Modesto	Alta	Alto	Modesto
LDH	Modesta	Modesta	Baixo	Alta	Alto	Alto

Quadro 2 - Potenciais biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento de lesão muscular.

(conclusão)

AST	Muito modesta	Baixa	Baixo	Alta	Alto	Alto
H-FABP	Modesta	Baixa	Alto	Baixa	Modesto	Baixo
CA III	Modesta	Modesta	Alto	Baixa	Baixo	Baixo
Ald	Modesta	Modesta	Baixo	Modesto/Baixa	Alto	Baixo

Legenda: CK, Creatina Quinase; Myo, Mioglobina; CK-MB, Isoenzima MB Creatina quinase; LDH, Lactato desidrogenase; AST, Aspartato aminotransferase; H-FABP, Proteína de ligação de ácidos graxos do tipo cardíaco; CA III, Anidrase carbônica III; Ald, Aldolase.

Fonte: Adaptado de Lippi, Schena e Ceriotti (2018)

A CK pode aumentar de forma significativa após exercício muscular pesado associado a RE, seu valor é capaz de atingir 270 vezes o LSR e sua cinética se demonstrou bastante semelhante à observada nos exercícios físicos de intensidade baixa a moderada (LIPPI; SCHENA; CERIOTTI, 2018).

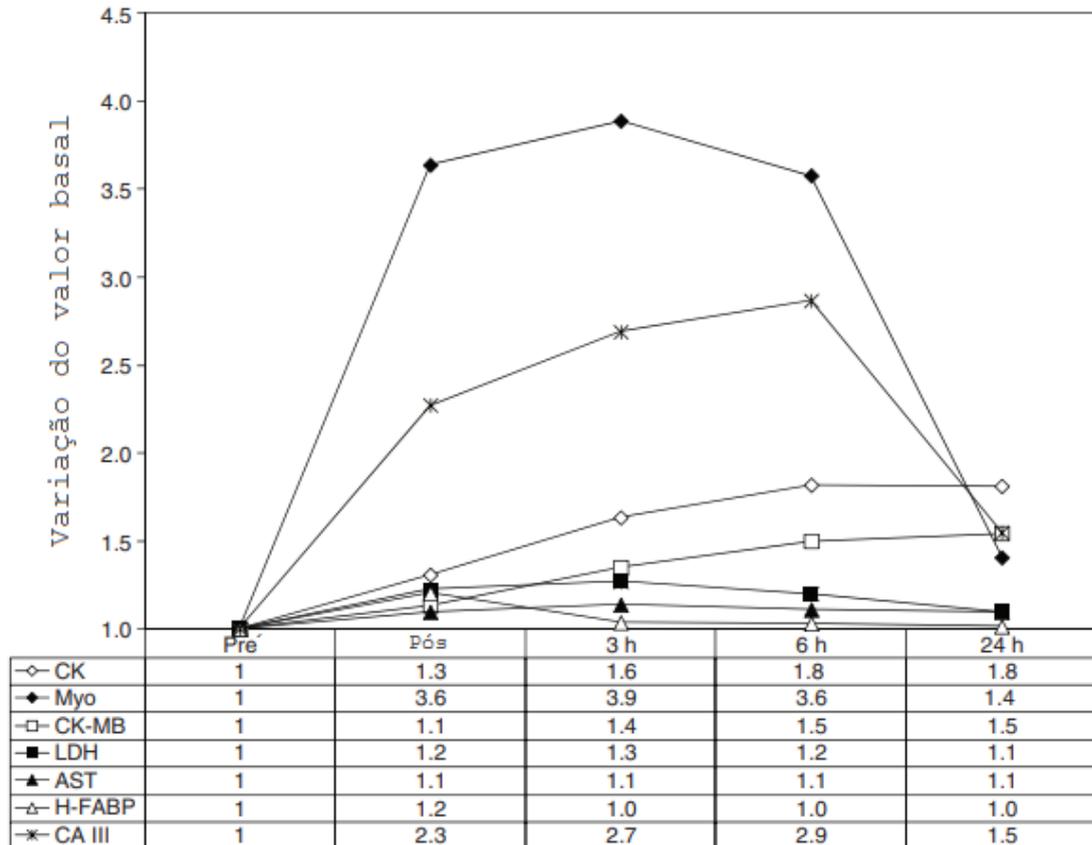
Tabela 10 - Cinética de biomarcadores de lesão muscular após exercício muscular pesado (exercício de levantamento de peso pesado ou exercício excêntrico pesado).

Biomarcador	Tempo para aumentar acima do LSR	Pico	Valores mais altos	Retorno ao valor basal
CK	1-3h	2-4 dias	>200 LSR	7-10 dias
Myo	~1h	1-3 dias	>50 - 100 LSR	2-4 dias
LDH	1-2 dias	2-4 dias	>20 LSR	6-10 dias
AST	1-2 dias	2-4 dias	>10 LSR	6-10 dias
H-FABP	~1h	2-6h	>14 LSR	24h

Legenda: CK, Creatina Quinase; Myo, Mioglobina; LDH, Lactato desidrogenase; AST, Aspartato aminotransferase; H-FABP, Proteína de ligação de ácidos graxos do tipo cardíaco; LSR, Limite superior de referência.

Fonte: Adaptado de Lippi, Schena e Ceriotti (2018)

Figura 16 - Cinética dos biomarcadores de lesão muscular após exercício físico de intensidade moderada (meia maratona).



Legenda: CK, creatina quinase; Mio, mioglobina; CK-MB, isoenzima creatina quinase MB; LDH, lactato desidrogenase; AST, aspartato aminotransferase; H-FABP, proteína de ligação a ácidos graxos do tipo coração; CA III, anidrase carbônica III.

Fonte: Adaptado de Lippi, Schena e Ceriotti (2018)

A CK permanece sendo o teste mais válido em todo o espectro clínico de lesões musculares, pois sua medição pode ser útil na triagem de pacientes com sinais e sintomas sugestivos. A CK retrata substancialmente a quantidade de músculo lesado e sua cinética tem se mostrado adequada, combinada com clínicas e resultados de exames de imagem, para o planejamento de retorno ao exercício, monitoramento de tratamentos preventivos para lesões musculares ou para o diagnóstico precoce de lesão muscular induzida por estatina ou rabdomiólise. O teste de CK possui um custo relativamente baixo e ampla disponibilidade, estando disponível também na forma de teste *point-of-care* (POC) (LIPPI; SCHENA; CERIOTTI, 2018).

6 CONCLUSÃO

Dado o exposto, foi possível verificar a relevância da creatina quinase em diferentes aspectos clínicos, bem como relacionados ao esporte.

A CK, que pode ser medida de forma fácil, rápida e barata, é considerada o melhor marcador indireto de lesão muscular, útil na área esportiva para o monitoramento da extensão do dano causado na musculatura esquelética, principalmente pelos movimentos excêntricos executados. A partir do teste de CK é possível o remanejamento de atletas e planejamento de treinos específicos de acordo com a necessidade de cada profissional.

Os valores de CK também são alterados em indivíduos que apresentam algum tipo de miopatia, seja inflamatória, como polimiosite e dermatomiosite, ou de origem genética, como as distrofias musculares. Tais valores são fundamentais no monitoramento e diagnóstico precoce, que podem resultar na melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos.

A obtenção de um teste de CK na atenção primária para a triagem de distrofias musculares após a presença dos sintomas é imprescindível, visto que a maior causa de atraso no diagnóstico desses pacientes é devido a não realização do teste. Ainda, a CK pode ser promissora no acompanhamento de pacientes com distrofias musculares, através do monitoramento da função muscular respiratória residual, principalmente na Distrofia Muscular de Duchenne.

A CK é considerada a enzima muscular com maior sensibilidade diagnóstica nas miopatias inflamatórias em fase aguda. Embora seja conhecida a importância da CK para o diagnóstico e monitoramento das miopatias inflamatórias, atualmente há uma escassez de artigos científicos, nas bases de dados verificadas, que contenham artigos relevantes que abordam a importância da enzima para essas doenças.

Pacientes com rabdomiólise podem exceder 200 vezes o limite superior de referência da CK devido a destruição muscular severa. A solicitação no momento adequado e a análise desse marcador bioquímico são formas eficientes de diminuir a chance de progressão do quadro rabdomiolítico, principalmente para a lesão renal aguda.

REFERÊNCIAS

AUJLA, Ravinder; PATEL, Roshan. Creatine phosphokinase. In: **StatPearls [Internet]**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.

BEZERRA, Jader D. A. *et al.* Respostas de indicadores fisiológicos a um jogo de futebol. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 22, n. 3, p. 200-205, 2016.

BOHAN, Anthony; PETER, James B. Polymyositis and Dermatomyositis. **New England Journal Of Medicine**, v. 292, n. 7, p. 344-347, 1975.

BOHAN, Anthony; PETER, James B. Polymyositis and Dermatomyositis. **New England Journal Of Medicine**, v. 292, n. 8, p. 403-407, 1975.

BRANCACCIO, Paola; MAFFULLI, Nicola; LIMONGELLI, Francesco M. Creatine kinase monitoring in sport medicine. **British Medical Bulletin**, v. 81-82, n. 1, p. 209-230, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n.º 1.692 de 22 de novembro de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dermatomiosite e Polimiosite. **Diário Oficial da União**, n. 226, Brasília-DF, 25 de nov. p. 39, 2016.

BURCH, Peter M. *et al.* Muscle-derived proteins as serum biomarkers for monitoring disease progression in three forms of muscular dystrophy. **Journal of neuromuscular diseases**, v. 2, n. 3, p. 241-255, 2015.

BURTIS, Carl A.; BRUNS, David E. **Tietz. Fundamentos de Química Clínica e Diagnóstico Molecular**. Tradução: Francisco Sandro Menezes Rodrigues. Rio de Janeiro: Elsevier Health Sciences, 2016.

CABANISS, C. Daniel. Creatine kinase. In: WALKER, H.; HALL, W; HURST J. **Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations**. 3. ed. Boston: Butterworths, 1990.

CHAVEZ, Luis O. *et al.* Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. **Critical care**, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2016.

DALAKAS, Marinos C. Inflammatory myopathies: update on diagnosis, pathogenesis and therapies, and COVID-19-related implications. **Acta Myologica**, v. 39, n.4, p. 289-301, 2020.

DIMACHKIE, Mazen M.; BAROHN, Richard J.; AMATO, Anthony A. Idiopathic Inflammatory Myopathies. **Neurologic Clinics**, v. 32, n. 3, p. 595-628, 2014.

FOSCHINI, Denis; PRESTES, Jonato; CHARRO, Mário A. Relação entre exercício físico, dano muscular e dor muscular de início tardio. **Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano**, v. 9, n.1, p.101-106, 2007.

GARCÍA-ROMERO-PÉREZ, Álvaro *et al.* Muscle damage biomarkers in congestion weeks in English premier league soccer players: A prospective study for two consecutive seasons. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, v. 18, n. 15, p. 7960, 2021.

HORTOBÁGYI, Tibor; DENAHAN, Toni. Variability in creatine kinase: methodological, exercise and clinically related factors. **International Journal Of Sports Medicine**, v.10, n.22, p.69-80, 1989.

HUGHES, Jonathan D. *et al.* The impact of soccer match play on the muscle damage response in youth female athletes. **International Journal of Sports Medicine**, v. 39, n. 05, p. 343-348, 2018.

IACCARINO, Luca *et al.* Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation. **Autoimmunity Highlights**, v. 5, p. 87-94, 2014.

KIM, Eun Y. *et al.* Correlation of serum creatine kinase level with pulmonary function in duchenne muscular dystrophy. **Annals Of Rehabilitation Medicine**, v. 41, n. 2, p. 306-312, 2017.

KIM, Jooyoung; LEE, Joohyung. The relationship of creatine kinase variability with body composition and muscle damage markers following eccentric muscle contractions. **Journal Of Exercise Nutrition And Biochemistry**, v. 19, n. 2, p. 123-129, 2015.

KOCH, Alexander J.; PEREIRA, Rafael; MACHADO, Marco. The creatine kinase response to resistance exercise. **Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions**, v.14, n.1, p. 68-77, 2014.

LEVERENZ, David *et al.* Causes of creatine kinase levels greater than 1000 IU/L in patients referred to rheumatology. **Clinical rheumatology**, v. 35, p. 1541-1547, 2016.

LIPPI, Giuseppe; SCHENA, Federico; CERIOTTI, Ferruccio. Diagnostic biomarkers of muscle injury and exertional rhabdomyolysis. **Clinical Chemistry And Laboratory Medicine**, v. 57, n. 2, p. 175-182, 2018.

LUCKOOR, Pavan; SALEHI, Mashal; KUNADU, Afua. Exceptionally high creatine kinase (CK) levels in multicausal and complicated rhabdomyolysis: a case report. **American Journal Of Case Reports**, v. 18, p. 746-749, 2017.

MARA, Lourenço S. D. *et al.* Dano muscular e perfil imunológico no triatlo ironman Brasil. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 19, n. 4, p. 236-240, 2013.

OSORIO, A. Nascimento. *et al.* Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. **Neurología**, v. 34, n. 7, p. 469-481, 2019.

PASTORE NETO, Mario *et al.* Factors associated with changes in creatine phosphokinase (CPK) in trauma patients submitted to the "Red Wave", with evolution to rhabdomyolysis. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 45, n. 2, p. 1-9, 2018.

SCHMIDT, Jens. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. **Journal Of Neuromuscular Diseases**, v. 5, n. 2, p. 109-129, 2018.

SOUGLIS, Athanasios *et al.* Time course of oxidative stress, inflammation, and muscle damage markers for 5 days after a soccer match: effects of sex and playing position. **Journal of Strength And Conditioning Research**, v. 32, n. 7, p. 2045-2054, 2018.

SILVERTHORN, Dee U. **Fisiologia humana: Uma abordagem integrada**. Tradução: Luciano Stürmer de Fraga. 7 ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. cap 12, p. 281.

VAN RUITEN, Henriette. J. A. *et al.* Improving recognition of Duchenne muscular dystrophy: a retrospective case note review. **Archives Of Disease In Childhood**, v. 99, n. 12, p. 1074-1077, 2014.

YANG, Shu-Han; CHANG, Christopher; LIAN Zhe-Xiong. Polymyositis and dermatomyositis – challenges in diagnosis and management. **Journal Of Translational Autoimmunity**, v. 2, p. 100018, 2019.