

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

**ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS NOS GENES QUE CODIFICAM O
COLÁGENO TIPO I E A RUPTURA DO LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR
ESTUDO DE CASO CONTROLE**

Luiz Fernando Alves Pereira

Rio de Janeiro
2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INTO/BIBLIOTECA SÉRGIO EDUARDO VIANNA

P436a Pereira, Luiz Fernando Alves.

Associação entre polimorfismos nos genes que codificam o colágeno tipo i e a ruptura do ligamento cruzado anterior / Luiz Fernando Alves Pereira. — 2019.
94f.

Orientadores: Jamila Alessandra Perini Machado e Victor Rodrigues Amaral Cossich.

Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) — Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Rio de Janeiro, 2019.

1. : Ligamento Cruzado Anterior. 2. Polimorfismos Genéticos. 3. Colágeno. 4. Ortopedia. I. Machado, Jamila Alessandra Perini; Cossich, Victor Rodrigues Amaral, orient. II. Título.

NLM WE 870

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS NOS GENES QUE CODIFICAM O
COLÁGENO TIPO I E A RUPTURA DO LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR

Luiz Fernando Alves Pereira

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador (es): Prof. Dra. Jamila Alessandra Perini Machado
Prof. Ms. Victor Rodrigues Amaral Cossich

Rio de Janeiro
Dezembro
2019

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

ASSOCIAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS NOS GENES QUE CODIFICAM O
COLÁGENO TIPO I E A RUPTURA DO LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR

Luiz Fernando Alves Pereira

Banca examinadora:

Dr. João Antonio Matheus Guimarães - CASM (interno)
Dr. Dângelo José de Andrade Alexandre - INTO (externo)
Dr. Hayra de Andrade Vieira-Monteiro - INCA (externo)

Dra. Veronica Aran Ponte - CASM – CASM (revisora / interno)
Dra. Anneliese Fortuna de Azevedo Freire da Costa – CASM (suplente / interno)

Rio de Janeiro
Dezembro
2019

AGRADECIMENTOS

A professora Jamila pela orientação, ensinamentos e soluções em tornar realidade esse projeto. Muito Obrigado! Ao professor Victor, por abrir as portas do laboratório de biomecânica e me proporcionar um enorme aprendizado. A Leda Valente pelo privilégio de ter sido escolhido seu filho. A minha irmã Lucia pela nossa grande amizade e carinho que nutrimos e aos meus sobrinhos Daniel e Luiza por fazerem parte disso. Ao médico João Curvo por ser o ponto de partida para a minha vida profissional. Ao irmão/coach Walter por desde cedo trazer o esporte para tão perto. A minha esposa Bianca por todo apoio, ajuda e parceria nos momentos mais difíceis. E as minhas filhas Maria Beatriz e Fernanda, meus grandes amores e o maior presente que a vida me proporcionou.

RESUMO

PEREIRA, Luiz. Associação entre polimorfismos nos genes que codificam o colágeno tipo I e a ruptura do ligamento cruzado anterior. **Rio de Janeiro, 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) - Instituto Nacional de ATraumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Ministério da Saúde, 2019.**

O ligamento cruzado anterior (LCA) é um dos componentes passivos mais importantes para a restrição de movimento na articulação do joelho. A ruptura do LCA é uma das lesões ligamentares do joelho mais comuns, com alta incidência entre os atletas, tornando-se um problema frequente na medicina esportiva, por apresentar um alto custo de tratamento, já que no âmbito ortopédico usualmente é realizada a reconstrução do LCA por procedimento cirúrgico. A combinação de fatores intrínsecos e extrínsecos está associada à suscetibilidade da lesão do LCA, dentre eles os fatores genéticos. Os ligamentos e tendões são constituídos em até 80% por colágeno e os genes que codificam o colágeno são polimórficos. Recentemente, estudos observaram a associação de polimorfismos genéticos com a suscetibilidade de ruptura do LCA. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a influência de polimorfismos nos genes que codificam o colágeno tipo I com a ruptura do LCA. Foi realizado um estudo analítico observacional do tipo caso controle, envolvendo 146 atletas com ruptura do LCA e 192 controles. Os polimorfismos dos genes *COL1A1* (rs1107946) e *COL1A2* (rs412777, rs42524, rs2621215) foram identificados pela técnica de reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR) utilizando o sistema *rhAmp*. As razões de chance (OR) com seus intervalos de confiança de 95% (IC) foram calculadas usando um modelo de regressão logística multivariada. A idade, o esporte praticado, o nível competitivo, a realização de acompanhamento nutricional, a presença de dor após o treinamento, o local de treinamento e o tempo de prática esportiva foram significativamente diferentes entre os casos e controles, sendo utilizados no modelo de regressão logística final para análise da associação genética. A frequência dos alelos variantes dos polimorfismos dos genes *COL1A1* e *COL1A2* foi, respectivamente, nos casos e controles: rs1107946 = 22% e 25%; rs412777 = 32% e 36%; rs42524 = 23% e 18%; rs2621215 = 27% e 21%. Foi observado um risco aumentado para ruptura do LCA sem contato na presença dos genótipos variantes dos polimorfismos *COL1A2* rs42524 (OR = 4,9 IC 95% = 1,02-23,9) e rs2621215 (OR = 4,1 IC 95% = 1,2-13,4). Os polimorfismos *COL1A1* rs1107946 e *COL1A2* rs412777 não foram associados com a ruptura do LCA. Os atletas são um grupo de risco para lesão do LCA e polimorfismos no gene *COL1A2*, que codifica o colágeno tipo I α 2, foram associados com o risco aumentado (aproximadamente 4 vezes) para ruptura do LCA sem contato, reforçando a predisposição genética na etiologia da lesão. Medidas de prevenção e treinamento individualizado podem ser aplicadas a indivíduos com uma composição genética específica, com o intuito de prevenir lesões do LCA e reduzir, consequentemente, o custo de tratamento e afastamento dos atletas das atividades.

Palavras-chave: Lesões do ligamento cruzado anterior; polimorfismos genéticos; colágeno tipo I.

ABSTRACT

PEREIRA, Luiz. Relationship between polymorphisms of type I collagen gene and anterior cruciate ligament rupture. **Rio de Janeiro, 2019. Master Thesis. (Master's Degree in Applied Sciences to the Musculoskeletal System) – National Institute of Traumatology and Orthopedics Jamil Haddad, Ministry of Health, 2019.**

The anterior cruciate ligament (ACL) is one of the most important passive structures for the knee joint motion restriction. Representing a great incidence in athletes, the ACL tear is one of the most common knee ligament injuries and it has become a frequent issue in sports medicine due to its high treatment cost as, in the orthopedic field, ACL reconstruction is commonly accomplished through surgical procedure. Furthermore, it reflects a significant social and economic impact owing to the long recovery time for returning to the sports practice. The combination of intrinsic and extrinsic factors is associated with the ACL injury susceptibility, such as genetic factors. Ligaments and tendons are comprised of up to 80% of collagen and codifying collagen genes are polymorphic. Recently, studies observed the relationship between genetic polymorphisms with the ACL tear susceptibility. Thus, the purpose of the present study was to evaluate the influence of polymorphisms in collagen type I codifying genes in the ACL rupture. A case control type observational analytic study was conducted with 146 athletes who suffered an ACL rupture and 192 control individuals. *COL1A1* (rs1107946) and *COL1A2* (rs412777, rs42524, rs2621215) gene polymorphisms were identified through polymerase chain reaction technique in real time (PCR) by means of the rhAmp system. The odds ratio (OR) and respective 95% confidence intervals (CI) were calculated through a multivariate logistic regression. Age, practiced sport, competitive level, nutritional follow-up accomplishment, reported pain after training, training facility and time sports practice were significant different between cases and controls, and considered in the final logistic regression model for genetic association analysis. The variant allele frequency of the *COL1A1* and *COL1A2* gene polymorphisms was respectively, for cases and controls: rs1107946 = 22% and 25%; rs412777 = 32% and 36%; rs42524 = 23% and 18%; rs2621215 = 27% and 21%. A greater ACL rupture risk was observed without contact in the presence of the variant genotypes from polymorphisms *COL1A2* rs42524 (OR = 4,9 IC 95% = 1,02-23,9) and rs2621215 (OR = 4,1 IC 95% = 1,2-13,4). *COL1A1* rs1107946 and *COL1A2* rs412777 polymorphisms were not associated with the ACL rupture. Athletes are a risk group for ACL tear and *COL1A2* gene polymorphisms, which codifies the type I α 2 collagen, were associated with the higher risk (4 times roughly) to ACL tear without contact, reinforcing the genetic predisposition in the injury etiology. Preventive measures and individualized training may be applied in individuals with specific genetic composition, aiming at ACL injury prevention and reducing, consequently, the treatment cost and athletes leave of absence.

Keywords: Anterior cruciate ligament; genetic polymorphisms; collagen.

SUMÁRIO

RESUMO	V
ABSTRACT	VI
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	IX
LISTA DE FIGURAS.....	X
LISTA DE QUADROS E TABELAS	XI
1 INTRODUÇÃO.....	13
1.1 Anatomia óssea e ligamentar do complexo articular do joelho	13
1.2 Anatomia muscular do complexo articular do joelho	16
1.2.1 Quadríceps.....	16
1.2.2 Isquiotibiais	19
1.3 Estruturas não-contráteis do complexo articular do joelho.....	20
1.4 Ligamento cruzado anterior	27
1.4.1 Características anatômicas e mecânicas do ligamento cruzado anterior	27
1.4.2 Mecanismos de lesão do ligamento cruzado anterior	28
1.4.3 Epidemiologia da ruptura do ligamento cruzado anterior	31
1.5 Genes que codificam o colágeno tipo I: COL1A1 e COL1A2.....	32
1.5.1 Polimorfismos genéticos.....	33
2 JUSTIFICATIVA	37
3 OBJETIVOS	38
3.1 Objetivo Geral.....	38
3.2 Objetivos Específicos	38
4 METODOLOGIA.....	39
4.1 Desenho e população do estudo.....	39
4.2 Coleta de dados e material biológico.....	40
4.3 Extração de DNA e análise dos polimorfismos	40
4.4 Análise estatística	43

5	RESULTADOS	45
5.1	Participantes do estudo	45
5.2	Dados epidemiológicos e clínicos	45
5.3	Análise genética	55
6	DISCUSSÃO	63
7	CONCLUSÃO	68
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
	ANEXO A. PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	84
	ANEXO B. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	89
	ANEXO C. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	91

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BF	Músculo bíceps femoral
COL1A1	Colágeno do tipo I alfa 1 (gene)
COL1A2	Colágeno do tipo I cadeia alfa 2 (gene)
DP	Desvio padrão
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jammil Hadad
KDR	Domínio de inserção da quinase (receptor)
kg	Quilograma
LCA	Ligamento cruzado anterior
LCP	Ligamento cruzado posterior
ml	Mililitro
OR	<i>Odds ratio</i> - razões de chance
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RF	Músculo reto femoral
rpm	Rotações por minuto
SM	Músculo semimembranoso
ST	Músculo semitendinoso
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VI	Músculo vasto intermédio
VL	Músculo vasto lateral
VLO	Músculo vasto lateral oblíquo
VM	Músculo vasto medial
VMO	Músculo vasto medial oblíquo
μl	Microlitros

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagem demonstrando a localização da estruturas do joelho.	14
Figura 2. Demonstração dos ângulos do valgo fisiológico do joelho.....	16
Figura 3. Anatomia do quadríceps.	18
Figura 4. Representação dos músculos isquiotibiais.	19
Figura 5. Arquitetura do tendão.	24
Figura 6. Arquitetura do ligamento cruzado anterior.	27
Figura 7. Sítios de inserção do ligamento cruzado anterior	28
Figura 8. Mecanismo de lesão de ruptura do LCA.....	31
Figura 9. Fluxograma dos participantes incluídos no estudo.	45
Figura 10. Distribuição da frequência dos alelos dos polimorfismos investigados dos genes COL1A1 e COL1A2 no grupo controle e nos casos de LCA total (A) e LCA sem contato (B).....	57
Figura 11. Distribuição da frequência dos genótipos dos polimorfismos dos genes COL1A1 e COL1A2 nos atletas controle e nos casos de LCA total (A) e LCA sem contato (B).....	58

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1. Iniciadores utilizados nos ensaios de fluorescência para identificação dos polimorfismos por PCR em tempo real utilizando o sistema rhAmp.	42
Tabela 2. Análise de associação dos dados epidemiológicos dos 338 atletas incluídos no estudo.	47
Tabela 3. Análise de associação dos dados epidemiológicos considerando apenas os casos de LCA sem contato.	48
Tabela 4. Análise de associação dos dados antropométricos dos atletas incluídos no estudo.	49
Tabela 5. Análise de associação dos dados antropométricos dos casos de LCA sem contato.	49
Tabela 6. Análise de associação dos dados clínicos dos 338 atletas incluídos no estudo.	50
Tabela 7. Análise de associação dos dados clínicos considerando apenas os casos de LCA sem contato.	51
Tabela 8. Análise de associação das características esportivas dos atletas.	52
Tabela 9. Análise de associação das características esportivas dos atletas considerando apenas os casos de LCA sem contato.	53
Tabela 10. Análise de associação das características de treinamento dos atletas.	54
Tabela 11. Análise de associação das características de treinamento dos atletas considerando apenas os casos de LCA sem contato.	55
Tabela 12. Análise de associação do polimorfismo do gene COL1A1 com a ruptura do LCA.	59
Tabela 13. Análise de associação do polimorfismo rs412777 do gene COL1A2 com a ruptura do LCA.	60
Tabela 14. Análise de associação do polimorfismo rs42524 do gene COL1A2 com a ruptura do LCA.	61
Tabela 15. Análise de associação do polimorfismo rs2621215 do gene COL1A2 com a ruptura do LCA.	62

1 INTRODUÇÃO

1.1 Anatomia óssea e ligamentar do complexo articular do joelho

O joelho é uma articulação intermediária do membro inferior, sendo a sua principal movimentação a flexão e extensão (ANDRIACCHI *et al.*, 1986; DIENST *et al.*, 2002, MARKATOS *et al.*, 2013). Entretanto, devido a geometria de suas superfícies articulares o joelho é classificado como uma articulação condilar, o que lhe permite, quando em posições de flexão, certos graus de rotação interna e externa (ANDRIACCHI *et al.*, 1986; DIENST *et al.*, 2002, MARKATOS *et al.*, 2013).

O joelho na maior parte do tempo, trabalha sob força de compressão devido a ação da gravidade (KAPANDJI, 2012). No momento da extensão total (0° - posição inicial cinesiológica), a articulação se comporta como uma estrutura de grande estabilidade, entretanto, durante a flexão demonstra uma boa mobilidade e capacidade de se adequar as irregularidades do solo (KAPANDJI, 2012; DIENST *et al.*, 2002, MARKATOS *et al.*, 2013). A existência desta aparente contradição na mecânica do joelho só é possível graças a estruturas sofisticadas que atuam na estabilidade ou mobilidade necessária (KAPANDJI, 2012).

O complexo articular do joelho é composto pela extremidade distal do fêmur, pela extremidade proximal da tíbia e pela patela (DIENST *et al.*, 2002, MARKATOS *et al.*, 2013). O joelho possui estruturas denominadas restritores passivo. Os restritores passivos são compostos por ligamentos, meniscos e forma geométrica articular. Os ligamentos são responsáveis por manter a linearidade e direção dos movimentos, que por sua vez são auxiliados pelos meniscos medial e lateral. Os meniscos possuem como principais características o aumento da congruência articular entre fêmur e tíbia, ajudando a amortecer os impactos mecânicos sobre as cartilagens e maior estabilidade pelo aumento da área de

contato (**Figura 1**). O complexo articular do joelho está imerso em líquido sinovial, que está contido dentro da membrana sinovial tornando assim a definição de articulação do tipo sinovial (DIENST *et al.*, 2002, MARKATOS *et al.*, 2013).

A extremidade distal do fêmur compõe o joelho fundamentalmente com os acidentes ósseos denominados côndilos femorais (FLANDRY & HOMMEL, 2011). Por sua vez, as superfícies articulares dos côndilos femorais se articulam com as superfícies articulares dos platôs tibiais, mais especificamente nos platôs tibiais. Os platôs tibiais são separados medialmente por um acidente ósseo denominado eminência intercondilar, onde se inserem os ligamentos cruzado anterior (LCA) e posterior (LCP) (DIENST *et al.*, 2002, MARKATOS *et al.*, 2013) (**Figura 1**). Os ligamentos colateral lateral e medial, por sua vez, possuem suas inserções proximais em seus respectivos côndilos femorais e seguem para suas inserções distais nos respectivos côndilos tibiais (FLANDRY & HOMMEL, 2011) (**Figura 1**).

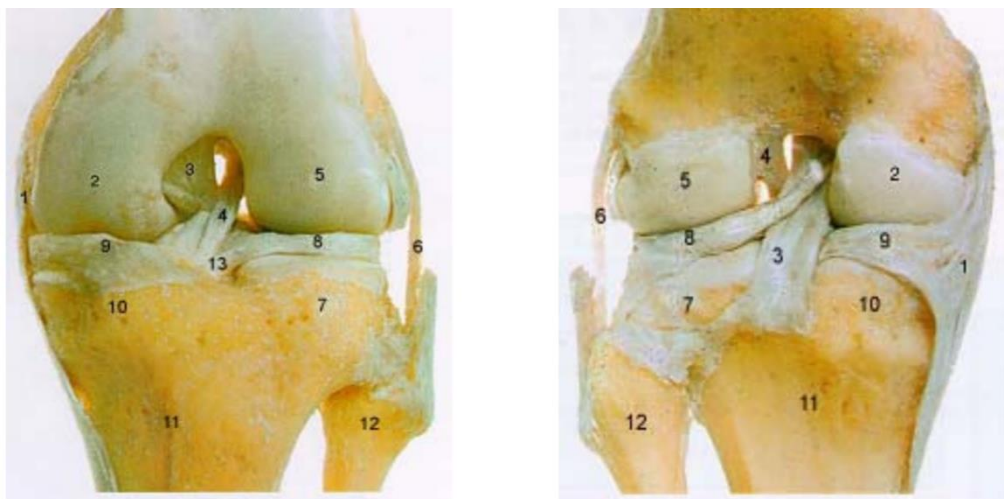


Figura 1. Imagem demonstrando a localização da estruturas do joelho.

Ligamento colateral medial (1), côndilo medial do fêmur (2), ligamento cruzado posterior (3), ligamento cruzado anterior (4), côndilo lateral do fêmur (5), ligamento colateral lateral (6), côndilo lateral da tíbia (7), menisco lateral (8), medisco medial (9), côndilo medial da tíbia (10), tuberosidade anterior da tíbia (11), fíbula (12) e ligamento transversal (13) (adaptado de MATA, 2009).

Para o entendimento da incidência das cargas mecânicas através do joelho, é comum traçar linhas imaginárias para caracterização dos eixos mecânicos. O entendimento do funcionamento desses eixos possibilita a compreensão das dissipações das cargas axiais da força peso imposta pela massa corporal (HSU *et al.*, 1990; ARIUMI *et al.*, 2010; DURANDET *et al.*, 2013). O eixo mecânico do membro inferior é, geralmente, considerado como uma linha que passa pela cabeça do fêmur, na altura do quadril, e no meio do tálus, no tornozelo. Essa linha passa, medialmente, no centro articular do joelho, no plano frontal (MORELAND *et al.*, 1987; COOKE *et al.*, 1994a; CHAO *et al.*, 1994; TETSWORTH & PALEY, 1994).

Entretanto, o eixo mecânico do membro inferior não traz uma representação completada da dissipação de carga axial. Por esse motivo, o alinhamento do joelho é mais comumente descrito como quadril-joelho-tornozelo, que é o ângulo formado entre os eixos mecânico femoral e tibial do joelho (COOKE *et al.*, 1994). O eixo mecânico do fêmur é uma linha que une o centro dos trocânteres femurais, na altura do quadril, com um ponto condilar médio entre os ligamentos cruzados do joelho, enquanto que o eixo mecânico da tíbia é uma linha que une o meio do platô da tíbia e o centro do pilão tibial (YOSHIOKA *et al.*, 1996).

A morfologia do colo do fêmur proporciona que o eixo da diáfise femoral não esteja situado exatamente no prolongamento do eixo do mecânico da perna, compondo assim um ângulo aberto medialmente de aproximadamente 130-135° e devido a essas características estruturais o joelho apresenta um valgo fisiológico (**Figura 2**) (KAPANDJI, 2001).



Figura 2. Demonstração dos ângulos do valgo fisiológico do joelho.

Linha tracejada longa representa o eixo do fêmur, linha pontilhada representa o eixo mecânico do membro inferior, e linha completa representa linha com orientação perpendicular ao solo (Adaptado de KAPANJI, 2001).

1.2 Anatomia muscular do complexo articular do joelho

1.2.1 Quadríceps

O mecanismo extensor do joelho é uma estrutura complexa, formada por quatro estruturas: o músculo quadríceps, o tendão quadricipital, a patela e o tendão patelar (ASTUR *et al.* 2011). O quadríceps pode ser dividido anatomicamente em quatro músculos distintos, vasto lateral (VL), reto femoral (RF), vasto medial (VM) e vasto intermédico (VI), que irão compartilhar um tendão em comum na sua inserção (ASTUR *et al.* 2011; ANDRIKOULA *et al.* 2006; WALIGORA *et al.* 2009). Esse tendão, por sua vez, pode ser dividido em três porções, sendo a porção anterior e superficial formada pelo RF, a porção intermediária pelos músculos VL e VM e a terceira e mais profunda das três, pelo VI (ANDRIKOULA *et al.* 2006; ASTUR *et al.* 2011) (**Figura 3**).

O RF faz parte da camada mais superficial do quadríceps e pode se inserir na patela de três maneiras distintas. Inserindo-se em parte à patela e continuando superficialmente a ela para ligar-se ao ligamento patelar (WALIGORA *et al.* 2009; ANDRIKOULA *et al.* 2006), fundindo-se com o tendão do VI, de maneira a formar um tendão unilaminar suprapatelar recebendo determinadas fibras do VL e VM (WALIGORA *et al.* 2009) ou formando um tendão trilaminar através da união dos tendões que são derivados dos outros músculos do quadríceps. De qualquer forma, as fibras superficiais desse complexo tendinoso avança sobre a patela afim de se tornar contínuo ao ligamento patelar (WALIGORA *et al.* 2009; SONIN *et al.* 1995; STÄUBLI *et al.* 1999; ANDRIKOULA *et al.* 2006) (**Figura 3**).

A camada intermediária é formada pelos VL e VM que se unem em sua porção central para formar uma aponeurose contínua que irá se inserir na base da patela, ligeiramente posterior à inserção do RF, continuando lateral e medialmente, inserindo-se também em suas laterais (WALIGORA *et al.* 2009; ASTUR *et al.* 2011). A inserção das fibras do VL ocorre em média com 26° de inclinação e as fibras do VM com 45°, tendo como referência o RF e o VI que se inserem quase perpendicularmente no polo superior da patela (ASTUR *et al.* 2011; ANDRIKOULA *et al.* 2006; REIDER *et al.* 1981). Além disso, o VM e VL apresentam uma diferenciação em suas direções nas porções mais periféricas e distais, se comparadas com as localizadas ao centro. Próximo à inserção supero-lateral e supero-medial patelar, essas fibras distintas podem ser denominadas vasto medial oblíquo (VMO) e vasto lateral oblíquo (VLO) (WALIGORA *et al.* 2009; ASTUR *et al.* 2011). Mesmo que essas estruturas diferenciadas tenham sido destacadas na literatura, de um ponto de vista estritamente funcional não há evidências suficientes para classificá-las como independentes, podendo representar apenas uma mudança de direção das fibras musculares (ASTUR *et al.* 2011; WALIGORA *et al.* 2009) (**Figura 3**).

Por fim, a camada profunda do quadríceps é formada pelo VI, o qual tem uma origem proximal íntima com o VL e distal com o septo intermuscular. Sua inserção ocorre através de um tendão largo e fino na base da patela, posteriormente ao VL e VM ou unidos a eles (ASTUR *et al.* 2011; ANDRIKOULA *et al.* 2006; WALIGORA *et al.* 2009). Além disso, pode unir-se ao RF formando o tendão suprapatelar, que se insere na base da patela, reforçando os ligamentos patelofemorais (**Figura 3**) (ANDRIKOULA *et al.* 2006; WALIGORA *et al.* 2009).

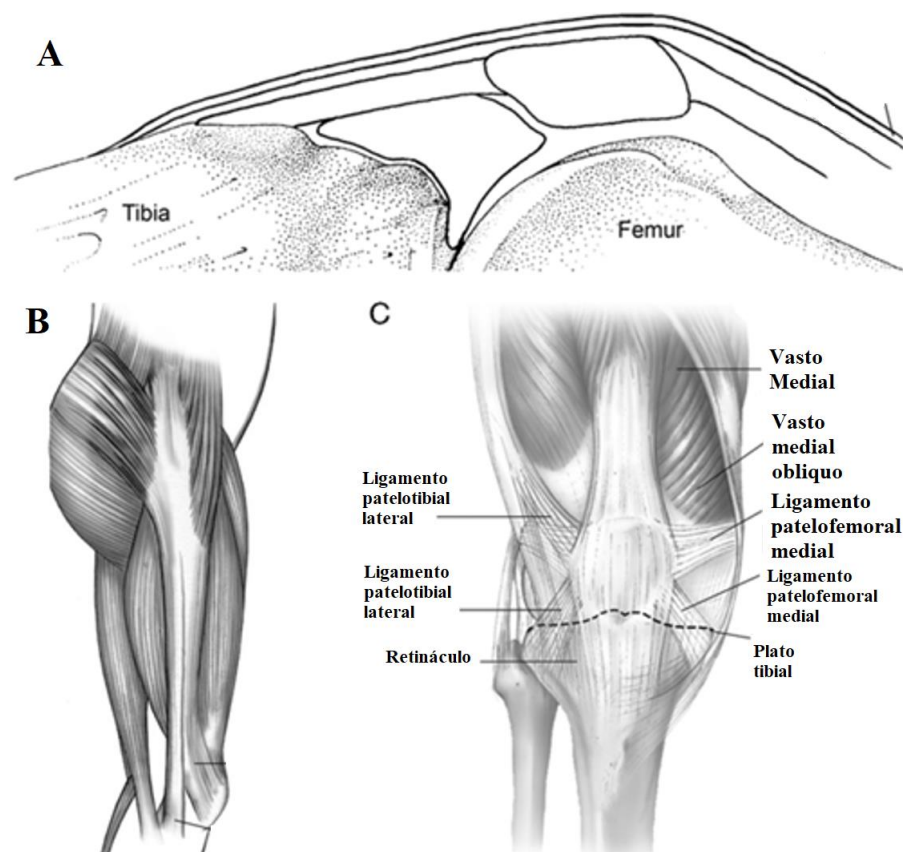


Figura 3. Anatomia do quadríceps.

O tecido conectivo dessa aponeurose é organizada em três camadas: superficial arciforme, reticular medial e camada profunda (A). O trato iliotibial recebe estímulos dinâmicos do tensor da fáscia lata e glúteo máximo. É funcionalmente dividido em ligamento iliopatelar, um componente do mecanismo extensor e o trato iliotibial, um componente da articulação tibiofemoral (B). Ligamentos da camada reticular (C) (Adaptado de FLANDRY & HOMMEL, 2011).

1.2.2 Isquiotibiais

Os isquiotibiais são formados pela junção dos músculos: bíceps femoral (BF), semitendinoso (ST) e semimembranoso (SM), que têm origem na tuberosidade isquiática e suas inserções na porção proximal da superfície medial do corpo da tíbia para ST, face pósteromedial do côndilo medial da tíbia para SM e côndilo lateral da tíbia para BF. Esses músculos possuem ação conjunta na função de extensão do quadril e flexão do joelho (**Figura 4**) (MOHAMED *et al.*, 2003).

O músculo SM e ST, além de participarem na extensão do quadril e na flexão do joelho, também podem contribuir para a rotação medial da tíbia, especificamente quando o joelho está semifletido (MOHAMED *et al.*, 2003). O ST é um músculo que possui um longo tendão como característica aproximada a um cordão arredondado, que tem origem no terço inferior da coxa. Sua inserção distal está na face medial na parte posterior do côndilo medial da tíbia (MOORE, 2013).

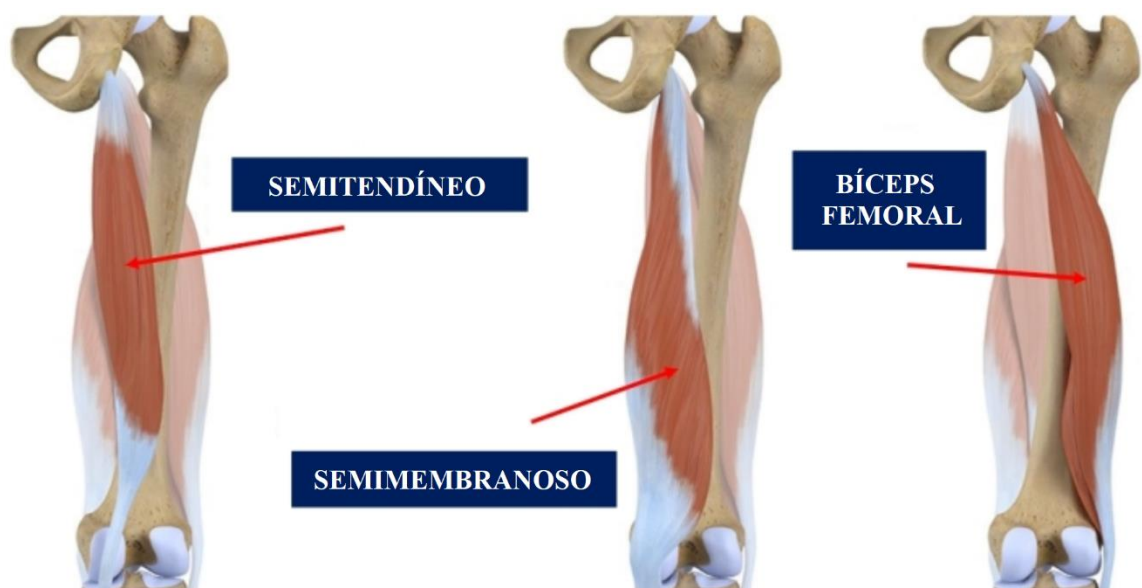


Figura 4. Representação dos músculos isquiotibiais.

Imagem ilustrativa das origens e inserções dos músculos isquiotibiais (BORDONI, 2019).

O músculo BF está situado na face pósterio-lateral do segmento da coxa, formado por duas cabeças separadas, longa e curta. A cabeça longa se origina na tuberosidade isquiática, juntamente com os SM e o ST. A cabeça curta tem sua origem proximal a partir da metade inferior do fêmur. No terço inferior da coxa, a cabeça longa começa a se estreitar, juntando-se a cabeça curta inserindo-se na cabeça da fíbula e no côndilo lateral da tíbia (ONISHI *et al.* 2002; MOORE, 2013).

O BF em conjunto com os demais músculos da coxa, garante a estabilidade dinâmica da articulação do joelho além de possuir a função de rotador lateral do joelho. Por esse motivo existe a preocupação dos programas de reabilitação em realizar trabalhos de fortalecimento muscular e alongamento nestes músculos (MOHAMED *et al.*, 2003). Quando o LCA sofre grande estresse ou até mesmo ruptura, o BF, em particular, possui um papel importante na flexão do joelho e na substituição das funções do ligamento, evitando a translação anterior da tíbia em relação ao fêmur (YANAGAWA *et al.*, 2002).

1.3 Estruturas não-contráteis do complexo articular do joelho

O complexo extensor do joelho não se limita a apenas estruturas contráteis, o tendão patelar, o retináculo, as estruturas pré-patelares, gordura de Hoffa, meniscos e ligamentos capsulares são exemplos de outros componentes importantes para a biomecânica da articulação (ANDRIKOULA *et al.* 2006; WALIGORA *et al.* 2009; FLANDRY & HOMMEL, 2011; ASTUR *et al.* 2011). Os ligamentos capsulares podem ser divididos funcionalmente em três terços (terço anterior, medial e posterior) (WALIGORA *et al.* 2009; ASTUR *et al.* 2011; FLANDRY & HOMMEL, 2011), sendo que os ligamentos do retináculo medial e lateral do mecanismo extensor são associados ao terço anterior dos ligamentos capsulares, anexando-se distalmente na tíbia e cornos anteriores dos meniscos,

mas como aponeurose do grupo muscular quadríceps não possuem inserções femorais organizadas (FLANDRY & HOMMEL, 2011).

A porção medial e lateral dos terços médio e posterior dos ligamentos capsulares estão envolvidos, juntamente com os ligamentos tíbio-femorais estáticos, com a estabilidade tibiofemoral (WALIGORA *et al.* 2009; FLANDRY & HOMMEL, 2011). Funcionalmente, as porções póstero-medial ou póstero-lateral do joelho atuam, respectivamente, como uma ampla expansão aponeurótica medial ou lateral dos músculos ísquio-tibiais, iniciando no ventre muscular e terminando nos meniscos. Sendo assim, as porções póstero-medial e póstero-lateral são envolvidas inteiramente por essa expansão, tornando-se convergente com a cápsula posterior contralateral e o terço-médio dos ligamentos capsulares. Essas bolsas aponeuróticas são capazes de prevenir qualquer subluxação posterior dos côndilos femorais no plateau tibial, que necessariamente acompanha a translação anterior da tíbia sobre o fêmur (WALIGORA *et al.* 2009; FLANDRY *et al.* 2011; SHERMAN *et al.* 2014).

A fáscia sartorial é encontrada na porção medial do joelho, sendo esta a camada mais superficial. Essa fáscia é uma extensão aponeurótica do tendão do músculo sartório, que se mescla imperceptivelmente na fáscia relacionada ao vasto medial oblíquo e o retináculo medial anterior, continuando sobre o aspecto anterior do joelho como a camada arciforme do mecanismo extensor. (WALIGORA *et al.* 2009; FLANDRY & HOMMEL, 2011). No terço médio dessa camada está o ligamento colateral tibial, tendo sua origem no epicôndilo medial e estendendo-se e inserindo-se distalmente na tíbia, profundamente à borda do sartório e do pé anserino. Esse ligamento é separado do ligamento capsular no terço médio mais profundo por uma série de bursas confluentes, podendo ser considerado parcialmente extracapsular (ANDRIKOULA *et al.* 2006; FLANDRY *et al.* 2011).

Já no aspecto lateral do joelho encontramos superficialmente a banda iliotibial e posteriormente à esta, a fáscia bicipital. A banda iliotibial recebe proximalmente o estímulo

muscular dinâmico do tensor da fáscia lata, possuindo duas divisões funcionais: o ligamento iliopatelar (componente funcional do mecanismo extensor) e o trato iliotibial (componente da articulação tibiofemoral) (WALIGORA *et al.* 2009; FLANDRY & HOMMEL, 2011; SHERMAN *et al.* 2014). Distalmente, na porção anterolateral encontram-se as inserções aponeuróticas do bíceps femoral, dividido em duas porções ou cabeças: a cabeça longa origina-se na pélvis e a cabeça curta no aspecto posterior distal do fêmur e septo intermuscular (FLANDRY & HOMMEL, 2011).

O tendão patelar é uma estrutura plana que deriva primariamente das fibras centrais RF que se estende distalmente sobre a superfície anterior da patela. Possui sua inserção no tubérculo tibial, usualmente iniciando no extremo distal superior do tubérculo e continuando sobre ele para unir-se a expansões fasciais do trato iliotibial na superfície anterior da tíbia. A gordura infrapatelar cobre a porção extra-articular da superfície patelar, estendendo-se superiormente para mesclar-se com as dobras peripatellares dos dois lados da patela (ANDRIKOULA *et al.* 2006; FLANDRY & HOMMEL, 2011).

Os tendões são formas únicas de tecido conjuntivo que tem por função conectar músculos e ossos, transmitindo a força de contração muscular para o esqueleto, mantendo a postura e produzindo movimento. Esse tecido mecanossensível tem propriedades específicas, sendo capaz de se adaptar à diferentes sobrecargas impostas pelos músculos (NOURISSAT *et al.*, 2015). Possui a capacidade de alterar seu metabolismo, estrutura e propriedades como resposta às mais variáveis cargas (WANG, 2006). Os ligamentos, por sua vez, apresentam uma estrutura similar aos tendões, mas conectam os ossos com ossos, tendo um papel na estabilização de articulações e operando na maioria das vezes com uma demanda muito menor (THORNTON *et al.*, 2011).

A constituição dos tendões é basicamente formada por colágeno, proteoglicanas, glicoproteínas, água e células. A estrutura do tendão (**Figura 5**) é hierarquicamente

organizada e formada primariamente por moléculas de tripla-hélice do colágeno de tipo I (aproximadamente 60% da massa seca do tendão e 95% do colágeno total), que se organizam em fibrilas, sendo as menores estruturas constitutivas do tendão (WANG, 2006; NOURISSAT *et al.*, 2015). Essas fibrilas colágenas formam fibras que são limitadas pelo endotendão, caracterizado por uma fina camada de tecido conjuntivo contendo vasos sanguíneos, linfáticos e nervos (KASTELIC *et al.*, 1978). Os feixes de fibras formam os fascículos, que são limitados pelo epitendão, que é uma bainha fina e solta de tecido conectivo contendo suprimento vascular, linfático e nervoso para o tendão (KASTELIC *et al.*, 1978; WANG, 2006). O paratendão é a terceira e última camada de tecido conectivo que, juntamente com o epitendão, irá formar o peritendão, responsável por reduzir a fricção com estruturas adjacentes (WANG, 2006). As fibrilas de colágeno, consideradas fundamentais na transmissão de força da unidade do tendão é densamente organizada com a matrix extracelular, paralelamente orientada no eixo muscular e ósseo (NOURISSAT *et al.*, 2015) (**Figura 5**).

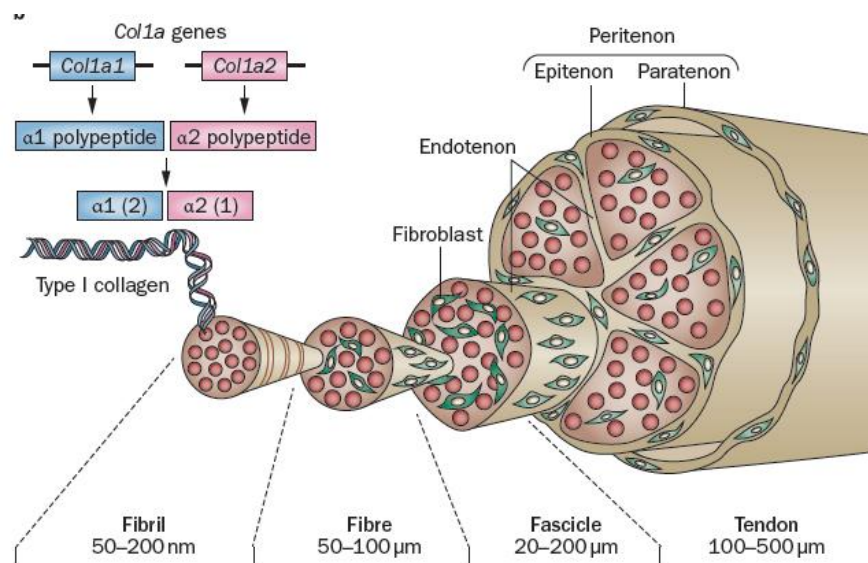


Figura 5. Arquitetura do tendão.

O colágeno tipo I, o maior componente estrutural do tendão, pode ser visualizado em escalas diferentes. Os genes *COL1A1* e *COL1A2* codificam os polipeptídeos de colágeno $\alpha 1$ e $\alpha 2$, respectivamente. As moléculas tripla-hélice do colágeno tipo I apresentam duas cadeias $\alpha 1$ e uma $\alpha 2$ montadas em fibrilas que combinadas formam uma fibra. Os fibroblastos do tendão residem entre as fibras colágenas. As fibras combinam-se para formar fascículos. Os tendões são envolvidos por uma camada externa formada por tecido conjuntivo, o epitendão, que é cercado por outra camada de tecido conjuntivo, chamada de paratendão. Juntos, as camadas do epitendão e o paratendão formam o peritendão (Adaptado de NOURISSAT et al., 2015).

O colágeno de tipo I e as moléculas da matrix extracelulares associadas são produzidas pelas células do tendão (tenócitos) que são parecidos com fibroblastos localizados dentro das fibras de colágeno e ao redor do endotendão (BI et al., 2008; ZHANG et al., 2010). O conteúdo do colágeno tipo I e as células tendinosas não são homogêneas ao longo do comprimento do tendão, que é ligado ao músculo pela junção músculo-tendínea. O tendão é prolongado pelo septo e fásia para dentro do músculo. A êntese é um tecido fibrocartilaginoso que liga os tendões aos ossos, sendo rica em colágeno de tipo II e produzida por células parecidas com condrócitos que são presentes apenas naquela região. A êntese e a parte média do tendão possuem composições celulares e moleculares diferentes, que levam a diferentes respostas à sobrecargas mecânicas em condições normais e patológicas (ZELZER et al., 2014).

Os colágenos do tipo III e V compõem os 5% restantes do tendão. Em tendões saudáveis, o colágeno do tipo III é principalmente localizado no endotendão e no epitendão.

O colágeno do tipo III é principalmente localizado no endotendão e no epitendão (DUANCE *et al.*, 1977; NOURISSAT *et al.*, 2015). Mas, em situações de envelhecimento tendinoso ou nas inserções que sofrem um estresse maior, o colágeno de tipo III também está presente (FAN *et al.*, 1997; WANG, 2006). Esse tipo de colágeno forma fibrilas menos organizadas e menores (LAPIERE *et al.*, 1977; WANG, 2006), podendo resultar num decréscimo da força mecânica. O colágeno do tipo V é intercalado no centro das fibrilas do colágeno de tipo I e tem por função regular o crescimento das fibrilas (BIRK *et al.*, 1990; RICARD-BLUM, 2011). Outros tipos de colágeno, tais como do tipo II, VI, IX, X e XI estão presentes em quantidades mínimas (FUKUTA *et al.*, 1998; HEINO *et al.*, 2009), sendo encontrados principalmente nas inserções ósseas das fibrocartilagens, reforçando a conexão e reduzindo a concentração do estresse na interface de tecido mais resistente (FUKUTA *et al.*, 1998; WAGGETT *et al.*, 1998; NOURISSAT *et al.*, 2015).

A tenascina-C é uma das várias proteínas encontradas na matrix extracelular dos tendões, tendo por função contribuir para a sua estabilidade através da interação com fibrilas colágenas (ELEFTERIOU *et al.*, 2001). Já a fibronectina, outra proteína encontrada, é localizada na superfície dos colágenos e sua síntese aumenta a facilidade de cicatrização (JOZSA *et al.*, 1989; KANNUS, 2000). Além disso, a elastina compõe cerca de 2% da massa seca dos tendões (JOZSA *et al.*, 1989; WANG, 2006), que juntamente com proteínas microfibrilares, podem contribuir para a recuperação da configuração encurtada das fibras colágenas após alongamento (PANG *et al.*, 2017).

A propriedade de elasticidade está presente em tendões e ligamentos justamente por sua composição rica em colágeno (WANG, 2006). O colágeno do tipo V tem uma propriedade reguladora de destaque, essa forma de colágeno tem a função de se ligar com o colágeno de tipo I, III e V, produzindo moléculas triméricas heterogênicas que se reúnem para formar suportes para moléculas de fibrina (BIRK, 2001). Já foram descritos 28 tipos de

colágenos, denominados de colágeno tipo I ao tipo XXVIII (RICARD-BLUM *et al.*, 2011). Alterações na expressão do colágeno, devido a presença de polimorfismos genéticos, podem levar a modificações no nível de elasticidade/rigidez do tendão (BROWN *et al.* 2011).

Os ligamentos são estruturas hipocelulares e hipovasculares compostas pela matrix extracelular, proteoglicanos e fibras de colágeno (FRANK, 2004; HSU *et al.*, 2010; NAYAK *et al.*, 2019). O colágeno representa até 75% da composição dos ligamentos (HAUSER *et al.*, 2013). Dentre os diferentes tipos de colágeno, o tipo I é o predominante nos ligamentos representando aproximadamente 85% do colágeno total, sendo os demais 15% divididos entre os tipos III, V, VI, XI e XIV (HAUSER *et al.*, 2013). Sugere-se que o colágeno do tipo I seja responsável pela força e resistência dos ligamentos (CHAMBERLAIN *et al.*, 2011; HAUSER *et al.*, 2013; HSU *et al.*, 2010). As fibrilas de colágeno se organizam em fascículos, envoltos por uma fina camada de tecido conjuntivo, conhecida como endoligamento, diversos fascículos se organizam em feixes envoltos pelo epiligamento (GEORGIEV *et al.*, 2015b). O epiligamento possui maior densidade vascular e celular (GEORGIEV *et al.*, 2010b, 2015a; GEORGIEV & VIDINOV, 2009a, b, c).

No LCA existem três zonas histológicas, caracterizadas pela presença de fibroblastos com fenótipos diferentes (NAYAK *et al.*, 2019). Estes, em particular, são responsáveis pela síntese dos diferentes tipos de colágeno, metaloproteinases da matriz, decorina, fibronectina e fibromodulina envolvidas na degradação, bem como na proliferação e remodelação do ligamento após lesão (GEORGIEV *et al.*, 2019). O colágeno tipo I é o principal componente da matriz extracelular dos ligamentos. A organização e a composição do colágeno com fibrilas e fibras determinam o comportamento mecânico específico dos ligamentos, como o LCA. As fibrilas são altamente orientadas em um arranjo ondulado e quase contínuo para transferir diretamente as deformações e tensões (FRANK *et al.*, 2004). A

Figura 6 demonstra a arquitetura do LCA, demonstrando sua organização estrutural.

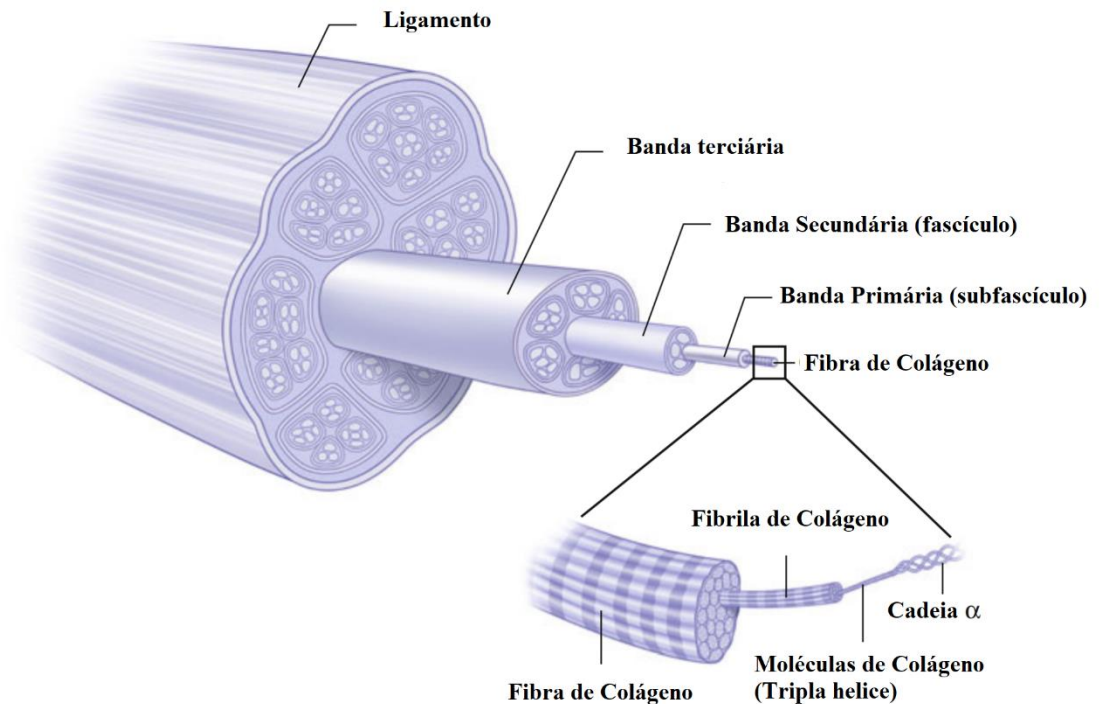


Figura 6. Arquitetura do ligamento cruzado anterior.

Na imagem é possível observar os diferentes níveis de organização estrutural do ligamento cruzado anterior. O colágeno do tipo I é o maior componente estrutural dos ligamentos. (Adaptado MURRAY *et al.*, 2013).

1.4 Ligamento cruzado anterior

1.4.1 Características anatômicas e mecânicas do ligamento cruzado anterior

Dentre os componentes passivos para a restrição de movimento na articulação do joelho, o LCA demonstra grande importância (DIENST *et al.*, 2002, MARKATOS *et al.*, 2013). O LCA é responsável por cerca de 86% de absorção das forças de deslocamento anterior da tíbia tornando-o, em conjunto com os componentes ativos, o principal elemento passivo responsável pelo controle de translação anterior da tíbia (DIENST *et al.*, 2002; MARKATOS *et al.*, 2013). Inserido entre os côndilos do fêmur, o LCA estende-se desde a face pósteromedial do côndilo lateral do fêmur até a região anterior intercondilar da tíbia (DIENST *et al.*, 2002; MARKATOS *et al.*, 2013) (**Figura 7**).

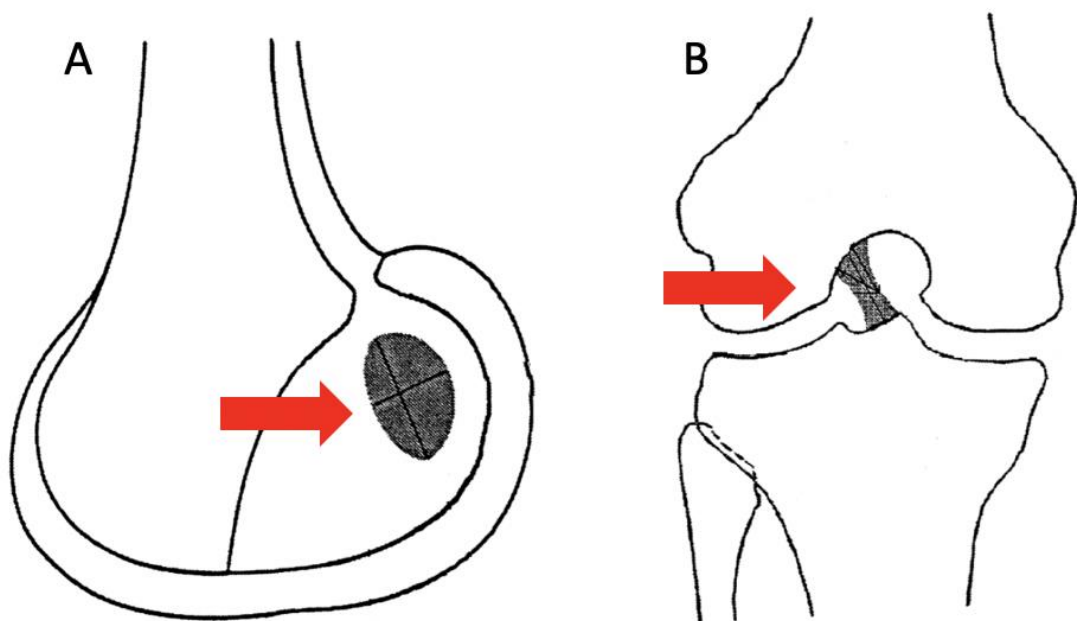


Figura 7. Sítios de inserção do ligamento cruzado anterior.

Imagem ilustrativa da localização dos sítios de inserção do LCA. Visão no plano sagital do fêmur, a elipse cinza demonstra o local de inserção do LCA (A). Visão no plano frontal da articulação femorotibial, estrutura em cinza ressalta o LCA (B). As setas vermelhas apontam para os locais de interesse (Adaptado de DIENST *et al.*, 2002).

O LCA pode ser dividido funcionalmente de acordo com suas fibras, classicamente divididas em duas bandas, a banda ântero-medial e banda pósterio-lateral que se originam na região pósterio-medial do côndilo lateral femoral e se inserem na área intercondilar anterior da tíbia. Entretanto, a localização exata das inserções das bandas ainda gera controvérsias na literatura. A banda ântero-medial apresenta maior tensão durante a flexo-extensão do joelho, devido sua origem e inserção serem mais próximas dos pontos de isometria. Por sua vez, a banda pósterio-lateral está mais ligada ao controle rotacional articular externo (AMIS, 2012; FERRETTI *et al.*, 2014; NESSLER *et al.*, 2017).

1.4.2 Mecanismos de lesão do ligamento cruzado anterior

Diversos fatores vêm sendo relatados na literatura como fatores de risco para a ruptura do LCA. Estes fatores podem ser classificados como anatômicos, neuromusculares,

hormonais e ambientais (RENSTROM *et al.*, 2008). Dentre os fatores anatômicos estão o valgismo estático e dinâmico do joelho, o ângulo Q, o ângulo de pronação do pé, a compleição do espaço entre os côndilos femorais e a geometria do LCA. Os fatores ambientais envolvem questões imutáveis externas ao indivíduo, podemos citar os pisos irregulares e as travas presentes no solado das chuteiras de futebol, que foram projetadas para aumentarem a aderência ao piso proporcionando assim, em contrapartida maior resistência rotacional (LAMBSON *et al.*, 1996). Tomando como exemplo o piso irregular com a chuteira quando associados podem promover uma rotação da coxa e tronco não associadas a perna, causando forte estiramento do LCA e, provavelmente, ocasionando sua ruptura (DEMORAT *et al.*, 2004).

Os fatores neuromusculares estão relacionados com a interação complexa entre o sistema neurológico e as musculaturas que agem em determinada articulação. A interação neuromuscular inadequada vem sendo indicada como um dos principais fatores de lesão no LCA. As alterações tanto nos padrões de movimento, como nos padrões de ativação muscular, além do tônus inadequado dos grupamentos musculares estão diretamente envolvidos na estabilização articular dinâmica (BODEN *et al.*, 2000; YOO *et al.*, 2009; MYER *et al.*, 2013). BODEN e colaboradores (2000) descreveram que o equilíbrio da potência muscular e o padrão de recrutamento entre quadríceps e isquiotibiais são de suma importância no que se refere à estabilidade dinâmica do joelho, uma vez que o grupamento extensor do joelho pode contribuir diretamente para a lesão, considerando sua ação antagonista ao ligamento. Evidências sugerem que a diferença na produção de força do quadríceps em relação aos isquiotibiais é um importante aspecto nas lesões e utilizado como critério de retorno ao esporte. O valor descrito como critério de retorno ao esporte está em 80% de produção de força da musculatura flexora em relação a extensora (ZAFFAGNINI *et al.*, 2015).

Por serem modificadas com o treinamento (RENSTROM *et al.*, 2008), as características neuromusculares têm recebido mais atenção, uma vez que a literatura sugere a eficiência na redução de lesões com o treinamento físico (CARAFFA *et al.*, 1996; HEWETT *et al.*, 1996; HEWETT *et al.*, 1999; HEIDT *et al.*, 2000; YOO *et al.*, 2009; LEPORACE *et al.*, 2012). As estratégias de prevenção de lesões no LCA sugeridas são o treinamento de aterragem de saltos associado ao treinamento pliométrico (HEWETT *et al.*, 1996; HEWETT *et al.*, 1999; HEIDT *et al.*, 2000; WEDDERKOPP *et al.*, 2003, HEWETT *et al.*, 2005, LEPORACE *et al.*, 2012) e o treinamento de força com a atenção voltada na a proporcionalidade entre o grupamento extensor e a flexor do joelho (CARAFFA *et al.*, 1996; HEWETT *et al.*, 1999; HEIDT *et al.*, 2000; MANDELBAUM *et al.*, 2005; GILCHRIST *et al.*, 2008; YOO *et al.*, 2009).

O mecanismo lesivo do LCA mais comum é a combinação de flexão, adução e rotação medial do quadril, juntamente com a rotação lateral da tíbia em relação ao fêmur, enquanto o joelho sofre estresse em valgo (**Figura 8**) (IRELAND, 2002; CHUNG *et al.*, 2019). Condição que ocorre geralmente em condições sem contato e não traumáticas. Por sua vez, lesões sem contato podem ser definidas como as que ocorrem durante atividades funcionais, tanto na prática esportiva quanto nas atividades diárias, em que a única carga mecânica lesiva é a força de reação do solo (SHIMOKOCHI & SHULTZ, 2008).

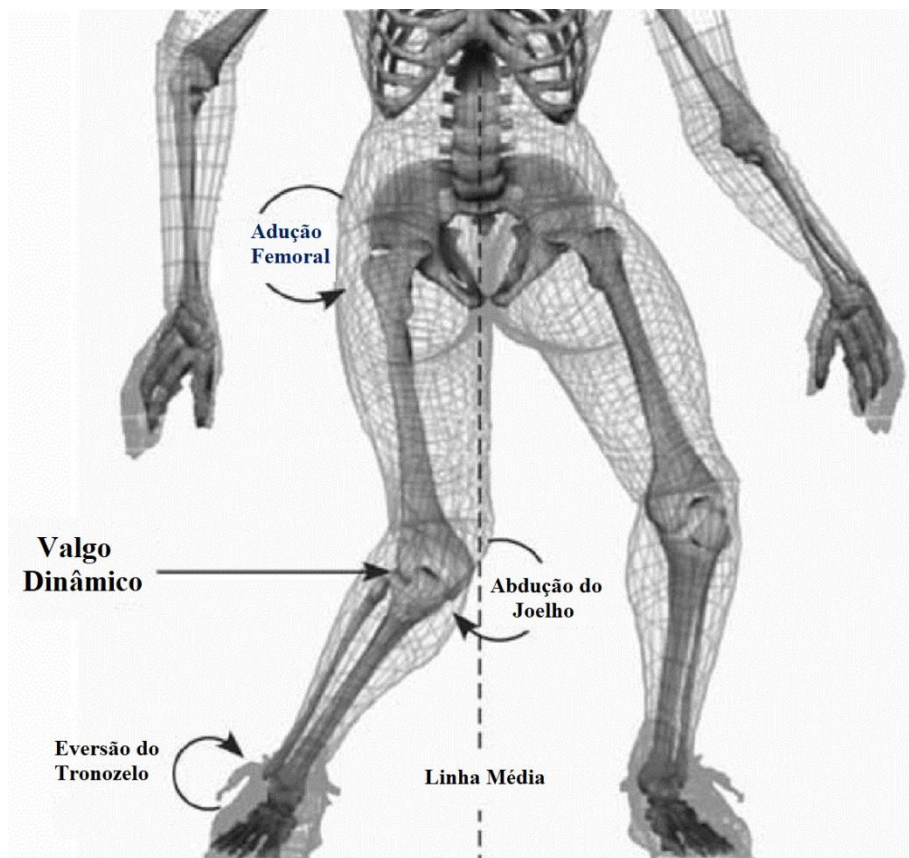


Figura 8. Mecanismo de lesão de ruptura do LCA.

Imagem ilustrativa do movimento de e posicionamento dos segmentos na ruptura do LCA (Adaptado HEWETT *et al.*, 2005).

1.4.3 Epidemiologia da ruptura do ligamento cruzado anterior

As lesões sem contato correspondem a maioria dos casos durante a prática esportiva. Embora alguns avanços na prevenção destas lesões tenham acontecido, a literatura indica uma incidência anual entre 100.000 a 250.000 lesões de LCA (BODEN *et al.*, 2000; DEMORAT *et al.*, 2004; BERDIS *et al.*, 2019). Porém, mesmo com todo o avanço nessa temática, os esportes que envolvem desaceleração e mudanças bruscas de direção como o futebol, rúgbi, basquete, vôlei entre outros ainda apresentam uma alta incidência de lesões (MACLEOD *et al.*, 2014). Neste sentido, SUTTON & BULLOCK (2013) descreveram que, nos Estados Unidos, as lesões de joelho esperadas a cada ano trazem um custo total de 1 a 2

bilhões de dólares, indicando ser um problema sério de saúde coletiva. Além disso, mulheres que praticam esportes que envolvem aterrissagem e giro sofrem três vezes mais lesões quando comparadas aos homens (SUTTON & BULLOCK, 2013). A incidência aumentada de lesões do LCA em mulheres, é uma realidade (WHITESIDE *et al.*, 1980; ZELISKO *et al.*, 1982; CHUNG *et al.*, 2019), sendo observado uma proporção de para um caso em homens ocorrem oito casos em mulheres (ARENDT & DICK, 1995). Geralmente, fato atribuído as alterações no ângulo Q em decorrência da pelve aumentada das mulheres, o que aumenta a chance de ocorrência do valgo fisiológico e do dinâmico (SUTTON & BULLOCK, 2013).

1.5 Genes que codificam o colágeno tipo I: COL1A1 e COL1A2

O colágeno do tipo I apresenta uma estrutura em tripla hélice, é heterotrimérico, formado por duas cadeias alfa 1 e uma cadeia alfa 2, codificados, respectivamente pelos genes *COL1A1* e *COL1A2* (GELSE *et al.*, 2003; GORDON *et al.*, 2010; STEPHEN *et al.*, 2014). As três cadeias polipeptídicas se associam pelas extremidades carboxi-terminais no lúmen do retículo endoplasmático, de forma não covalente (GALICKA *et al.*, 2003). A extremidade C-terminal apresenta uma sequência de aminoácidos (Gly-Pro-Hyp)₄-Gly-Pro-Pro, associada à estabilização do núcleo da tripla-hélice do colágeno tipo I, que se propaga para extremidade a N-terminal, como um zíper (GALICKA *et al.*, 2003; LINDAHL *et al.*, 2008). Os resíduos de prolina e lisina são hidroxilados, e os de hidroxilisina são glicosilados, permitindo que as cadeias de pró-colágeno possam compor as proteínas fibrilares em tripla-hélice (GALICKA *et al.*, 2003). Cada cadeia α -hélice apresenta 338 repetições do aminoácido glicina (Gly-X-Y) e qualquer outro aminoácido (X-Y), promovendo estabilidade da tripla-hélice do colágeno tipo I, a secreção e a incorporação do colágeno maduro à matriz extracelular (GALICKA *et al.*, 2003).

O gene *COL1A1* está localizado no cromossomo 17q21.33 que, apresenta 52 éxons e 18 kb de tamanho, codificando as duas cadeias alfa 1 da tripla-hélice do colágeno tipo I (GRANT *et al.*, 1996). O gene *COL1A2*, localiza-se no cromossomo 7q22.1, apresentando também 52 éxons (DE WET *et al.*, 1987), codificando a cadeia alfa 2 do colágeno tipo I. Diversos polimorfismos já foram descritos nos genes *COL1A1* e *COL1A2*, podendo afetar a expressão ou a atividade do colágeno (COLLINS *et al.*, 2009).

1.5.1 Polimorfismos genéticos

O polimorfismo genético pode ser caracterizado como a ocorrência de múltiplos alelos num locus (local ocupado por um gene num cromossomo), no qual o alelo está frequente em mais de 1% da população (THOMPSON *et al.*, 2001). Na área desportiva, já é consenso na literatura que a performance do atleta depende de uma complexa interação de fatores ambientais (treino físico, nutrição, suporte tecnológico) e genéticos (WILLIAMS & FOLLAND, 2008; BERTUZZI *et al.*, 2014; GINEVICIENE *et al.*, 2014; SALLES *et al.*, 2016; SALLES *et al.*, 2018).

Recentemente, nosso grupo observou uma associação entre polimorfismos de genes envolvidos no processo angiogênico (fator de crescimento endotelial vascular – VEGF e seu receptor KDR – domínio de inserção da quinase) e o desenvolvimento da tendinopatia em atletas de elite de voleibol (SALLES *et al.*, 2016). O VEGF e o KDR estão significativamente expressos no tecido tendinoso degenerativo comparado ao tendão saudável (PETERSEN *et al.*, 2004). A presença do alelo *KDR 1192A*, localizado no éxon 7, que é o elemento-chave do domínio de ligação do VEGF com o KDR, impacta em menor afinidade do VEGF pelo seu receptor (WANG *et al.*, 2006). Assim, atletas que apresentam o genótipo *KDR 1192GG* possuem um risco aumentado de desenvolver tendinopatia (SALLES *et al.*, 2016).

O polimorfismo rs12722, localizado na região 3'UTR do gene *COL5A1*, que codifica o colágeno tipo V de cadeia alfa 1 foi anteriormente associado com o risco de patologia do tendão (MOKONE *et al.*, 2006; SEPTEMBER *et al.*, 2009), com a amplitude do movimento (COLLINS *et al.*, 2009; BROWN *et al.*, 2011), com o desempenho de corrida de resistência (POSTHUMUS *et al.*, 2011) e com as propriedades mecânicas tendíneas dos extensores do joelho (KUBO *et al.*, 2013). Contudo, é improvável que essa associação seja mediada por propriedades dimensionais e funcionais subjacentes do tendão (FOSTER *et al.*, 2014). As propriedades dos tendões patelares de indivíduos assintomáticos já foram avaliadas em função da presença deste mesmo polimorfismo rs12722 *COL5A1*, contudo, não foram observadas diferenças significativas entre os diferentes genótipos (TT, TC e CC) com características específicas dos tendões, como comprimento, tensão máxima, alongamento máximo, rigidez máxima, volume, nível de força (FOSTER *et al.*, 2014).

1.5.2 Polimorfismos nos genes *COL1A1* e *COL1A2*

O polimorfismo funcional que ocorre em um sítio de ligação +1245G>T (rs1800012), denominado Sp1, localizado no íntron 1 do gene do *COL1A1* foi descrito inicialmente em 1996 (GRANT *et al.*, 1996). Esse polimorfismo já foi associado com o risco de lesão do LCA. O polimorfismo *COL1A1* Sp1 +1245T foi significativamente menos frequente no grupo de indivíduos com lesão do LCA, sugerindo um risco aumentado para a ruptura deste tendão na presença do genótipo homozigoto selvagem +1245GG *COL1A1* (KHOSCHNAU *et al.*, 2008; POSTHUMUS *et al.*, 2009; COLLINS *et al.*, 2010; STEPIEN-SLODKOWSKA *et al.*, 2015a; WANG *et al.*, 2018). Apenas um trabalho não encontrou associação do polimorfismo +1245G>T com a lesão do LCA ao estudar 91 jogadores de futebol profissionais comparados com 143 atletas sem lesão (FICEK *et al.*, 2013).

Um segundo polimorfismo localizado também no gene *COL1A1*, na região promotora (-1997G>T, rs1107946) foi associado à densidade mineral óssea (GARCIA-GIRALT *et al.*, 2002). Contudo, não foi observada a associação deste polimorfismo com a incidência de ruptura do LCA (FICEK *et al.*, 2013; STEPIEN-SLODKOWSKA *et al.*, 2015b). O polimorfismo -1997G>T *COL1A1* ocorre em desequilíbrio de ligação com o polimorfismo +1245G>T *COL1A1*, e os genótipos combinados desses dois polimorfismos (*COL1A1* G-T, -1997G>T e +1245G>T) foram associados a um risco reduzido de lesão do LCA em um grupo de jogadores profissionais de futebol, apresentando um efeito protetor (FICEK *et al.*, 2013).

Outro polimorfismo que também ocorre na região promotora do gene *COL1A1* é o 1663indelT (rs11327935), já tendo sido associado à osteoporose, quando ocorre em combinação com os outros dois polimorfismos do gene *COL1A1* (-1997G>T e +1245G>T). Foi observado um risco aumentado de 2 vezes para o desenvolvimento da osteoporose na presença do haplótipo G-del-T em comparação com o haplótipo selvagem G-Ins-G (RALSTON *et al.*, 2006; JIN *et al.*, 2009; URREIZTI *et al.*, 2012). Um haplótipo raro (T-delT-T) foi associado a uma redução das propriedades biomecânicas do osso, sendo significativamente mais frequente no grupo dos indivíduos que apresentavam fratura (JIN *et al.*, 2009).

Recentemente, Baumert e colaboradores (2016) estudaram a associação de polimorfismos nos genes *COL1A1* (rs2249492 e rs1800012), *COL2A1* (rs2070739) e *COL5A1* (rs12722) e os danos musculares induzidos por exercício em 65 indivíduos saudáveis. Os indivíduos que apresentam os alelos T de ambos os polimorfismos do gene *COL1A1* (T>C, rs2249492; G>T rs1800012) apresentaram uma diminuição significativa da força máxima em comparação com os indivíduos com os alelos G (rs1800012) e C (rs2249492). Os indivíduos que apresentam o alelo A do polimorfismo *COL2A1*(G>A,

rs2070739) e o alelo T do *COL5A1* (T>C, rs12722) recuperam-se mais lentamente do dano muscular causado pelo exercício comparado aos indivíduos com os demais genótipos. Os resultados deste trabalho sugerem que os polimorfismos em genes que codificam o colágeno podem afetar a força muscular, a recuperação do dano muscular causado pelo exercício, possivelmente pela desregulação da rede de colágeno, afetando negativamente as propriedades mecânicas da unidade músculo-tendínea (BAUMERT *et al.*, 2016).

Os polimorfismos genéticos podem influenciar na degeneração tendínea por meio de um efeito acumulado de múltiplos polimorfismos, envolvendo interações complexas entre genes e o ambiente (MAFFULLI *et al.*, 2013). Os resultados da literatura quanto a associação dos polimorfismos nos genes que codificam o colágeno tipo I e a ruptura do LCA são controversos e escassos, além disso, não existem dados associando os polimorfismos nos genes *COL1A1* e *COL1A2* com a lesão do LCA na população brasileira.

2 JUSTIFICATIVA

De forma geral, as doenças ortopédicas compartilham uma etiologia semelhante. Fatores intrínsecos e extrínsecos combinados podem contribuir para o desenvolvimento da doença, como por exemplo, para a lesão do LCA. A literatura apresenta inúmeras possibilidades para o fenômeno de ruptura do LCA ou até mesmo para prevenção do evento. A compreensão do comportamento das variáveis genéticas, e sua repercussão na ruptura do LCA pode trazer uma nova ótica as investigações focadas estritamente aos fatores anatômicos e biomecânicos da ruptura. O esclarecimento dessa associação é de interesse de profissionais da saúde envolvidos com aptidão, reabilitação e desempenho dos atletas. Assim, investigar a influência genética sobre os eventos de ruptura do LCA e interpretar as suas associações poderá contribuir para a prevenção, diagnóstico e prognóstico da lesão, além de direcionar treinamentos e tratamentos individualizados para as diversas modalidades esportivas. Tema este de suma importância dentro do contexto do atendimento no INTO, especialmente, no centro de atendimento especializado do trauma do esporte que recebe pacientes com ruptura do LCA de diferentes modalidades esportivas em âmbito nacional.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência de polimorfismos nos genes que codificam o colágeno tipo I (*COL1A1* e *COL1A2*) na ruptura do LCA em atletas.

3.2 Objetivos Específicos

1. Descrever as características demográficas, esportivas e clínicas dos indivíduos incluídos no estudo;
2. Avaliar os fatores epidemiológicos e clínicos associados com a ruptura do LCA;
3. Determinar a frequência alélica e genotípica dos polimorfismos *COL1A1* (rs1107946) e *COL1A2* (rs412777, rs42524, rs2621215) na população estudada;
4. Avaliar a magnitude de associação entre os polimorfismos selecionados e a ruptura do LCA.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho e população do estudo

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INTO, CAAE 81225817.0.0000.5273, em 22 de dezembro de 2017 (**ANEXO A**). Foi realizado um estudo analítico do tipo caso-controle com atletas de diferentes modalidades esportivas, recrutados no Centro de Trauma do Esporte do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), nos Centros de Treinamentos de cada modalidade/clube (rúgbi, futebol, luta, handebol e polo aquático) ou durante o campeonato de rúgbi e polo aquático realizados na cidade do Rio de Janeiro.

Foram incluídos no estudo atletas ou ex-atletas de competição (federados, profissionais ou universitários), com idade de 18 a 45 anos, com histórico de lesão no LCA para compor o grupo de casos. Os atletas do grupo controle são derivados de um projeto maior denominado “Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com o desenvolvimento de lesões em atletas”, sendo selecionados deste banco apenas os atletas sem histórico de lesão musculoesquelética, sem considerar nenhuma outra característica. Dessa forma, as variáveis de confundimento foram corrigidas na análise de associação dos polimorfismos com a ruptura de LCA. E definição de lesões de LCA sem contato, correspondem a atletas que se lesionaram sozinho e sem trauma oriundo de outro atleta, Foram excluídos do estudo os participantes de pesquisa que tiveram ausência de dados clínicos e/ou material biológico para análise dos polimorfismos de interesse.

4.2 Coleta de dados e material biológico

Todos os atletas convidados a participar do presente estudo receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e concordaram com as condições estipuladas no TCLE (**ANEXO B**), respondendo ao instrumento de coleta de dados demográficos e clínicos. O questionário “Caracterização de polimorfismo em genes envolvidos com o desenvolvimento de lesões atraumáticas em atletas” foi confeccionado com perguntas objetivas separadas em duas sessões, “parte I – características do atleta” e “parte II – perfil do atleta e do treinamento”, conforme detalhado no documento em anexo (**ANEXO C**).

Os atletas foram divididos em 6 modalidades esportivas: rúgbi, futebol, luta, handebol, polo aquático e “outros”. Os indivíduos incluídos no grupo de outras modalidades esportivas praticavam futebol americano (n = 8), crossfit (n = 6), remo (n = 5), basquete (n = 4), natação (n = 4), vôleibol (n = 4), tênis (n = 2), ginástica artística (n = 1), hóquei na grama (n = 1), e rúgbi de cadeira de rodas (n = 1). Os locais de treinamento incluíram: grama, quadra, tatame, piscina, praia e “outros”. Os indivíduos que utilizavam outros locais de treinamento praticavam a modalidade esportiva em lagoa (n = 5), em boxfit (n = 5) e em ginásio de ginástica artística (n = 1).

Após assinatura do TCLE, e a aplicação do questionário, foi coletada uma amostra biológica de epitélio da mucosa oral com auxílio de um *swab* estéril para extração de DNA e análise dos polimorfismos selecionados dos genes *COL1A1* e *COL1A2*.

4.3 Extração de DNA e análise dos polimorfismos

A extração de DNA foi realizada de acordo com o protocolo do kit de extração específico DNA Invisorb® Spin (Qiagen, Alemanha). Em resumo, foi realizado a lise do material de partida em um tubo de reação de 1,5 ml contendo 600 µl de tampão de lise G e

20 µl de Proteinase K, sendo incubado a 65°C durante 15 minutos sob agitação contínua. Depois, foi adicionado 300 µl de tampão de ligação A ao tubo de ensaio. Em seguida a mistura foi transferida ao tubo de 2,0 ml com o filtro spin e foi centrifugado por 2 min a 11.000 x g (11.000 rpm). A lavagem da amostra no filtro de spin foi realizada duas vezes com 700 µl de tampão de lavagem adicionado ao filtro e centrifugado a 11.000 x g (11.000 rpm) durante 1 min, respectivamente. Por último, o tubo foi centrifugado durante 4 minutos à velocidade máxima para a remoção completa de etanol, em seguida, colocado o filtro de spin em um novo tubo receptor de 1,5 ml e será adicionado 50-100 µl de tampão de eluição pré-aquecido. O tubo ficou incubado durante 1 min à temperatura ambiente e centrifugado durante 1 min a 11.000 x g (11.000 rpm), obtendo assim o DNA genômico. A quantidade e a pureza do DNA foram determinadas pelo uso de um espectrofotômetro Nanodrop® (Thermo Scientific, Wilmington, EUA).

A genotipagem dos polimorfismos dos genes *COL1A1* (rs1107946) e *COL1A2* (rs412777, rs42524, rs2621215) foi realizada pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real utilizando oligonucleotídeos específicos (**Tabela 1**) e a identificação dos polimorfismos foi realizada utilizando sistema rhAmp, que se baseia no uso de iniciadores (*primers*) ativados por RNase-H2, com controle enzimático.

Tabela 1. Iniciadores utilizados nos ensaios de fluorescência para identificação dos polimorfismos por PCR em tempo real utilizando o sistema rhAmp.

Gene	rs	SNP	Iniciador alelo 1	Iniciador alelo 2	Locus
<i>COL1A1</i>	1107946	G>T	rhAmp-F/ TGGGTCAGTTCCAAGAGAA Ar CC CCT/GT3	rhAmp-Y/ TGGGTCAGTTCCAAGAGAA Cr C CCCT/GT3	GCCACCACTCTAAATGTCTGT TCCrCTCCA/GT4
<i>COL1A2</i>	42524	G>C	rhAmp-F/ AAGGTGAACAGGGTCCCC Cr CT GGT/GT3	rhAmp-Y/ AAGGTGAACAGGGTCCCC Gr CT GGT/GT3	GCGTGGAGAAGAGAGGTACG GTrATGGT/GT2
<i>COL1A2</i>	412777	A>C	rhAm -F/ TCCTCTTGCTCCAGCT Tr GGGCC/ GT4	rhAmp-Y/ CCTCTTGCTCCAGC Gr GGGCC/ GT4	GCCCTCCCTGGCATCGArCGG CA/GT2
<i>COL1A2</i>	2621215	C>A	rhAmp-F/ GGTGAGGATTAAGGGAGATAG AAATA Gr ACATA/GT3	rhAmp-Y/ GGTGAGGATTAAGGGAGATAG AAATA Tr ACATA/GT3	GCCCTATTTTCAGCAGTGCAAT ATTAGTrCATTTC/GT3

As reações de PCR para genotipagem dos polimorfismos de interesse foram realizadas em um volume final de 10 µL, com 10 ng de DNA, RhAmp Master Mix de genotipagem e o rhAmp Reporter Mix (Integrated DNA Technologies, Iowa, EUA), além do ensaio específico rhAmp SNP de oligonucleotídeo e sonda (Integrated DNA Technologies, Iowa, EUA), com H₂O q.s.p. As condições da PCR foram: 95°C por 10 minutos para ativação enzimática, acompanhados de 40 ciclos de desnaturação a 95°C por 10 segundos, anelamento a 60°C por 30 segundos e extensão a 68°C por 20 segundos. A detecção dos genótipos foi realizada no aparelho 7500 *Real-Time System* (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

4.4 Análise estatística

Para o cálculo do tamanho amostral deste estudo foi utilizando o programa Epi Info 7, versão 7.1.3. (<http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/html/downloads.htm>) para detectar uma diferença entre os grupos caso e controle, assumindo um poder de 0,8 e 5% de erro do tipo I.

As variáveis contínuas do estudo foram apresentadas como média ± desvio padrão (DP) e as diferenças entre as médias foram analisadas utilizando o teste t de Student, enquanto que os dados categóricos foram expressos em porcentagem e avaliados pelo teste Qui-quadrado de Person (χ^2) ou teste exato de Fisher, quando necessário.

A frequência alélica e genotípica dos polimorfismos em estudo foi determinada por contagem direta dos alelos, e em seguida foi calculado o equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE). As frequências alélicas e genotípicas entre os grupos (casos e controles) foram comparadas pelo teste χ^2 ou, quando for o caso, o teste exato de Fisher. A magnitude de associação entre a presença dos polimorfismos e a ruptura do LCA foram estimadas pelas razões de chance (*odds ratio* - OR), com seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%) e com ajuste para possíveis fatores de confusão, utilizando modelos de regressão logística

binária. Com base na importância biológica de cada variável e o grau de significância estatística na análise univariada foi criado um modelo de regressão multivariado para avaliar a associação com a ruptura do LCA. Para a construção do modelo final foi considerado o grau de significância estatística na análise univariada, considerando um p-valor de entrada no modelo de 0,25 ($P \leq 0,25$) e um p-valor de saída do modelo de 0,05 ($P \leq 0,05$). As análises estatísticas foram realizadas utilizando o pacote estatístico SPSS, versão 20.0 e um valor de $p \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

5 RESULTADOS

5.1 Participantes do estudo

No período de fevereiro de 2018 a junho de 2019 foram recrutados 829 atletas, sendo 146 (17,6%) com histórico de lesão no LCA. Dentre eles, 67 sofreram ruptura traumática e 67 romperam o LCA sem ter havido contato. Doze atletas com lesão no LCA não informaram o tipo de ruptura do LCA (traumática ou sem contato). Para compor o grupo controle foram selecionados 192 atletas sem histórico de lesão musculoesquelética (**Figura 9**).

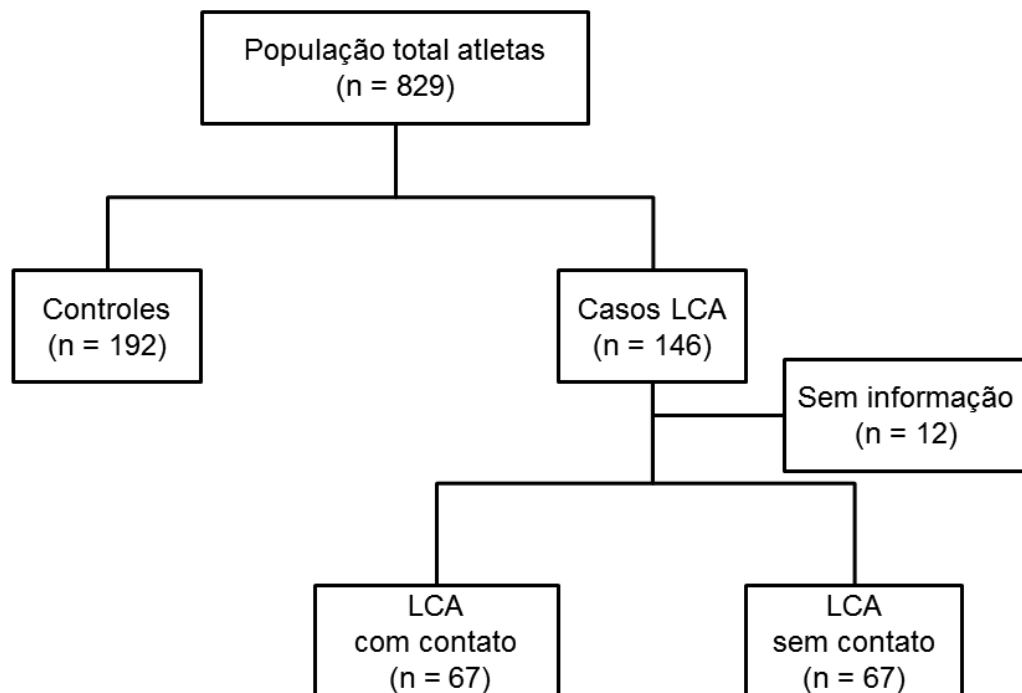


Figura 9. Fluxograma dos participantes incluídos no estudo.

Ao total foram incluídos 146 casos de LCA e 192 controles. Destes (n = 67) foram rupturas ocasionadas sem contato e (n = 67) com contato. Os indivíduos do grupo controle foram atletas sem lesão no LCA.

5.2 Dados epidemiológicos e clínicos

As características epidemiológicas, antropométricas, clínicas, esportivas e de treinamento dos 338 atletas incluídos no estudo, juntamente com a análise de associação

corrigida estão reunidas, respectivamente, nas **Tabela 2** a **Tabela 10**.

Para construção do modelo de regressão logística foram consideradas as variáveis com base na importância biológica e o grau de significância estatística da análise univariada ($P \leq 0,25$): idade, escolaridade, IMC, membro dominante, esporte praticado, nível competitivo, tipo de treinador, local de treinamento, tipo de piso, tempo de treinamento (anos praticados e horas de treinamento), se faz acompanhamento nutricional e se sente dor após o treinamento. No modelo final de análise, considerando todos os casos de LCA comparados ao grupo controle, prevaleceram as variáveis com $P \leq 0,05$: idade, esporte praticado, nível competitivo, acompanhamento nutricional, dor pós-treinamento, local e anos de treinamento (**Tabela 2, 4, 6, 8 e 10**). Já para de análise comparando apenas os casos de LCA sem contato e o grupo controle, prevaleceram no modelo final as variáveis: idade, esporte praticado, local de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento (**Tabela 2, 5, 7, 9 e Tabela 10**).

A idade foi significativamente diferente entre o grupo controle e os casos de LCA, sendo positivamente associada com o risco de ruptura do LCA, podendo atingir um risco de aproximadamente 8 a 12 vezes após os 30 anos de idade (IC 95% = 3,6 a 16,9) (**Tabela 2**) e (IC 95% = 4,8 – 31,2) (**Tabela 2 e Tabela 3**). Não foi observada diferença significativa na distribuição entre os dois grupos (LCA e controle) em relação ao sexo, cor da pele, escolaridade, renda familiar, etilismo, tabagismo (**Tabela 2 e Tabela 3**), peso, estatura e IMC (**Tabela 4 e Tabela 5**).

Tabela 2. Análise de associação dos dados epidemiológicos dos 338 atletas incluídos no estudo.

Variáveis	Controle (N = 192)	Caso LCA (N = 146)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
Idade (anos)				
≤ 20	85 (44,3)	21 (14,4)	<0,001	1 ^c
21 a 24	47 (24,5)	33 (22,6)		3,61 (1,75 – 7,42)
25 a 29	35 (18,2)	44 (30,1)		5,84 (2,82 – 12,10)
≥ 30	25 (13,0)	48 (32,9)		7,74 (3,55 – 16,91)
Sexo				
Feminino	63 (32,8)	53 (36,3)	0,22	1 ^c
Masculino	129 (67,2)	93 (63,7)		0,71 (0,41 – 1,23)
Cor da pele^d				
Branco	72 (37,9)	52 (37,1)	0,64	1 ^c
Pardo	62 (32,6)	53 (37,9)		1,16 (0,63 – 2,12)
Preta	51 (26,9)	31 (22,1)		0,80 (0,40 – 1,59)
Outros	5 (2,6)	4 (2,9)		1,72 (0,37 – 7,96)
Escolaridade^e				
Fundamental	7 (3,7)	6 (4,1)	0,55	1 ^c
Médio	97 (51,0)	52 (35,9)		0,86 (0,24 – 3,04)
Superior	86 (45,3)	87 (60,0)		1,18 (0,32 – 4,32)
Renda Familiar^f				
A	13 (7,0)	14 (9,7)	0,33	1 ^c
B	36 (19,2)	27 (18,8)		1,23 (0,43 – 3,58)
C	62 (33,2)	47 (32,6)		1,05 (0,39 – 2,82)
D	76 (40,6)	56 (38,9)		1,80 (0,67 – 4,84)
Etilismo				
Não	83 (43,2)	65 (44,5)	0,18	1 ^c
Sim	109 (56,8)	81 (55,5)		0,70 (0,42 – 1,18)
Tabagismo^g				
Não	182 (94,8)	134 (92,4)	0,91	1 ^c
Sim	10 (5,2)	11 (7,6)		1,06 (0,36 – 3,14)

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário.

^bOR = Odds ratio, razão de chances ajustada pela idade, esporte praticado, nível competitivo, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional, dor pós-treinamento. IC = intervalo de confiança 95%.

^cGrupo de referência.

^dInformações obtidas de 330 atletas (controle = 190 e LCA = 140).

^eInformações obtidas de 335 atletas (controle = 190 e LCA = 145).

^fInformações obtidas de 331 atletas (controle = 187 e LCA = 144).

^gInformações obtidas de 337 atletas (LCA = 145).

Tabela 3. Análise de associação dos dados epidemiológicos considerando apenas os casos de LCA sem contato.

Variáveis	Controle (N = 192)	Caso LCA sem contato (N = 67)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
Idade (anos)^d				
≤ 20	85 (44,3)	10 (14,9)	<0,001	1 ^c
21 a 24	47 (24,5)	10 (14,9)		2,45 (0,90 – 6,72)
25 a 29	35 (18,2)	19 (28,4)		6,01 (2,38 – 15,24)
≥ 30	25 (13,0)	28 (41,8)		12,28 (4,83 – 31,21)
Sexo				
Feminino	63 (32,8)	20 (29,9)	0,99	1 ^c
Masculino	129 (67,2)	47 (70,1)		0,98 (0,49 – 2,02)
Cor da pele				
Branco	72 (37,9)	26 (40,0)	0,68	1 ^c
Pardo	62 (32,6)	21 (32,3)		0,85 (0,38 – 1,87)
Preta	51 (26,9)	15 (23,1)		0,85 (0,36 – 2,02)
Outros	5 (2,6)	3 (4,6)		2,50 (0,44 – 14,14)
Escolaridade				
Fundamental	7 (3,7)	3 (4,5)	0,85	1 ^c
Médio	97 (51,0)	24 (35,8)		0,63 (0,13 – 3,14)
Superior	86 (45,3)	40 (59,7)		0,63 (0,12 – 3,24)
Renda Familiar				
A	13 (7,0)	11 (16,7)	0,52	1 ^c
B	36 (19,2)	12 (18,2)		0,53 (0,16 – 1,76)
C	62 (33,2)	21 (31,8)		0,48 (0,16 – 1,46)
D	76 (40,6)	22 (33,3)		0,75 (0,25 – 2,24)
Etilismo				
Não	83 (43,2)	30 (44,8)	0,21	1 ^c
Sim	109 (56,8)	37 (55,2)		0,66 (0,34 – 1,27)
Tabagismo				
Não	182 (94,8)	62 (92,5)	0,77	1 ^c
Sim	10 (5,2)	5 (7,5)		0,81 (0,21 – 3,21)

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário.

^bAjustado por Idade, esporte praticado, local de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento.

IC = intervalo de confiança 95%.

^cGrupo de referência.

^dValores classificados em quartis.

Tabela 4. Análise de associação dos dados antropométricos dos atletas incluídos no estudo.

Variáveis	Controle (N = 192)	Caso LCA (N = 146)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
Peso (kg)^d				
≤ 64	50 (26,0)	35 (24,0)	0,85	1 ^c
65 a 74	56 (29,2)	32 (21,9)		0,78 (0,39 – 1,56)
75 a 84	41 (21,4)	36 (24,6)		1,04 (0,51 – 2,14)
≥ 85	45 (23,4)	43 (29,5)		0,99 (0,49 – 2,00)
Estatura^d				
≤ 1,67	51 (26,6)	38 (26,0)	0,78	1 ^c
1,68 a 1,74	47 (24,4)	36 (24,7)		0,95 (0,47 – 1,93)
1,75 a 1,80	43 (22,4)	39 (26,7)		1,07 (0,53 – 2,15)
> 1,80	51 (26,6)	33 (22,6)		0,74 (0,35 – 1,55)
IMC				
< 25,0	123 (64,0)	77 (52,7)	0,50	1 ^c
25,0 a 29,9	56 (29,2)	54 (37,0)		1,25 (0,71 – 2,20)
≥ 30	13 (6,8)	15 (10,3)		1,65 (0,63 – 4,32)

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bOR = Odds ratio, razão de chances ajustada pela idade, esporte praticado, nível competitivo, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional, dor pós-treinamento. IC = intervalo de confiança 95%. ^cGrupo de referência. ^dValores classificados em quartis.

Tabela 5. Análise de associação dos dados antropométricos dos casos de LCA sem contato.

Variáveis	Controle (N = 192)	Caso LCA sem contato (N = 67)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
Peso (kg)^d				
≤ 64	50 (26,0)	15 (22,4)	0,73	1 ^c
65 a 74	56 (29,2)	11 (16,4)		0,76 (0,29 – 2,00)
75 a 84	41 (21,4)	19 (28,4)		1,30 (0,52 – 3,21)
≥ 85	45 (23,4)	22 (32,8)		1,09 (0,44 – 2,70)
Estatura^d				
≤ 1,67	51 (26,6)	16 (23,9)	0,87	1 ^c
1,68 a 1,74	47 (24,4)	13 (19,4)		0,79 (0,30 – 2,10)
1,75 a 1,80	43 (22,4)	16 (23,9)		1,08 (0,42 – 2,81)
> 1,80	51 (26,6)	22 (32,8)		1,16 (0,47 – 2,88)
IMC				
< 25,0	123 (64,0)	37 (55,2)	0,99	1 ^c
25,0 a 29,9	56 (29,2)	23 (34,3)		1,02 (0,50 – 2,11)
≥ 30	13 (6,8)	7 (10,5)		1,01 (0,28 – 3,63)

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bAjustado por Idade, esporte praticado, local de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento. IC = intervalo de confiança 95%. ^cGrupo de referência. ^dValores classificados em quartis.

Os atletas que fizeram acompanhamento nutricional ou que sentiram dor após o treinamento apresentaram um risco maior de aproximadamente 2 vezes para ruptura do LCA, tanto considerando todos os atletas de LCA (**Tabela 6**) ou apenas os que lesionaram o LCA sem contato (**Tabela 6** e **Tabela 7**). Não foi observada diferença significativa entre o grupo controle e os casos com ruptura do LCA considerando o uso contínuo de medicamentos ou a presença de doença autoimune (**Tabela 6** e **Tabela 7**).

Tabela 6. Análise de associação dos dados clínicos dos 338 atletas incluídos no estudo.

Variáveis	Controle (N = 192)	Caso LCA (N = 146)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
Acompanhamento nutricional				
Não	106 (55,2)	56 (38,4)	0,02	1 ^c
Sim	86 (44,8)	90 (61,6)		1,86 (1,11 – 3,13)
Dor pós-treinamento				
Não	131(68,2)	69 (47,3)	0,001	1 ^c
Sim	61 (31,8)	77 (52,7)		2,37 (1,42 – 3,96)
Uso contínuo de medicamento^d				
Não	172 (90,5)	125 (88,7)	0,81	1 ^c
Sim	18 (9,5)	16 (11,3)		1,12 (0,45 – 2,76)
Doença autoimune^d				
Não	187 (98,4)	138 (97,9)	0,57	1 ^c
Sim	3 (1,6)	3 (2,1)		1,86 (0,22 – 15,68)

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário.

^bOR = *Odds ratio*, razão de chances ajustada pela idade, esporte praticado, nível competitivo, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional, dor pós-treinamento. IC = intervalo de confiança 95%.

^cGrupo de referência.

^dInformações obtidas de 331 atletas (controle = 190 e LCA = 141).

Tabela 7. Análise de associação dos dados clínicos considerando apenas os casos de LCA sem contato.

Variáveis	Controle (N = 192)	Caso LCA sem contato (N = 67)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
Acompanhamento nutricional				
Não	106 (55,2)	24 (35,8)	0,01	1 ^c
Sim	86 (44,8)	43 (64,2)		2,35 (1,19 – 4,64)
Dor pós- treinamento				
Não	131(68,2)	39 (58,2)	0,01	1 ^c
Sim	61 (31,8)	28 (41,8)		2,61 (1,31 – 5,17)
Uso contínuo de medicamento				
Não	172 (90,5)	58 (87,9)	0,88	1 ^c
Sim	18 (9,5)	8 (12,1)		1,09 (0,37 – 3,17)
Doença autoimune				
Não	187 (98,4)	64 (97,0)	0,82	1 ^c
Sim	3 (1,6)	2 (3,0)		1,29 (0,14 – 11,72)

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário.

^bAjustado por Idade, esporte praticado, local de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento.

IC = intervalo de confiança 95%.

^cGrupo de referência.

Foi observada diferença significativa comparando os casos de LCA e o grupo controle em relação ao esporte praticado (rúgbi, futebol, luta, handebol, polo aquático e outros) (**Tabela 8 e Tabela 9**). Os indivíduos incluídos no grupo de “outras” modalidades esportivas nos casos de LCA eram atletas de futebol americano (n = 7), basquete (n = 4), remo (n = 2), tênis (n = 2), crossfit (n = 1), ginástica artística (n = 1), hóquei na grama (n = 1), natação (n = 1) e voleibol (n = 1). Enquanto no grupo controle estavam presentes atletas de crossfit (n = 5), natação (n = 3), remo (n = 3), voleibol (n = 3), futebol americano (n = 1) e rúgbi de cadeira de rodas (n = 1).

Os atletas não federados apresentaram um efeito protetor (OR = 0,45 e IC 95% = 0,20 a 0,99) para a ruptura do LCA quando comparados aos atletas federados. O maior

tempo de prática esportiva (11 a 15 anos) também foi associado ao risco aumentado de ruptura do LCA (OR = 2,1 e IC 95% = 1,01 a 4,3). Não foi observada diferença significativa entre os dois grupos (LCA e controle) em relação ao membro dominante (**Tabela 8 e Tabela 9**).

Tabela 8. Análise de associação das características esportivas dos atletas.

Variáveis	Controle (N = 192)	Caso LCA (N = 146)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
Esporte praticado				
Rúgbi	79 (41,1)	38 (26,0)	0,05	1 ^c
Futebol	43 (22,4)	38 (26,0)		1,48 (0,68 – 3,20)
Luta	20 (10,4)	29 (19,9)		2,67 (0,91 – 7,88)
Handebol	13 (6,8)	15 (10,3)		4,20 (1,10 – 15,98)
Polo aquático	21 (11,0)	6 (4,1)		1,59 (0,35 – 7,26)
Outros ^f	16 (8,3)	20 (13,7)		5,28 (1,52 – 18,28)
Nível competitivo				
Federado	151 (78,6)	134 (91,8)	0,04	1 ^c
Não federado	41 (21,4)	12 (8,2)		0,45 (0,20 – 0,99)
Membro dominante^d				
Direito	154 (80,6)	107 (73,3)	0,30	1 ^c
Esquerdo	17 (8,9)	22 (15,1)		1,86 (0,84 – 4,13)
Ambos	20 (10,5)	17 (11,6)		1,10 (0,50 – 2,41)
Anos de prática esportiva^e				
≤ 5	69 (35,9)	24 (16,4)	0,05	1 ^c
6 a 10	62 (32,3)	39 (26,7)		1,64 (0,82 – 3,29)
11 a 15	41 (21,4)	42 (28,8)		2,09 (1,01 – 4,32)
> 15	20 (10,4)	41 (28,1)		2,06 (0,90 – 4,72)

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bOR = *Odds ratio*, razão de chances ajustada pela idade, esporte praticado, nível competitivo, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional, dor pós-treinamento. IC = intervalo de confiança 95%. ^cGrupo de referência. ^dInformações obtidas de 337 atletas (controle = 191). ^eValores classificados em quartis. ^fAs modalidades esportivas presentes nos casos de LCA foram futebol americano (n = 7), basquete (n = 4), remo (n = 2), tênis (n = 2), crossfit (n = 1), ginástica artística (n = 1), hóquei na grama (n = 1), natação (n = 1) e voleibol (n = 1). Enquanto no grupo controle estavam presentes atletas de crossfit (n = 5), natação (n = 3), remo (n = 3), voleibol (n = 3), futebol americano (n = 1) e rúgbi de cadeira de rodas (n = 1).

Tabela 9. Análise de associação das características esportivas dos atletas considerando apenas os casos de LCA sem contato.

Variáveis	Controle (N = 192)	Caso LCA sem contato (N = 67)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
Esporte praticado				
Rugby	79 (41,1)	15 (22,4)	0,03	1 ^c
Futebol	43 (22,4)	22 (32,8)		3,30 (1,38 – 7,92)
Luta	20 (10,4)	11 (16,4)		5,00 (1,24 – 20,15)
Handebol	13 (6,8)	4 (6,0)		4,15 (0,75 – 22,87)
Polo aquático	21 (11,0)	4 (6,0)		8,24 (1,28 – 52,95)
Outros	16 (8,3)	11 (16,4)		9,48 (1,84 – 48,81)
Nível competitivo				
Federado	151 (78,6)	61 (91,0)	0,10	1 ^c
Não federado	41 (21,4)	6 (9,0)		0,44 (0,16 – 1,21)
Membro dominante				
Direito	154 (80,6)	53 (79,1)	0,70	1 ^c
Esquerdo	17 (8,9)	8 (11,9)		1,59 (0,53 – 4,78)
Ambos	20 (10,5)	6 (9,0)		1,17 (0,39 – 3,54)
Anos de prática esportiva^d				
≤ 5	69 (35,9)	11 (16,5)	0,20	1 ^c
6 a 10	62 (32,3)	21 (31,3)		2,41 (0,96 – 6,05)
11 a 15	41 (21,4)	14 (20,9)		1,81 (0,67 – 4,87)
> 15	20 (10,4)	21 (31,3)		2,47 (0,89 – 6,87)

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bAjustado por Idade, esporte praticado, local de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento. IC = intervalo de confiança 95%. ^cGrupo de referência. ^dValores classificados em quartis.

O local de treinamento foi significativamente diferente comparando os casos de LCA e o grupo controle. Não foi observada diferença significativa entre os casos com ruptura do LCA e o grupo controle considerando a realização de aquecimento antes dos treinamentos/jogos, o tipo de preparador/técnico, o tipo de piso utilizado para treinamento e prática esportiva e nem para as horas semanais de treinamento (**Tabela 10 e Tabela 11**).

Tabela 10. Análise de associação das características de treinamento dos atletas.

Variáveis	Controle (N = 192)	Caso LCA (N = 146)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
Aquecimento				
Não	10 (5,2)	5 (3,4)	0,38	1 ^c
Sim	182 (94,8)	141 (96,6)		1,80 (0,48 – 6,82)
Preparador de treino				
Educador físico	132 (68,8)	98 (67,1)	0,93	1 ^c
Ex-atleta profissional	42 (21,8)	23 (15,8)		0,91 (0,46 – 1,79)
Ambos	18 (9,4)	25 (17,1)		1,09 (0,50 – 2,38)
Local de treino				
Grama	121 (63,0)	84 (57,5)	0,008	1 ^c
Quadra	13 (6,8)	15 (10,3)		0,43 (0,10 – 1,95)
Tatame	20 (10,4)	29 (19,9)		0,47 (0,19 – 1,19)
Piscina	24 (12,6)	7 (4,8)		0,08 (0,02 – 0,38)
Praia	7 (3,6)	7 (4,8)		0,31 (0,07 – 1,40)
Outros ^e	7 (3,6)	4 (2,7)		0,06 (0,01 – 0,50)
Tipo de piso				
Flexível	141 (73,4)	114 (78,1)	0,18	1 ^c
Rígido	17 (8,9)	16 (10,9)		0,76 (0,22 – 2,65)
Água	27 (14,1)	9 (6,2)		0,29 (0,07 – 1,18)
Areia	7 (3,6)	7 (4,8)		1,54 (0,28 – 8,54)
Horas de treino^d				
≤ 8	63 (32,8)	32 (21,9)	0,72	1 ^c
9 a 12	58 (30,2)	37 (25,3)		0,88 (0,43 – 1,82)
13 a 18	38 (19,8)	36 (24,7)		1,13 (0,54 – 2,38)
> 18	33 (17,2)	41 (28,1)		1,33 (0,61 – 2,91)

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bOR = Odds ratio, razão de chances ajustada pela idade, esporte praticado, nível competitivo, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional, dor pós-treinamento. IC = intervalo de confiança 95%. ^cGrupo de referência. ^dValores classificados em quartis. Horas por semana. ^eNo grupo dos casos de LCA, 2 atletas treinavam em lagoa, 1 em boxfit e outro em ginásio de ginástica artística. Já no grupo controle 4 atletas treinavam em boxfit e 3 em lagoa.

Tabela 11. Análise de associação das características de treinamento dos atletas considerando apenas os casos de LCA sem contato.

Variáveis	Controle (N = 192)	Caso LCA sem contato (N = 67)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
Aquecimento				
Não	10 (5,2)	3 (4,5)	0,80	1 ^c
Sim	182 (94,8)	64 (95,5)		1,24 (0,23 – 6,62)
Preparador de treino				
Educador físico	132 (68,8)	44 (65,7)	0,74	1 ^c
Ex-atleta profissional	42 (21,8)	10 (14,9)		0,79 (0,33 – 1,91)
Ambos	18 (9,4)	13 (19,4)		1,26 (0,49 – 3,26)
Local de treino				
Grama	121 (63,0)	41 (61,2)	0,01	1 ^c
Quadra	13 (6,8)	6 (8,9)		0,06 (0,01 – 0,82)
Tatame	20 (10,4)	11 (16,4)		0,23 (0,06 – 0,90)
Piscina	24 (12,6)	5 (7,5)		0,04 (0,01 – 0,47)
Praia	7 (3,6)	2 (3,0)		0,04 (0,002 – 0,52)
Outros	7 (3,6)	2 (3,0)		0,01 (0,001 – 0,13)
Tipo de piso				
Flexível	141 (73,4)	52 (77,6)	0,29	1 ^c
Rígido	17 (8,9)	7 (10,4)		0,24 (0,05 – 1,17)
Água	27 (14,1)	6 (9,0)		0,62 (0,12 – 3,18)
Areia	7 (3,6)	2 (3,0)		1,00 (0,09 – 10,65)
Horas de treino^d				
≤ 8	63 (32,8)	15 (22,4)	0,43	1 ^c
9 a 12	58 (30,2)	16 (23,9)		1,18 (0,47 – 2,97)
13 a 18	38 (19,8)	15 (22,4)		1,51 (0,58 – 3,87)
> 18	33 (17,2)	21 (31,3)		2,13 (0,82 – 5,51)

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bAjustado por Idade, esporte praticado, local de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento. IC = intervalo de confiança 95%. ^cGrupo de referência. ^dValores classificados em quartis. Horas por semana.

5.3 Análise genética

A distribuição da frequência dos alelos e genótipos dos polimorfismos dos genes *COL1A1* (rs1107946) e *COL1A2* (rs412777, rs42524, rs2621215) nos casos de LCA e no

grupo controle estão descritas na **Figura 10 e Figura 11**, respectivamente. Após análise univariada não foi observada diferença significativa entre os dois grupos na frequência dos alelos (**Figura 10**) e genótipos (**Figura 11**) dos polimorfismos investigados, tanto para o grupo total de LCA (**Figura 10A e Figura 11A**) quanto para o grupo de LCA sem contato (**Figura 10B e Figura 11B**), quando comparados ao grupo controles. Apenas a frequência dos genótipos do polimorfismo rs42524 do gene *COL1A2* foi significativamente diferente entre controles e os casos de LCA sem contato (**Figura 11B**).

A influência dos polimorfismos dos genes *COL1A1* (**Tabela 12**) e *COL1A2* (**Tabela 13 a Tabela 15**) na ruptura do LCA também foi avaliada após análise multivariada considerando a importância biológica de cada variável dos indivíduos. Comparando todos os atletas de LCA com o grupo controle, o modelo de regressão logística foi ajustado pela idade, esporte praticado, nível competitivo, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento. Enquanto na análise multivariada, comparando os atletas de LCA sem contato com os controles, o modelo de regressão logística foi ajustado pela idade, esporte praticado, local de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento.

Os polimorfismos rs1107946 do gene *COL1A1* (**Tabela 12**) e rs412777 do gene *COL1A2* (**Tabela 13**) não foram associados com a ruptura do LCA. O genótipo variante CC do polimorfismo rs42524 do gene *COL1A2* (**Tabela 14**) aumenta o risco de ruptura do LCA sem contato em aproximadamente 5 vezes. O risco aumentado para ruptura do LCA sem contato também foi observado na presença do alelo (G) e do genótipo (GG) variante do polimorfismo rs2621215 do gene *COL1A2* (**Tabela 15**).

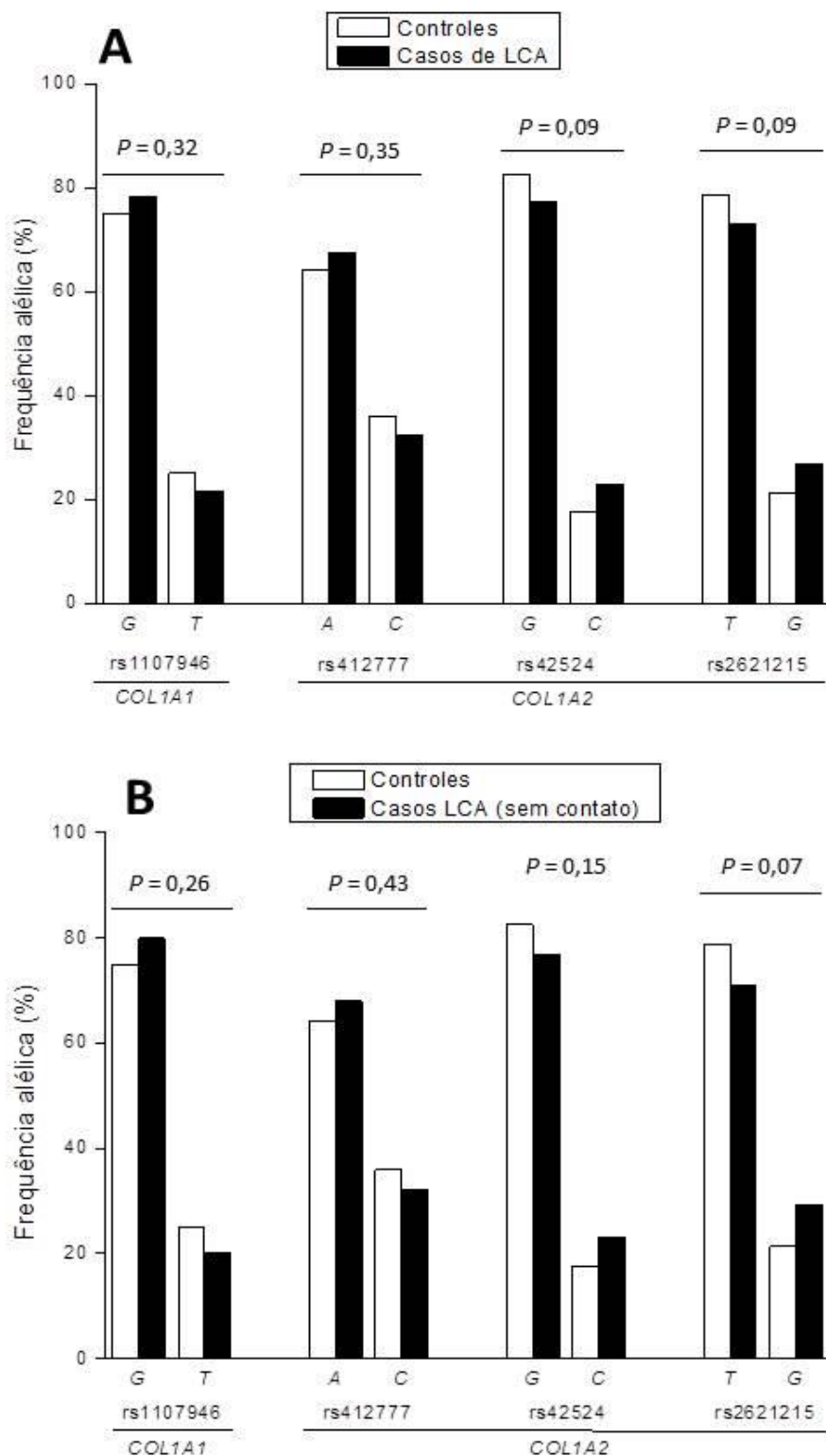


Figura 10. Distribuição da frequência dos alelos dos polimorfismos investigados dos genes *COL1A1* e *COL1A2* no grupo controle e nos casos de LCA total (A) e LCA sem contato (B).
 Não houve diferença significativa na distribuição dos alelos entre casos e controles após análise univariada pelo teste χ^2 .

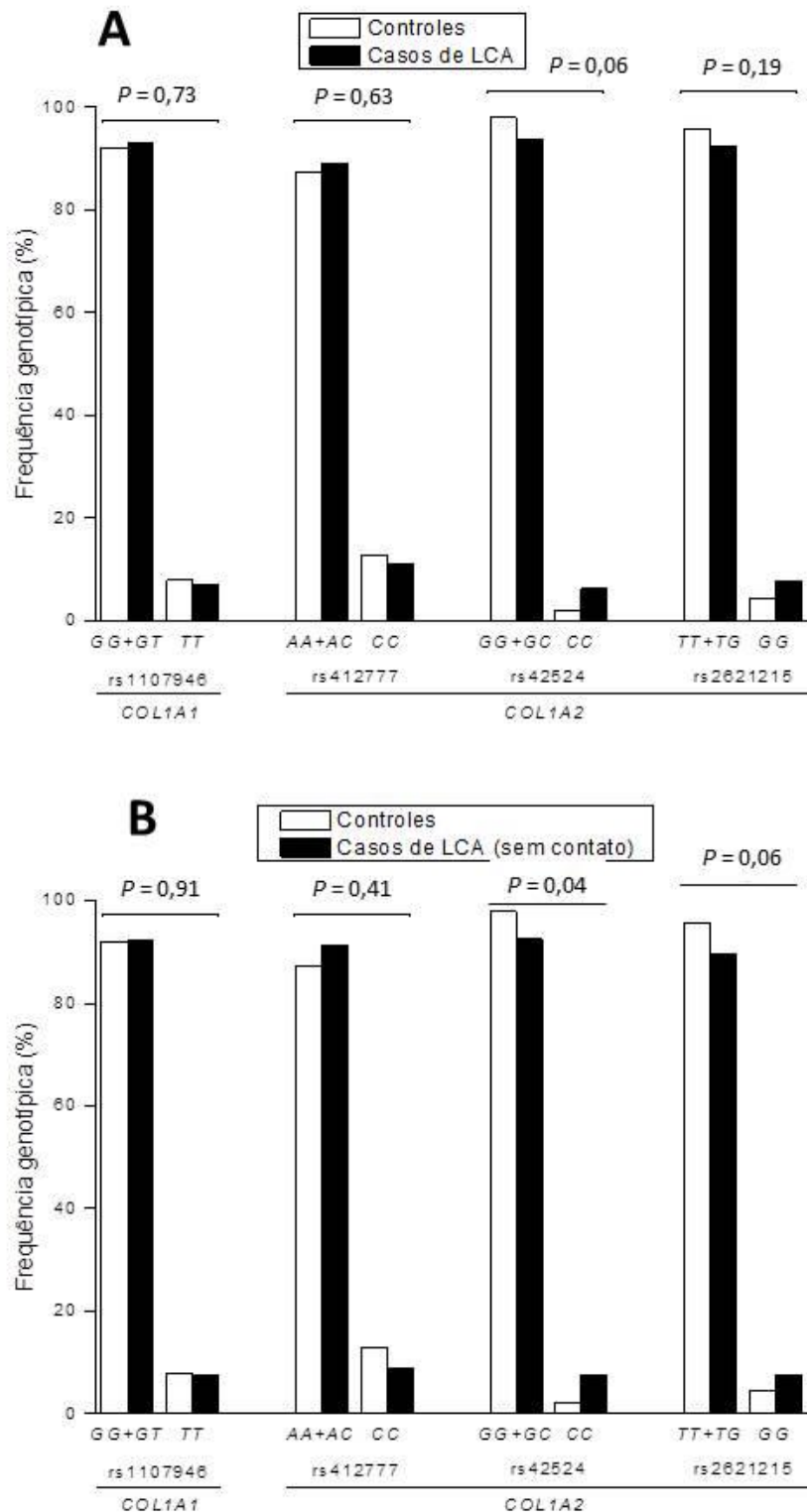


Figura 11. Distribuição da frequência dos genótipos dos polimorfismos dos genes *COL1A1* e *COL1A2* nos atletas controle e nos casos de LCA total (A) e LCA sem contato (B).

Houve diferença significativa na distribuição dos genótipos apenas para o polimorfismo rs42524 comparando os casos de LCA sem contato e o grupo controle (análise univariada pelo teste χ^2).

Tabela 12. Análise de associação do polimorfismo do gene *COL1A1* com a ruptura do LCA.

<i>COL1A1</i> rs1107946	Controle (N = 190)	Caso LCA (N = 145)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
GG	110 (57,9)	92 (63,4)	0,61	1 ^c
GT	65 (34,2)	43 (29,7)		0,81 (0,46 – 1,42)
TT	15 (7,9)	10 (6,9)		1,27 (0,48 – 3,34)
GG	110 (57,9)	92 (63,4)	0,64	0,88 (0,52 – 1,49)
GT + TT	80 (42,1)	53 (36,6)		
GG + GT	175 (92,1)	135 (93,1)	0,52	1 ^c
TT	15 (7,9)	10 (6,9)		1,37 (0,53 – 3,53)
G	285 (75,0)	227 (78,3)	0,92	1 ^c
T	95 (25,0)	63 (21,7)		0,98 (0,64 – 1,50)

<i>COL1A1</i> rs1107946	Controle (N = 190)	LCA sem contato (N = 67)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^d
GG	110 (57,9)	45 (67,2)	0,58	1 ^c
GT	65 (34,2)	17 (25,4)		0,71 (0,33 – 1,50)
TT	15 (7,9)	5 (7,4)		1,24 (0,36 – 4,27)
GG	110 (57,9)	45 (67,2)	0,52	1 ^c
GT + TT	80 (42,1)	22 (32,8)		0,80 (0,40 – 1,59)
GG + GT	175 (92,1)	62 (92,4)	0,59	1 ^c
TT	15 (7,9)	5 (7,6)		1,39 (0,41 – 4,67)
G	285 (75,0)	107 (79,9)	0,77	1 ^c
T	95 (25,0)	27 (20,1)		0,92 (0,52 – 1,62)

OR = Odds ratio e IC = intervalo de confiança 95%.

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário.^bModelo de regressão logística ajustado pela idade, esporte praticado, nível competitivo, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento.^cGrupo de referência.^dModelo de regressão logística ajustado pela idade, esporte praticado, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento.

Tabela 13. Análise de associação do polimorfismo rs412777 do gene *COL1A2* com a ruptura do LCA.

<i>COL1A2</i> rs412777	Controle (N = 188)	Caso LCA (N = 145)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
AA	77 (40,9)	67 (46,2)	0,33	1 ^c
AC	87 (46,3)	62 (42,8)		0,85 (0,50 – 1,46)
CC	24 (12,8)	16 (11,0)		0,53 (0,23 – 1,24)
AA	77 (40,9)	67 (46,2)	0,33	1 ^c
AC + CC	111 (59,0)	78 (53,8)		0,78 (0,47 – 1,29)
AA + AC	164 (87,2)	129 (89,0)	0,18	1 ^c
CC	24 (12,8)	16 (11,0)		0,58 (0,26 – 1,28)
A	241 (64,1)	196 (67,6)	0,17	1 ^c
C	135 (35,9)	94 (32,4)		0,77 (0,53 – 1,12)

<i>COL1A2</i> rs412777	Controle (N = 188)	LCA sem contato (N = 67)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^d
AA	77 (40,9)	30 (44,8)	0,35	1 ^c
AC	87 (46,3)	31 (46,3)		1,15 (0,58 – 2,28)
CC	24 (12,8)	6 (8,9)		0,51 (0,16 – 1,59)
AA	77 (40,9)	30 (44,8)	0,93	1 ^c
AC + CC	111 (59,0)	37 (55,2)		0,97 (0,50 – 1,86)
AA + AC	164 (87,2)	61 (91,1)	0,18	1 ^c
CC	24 (12,8)	6 (8,9)		0,48 (0,16 – 1,41)
A	241 (64,1)	91 (67,9)	0,46	1 ^c
C	135 (35,9)	43 (32,1)		0,84 (0,52 – 1,35)

OR = Odds ratio e IC = intervalo de confiança 95%.

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário.

^bModelo de regressão logística ajustado pela idade, esporte praticado, nível competitivo, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento.

^cGrupo de referência.

^dModelo de regressão logística ajustado pela idade, esporte praticado, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento.

Tabela 14. Análise de associação do polimorfismo rs42524 do gene *COL1A2* com a ruptura do LCA.

<i>COL1A2</i> rs42524	Controle (N = 191)	Caso LCA (N = 145)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
GG	128 (67,0)	88 (60,7)	0,36	1 ^c
GC	59 (30,9)	48 (33,1)		1,13 (0,66 – 1,93)
CC	4 (2,1)	9 (6,2)		2,60 (0,66 – 10,23)
GG	128 (67,0)	88 (60,7)	0,44	1 ^c
GC + CC	63 (33,0)	57 (39,3)		1,23 (0,73 – 2,06)
GG + GC	187 (97,9)	136 (93,8)	0,19	1 ^c
CC	4 (2,1)	9 (6,2)		2,48 (0,64 – 9,61)
G	315 (82,5)	224 (77,2)	0,27	1 ^c
C	67 (17,5)	66 (22,8)		1,28 (0,83 – 1,97)

<i>COL1A2</i> rs42524	Controle (N = 191)	LCA sem contato (N = 67)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^d
GG	128 (67,0)	41 (61,2)	0,14	1 ^c
GC	59 (30,9)	21 (31,3)		1,09 (0,53 – 2,23)
CC	4 (2,1)	5 (7,5)		5,00 (1,00 – 24,93)
GG	128 (67,0)	41 (61,2)	0,41	1 ^c
GC + CC	63 (33,0)	26 (38,8)		1,32 (0,68 – 2,58)
GG + GC	187 (97,9)	62 (92,5)	0,05	1 ^c
CC	4 (2,1)	5 (7,5)		4,87 (1,02 – 23,88)
G	315 (82,5)	103 (76,9)	0,17	1 ^c
C	67 (17,5)	31 (23,1)		1,47 (0,85 – 2,54)

OR = Odds ratio e IC = intervalo de confiança 95%.

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário.

^bModelo de regressão logística ajustado pela idade, esporte praticado, nível competitivo, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento.

^cGrupo de referência.

^dModelo de regressão logística ajustado pela idade, esporte praticado, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento.

Tabela 15. Análise de associação do polimorfismo rs2621215 do gene *COL1A2* com a ruptura do LCA.

<i>COL1A2</i> rs2621215	Controle (N = 188)	Caso LCA (N = 145)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^b
TT	116 (61,7)	78 (53,8)	0,29	1 ^c
TG	64 (34,0)	56 (38,6)		1,31 (0,77 – 2,23)
GG	8 (4,3)	11 (7,6)		2,11 (0,72 – 6,19)
TT	116 (61,7)	78 (53,8)	0,19	1,41 (0,85 – 2,33)
TG + GG	72 (38,3)	67 (46,2)		
TT + TG	180 (95,7)	134 (92,4)	0,23	1 ^c
GG	8 (4,3)	11 (7,6)		1,90 (0,66 – 5,47)
T	296 (78,7)	212 (73,1)	0,12	1 ^c
G	80 (21,3)	78 (26,9)		1,38 (0,92 – 2,08)
<i>COL1A2</i> rs2621215	Controle (N = 188)	LCA sem contato (N = 67)	P valor ^a	OR ajustada (IC 95 %) ^d
TT	116 (61,7)	35 (52,2)	0,13	1 ^c
TG	64 (34,0)	25 (37,3)		1,36 (0,68 – 2,73)
GG	8 (4,3)	7 (10,5)		3,54 (1,00 – 12,55)
TT	116 (61,7)	35 (52,2)	0,15	1 ^c
TG + GG	72 (38,3)	32 (47,8)		1,60 (0,84 – 3,08)
TT + TG	180 (95,7)	60 (89,6)	0,02	1 ^c
GG	8 (4,3)	7 (10,4)		4,05 (1,23 – 13,35)
T	296 (78,7)	95 (70,9)	0,05	1 ^c
G	80 (21,3)	39 (29,1)		1,65 (1,02 – 2,76)

OR = Odds ratio e IC = intervalo de confiança 95%.

^aP calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário.

^bModelo de regressão logística ajustado pela idade, esporte praticado, nível competitivo, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento.

^cGrupo de referência.

^dModelo de regressão logística ajustado pela idade, esporte praticado, local de treinamento, anos de treinamento, acompanhamento nutricional e dor pós-treinamento.

6 DISCUSSÃO

Fatores extrínsecos e intrínsecos podem estar associados a ruptura do LCA (BODEN *et al.*, 2000; RENSTROM *et al.*, 2008; PFEIFER *et al.*, 2018). Estudos anteriores descreveram uma predisposição familiar para ruptura do LCA, indicando que fatores genéticos podem desempenhar um papel relevante no risco para essa lesão (HARNER *et al.*, 1994; FLYNN *et al.*, 2005; HEWETT *et al.*, 2010; PFEIFER *et al.*, 2018). Atletas com ruptura do LCA apresentam mais de duas vezes chances/risco de possuírem um parente de primeiro, segundo ou terceiro grau com a mesma lesão comparados aos atletas sem lesão do LCA (FLYNN *et al.*, 2005). Além disso, já foi descrito que irmãos com lesões bilaterais do LCA compartilham fatores de risco intrínsecos para desenvolvimento da lesão (HEWETT *et al.*, 2010).

A ruptura do LCA é uma lesão do joelho com alta incidência entre os atletas, tornando-se um problema frequente na medicina esportiva, já que apresenta um alto custo de tratamento e um longo tempo de recuperação para o retorno à prática esportiva (DE LOES *et al.*, 2000; GIANOTTI *et al.*, 2009; MONTALVO *et al.*, 2019). Neste estudo, a incidência de lesão no LCA foi de 17,6%, sendo mais frequente entre os atletas que praticam rúgbi e futebol (52%), seguido da luta (20%), de acordo com o que já foi descrito anteriormente para outros esportes coletivos (DE LOES *et al.*, 2000; BODEN *et al.*, 2000; MARSHALL *et al.*, 2007; JOSEPH *et al.*, 2013; BEYNNON *et al.*, 2014; GORNITZKY *et al.*, 2016). DE LOES e colaboradores descreveram a incidência de LCA e LCP entre atletas de handebol (26%), rúgbi (28%) e futebol (20%) (DE LOES *et al.*, 2000), similares ao que identificamos no presente estudo.

O esporte praticado pode ser um fator de risco para a ruptura do LCA (PARKKARI *et al.*, 2008; FIELD *et al.*, 2019). Neste estudo, observamos que o handebol foi associado

com um risco aumentado de aproximadamente 4 vezes para a ruptura do LCA. A súbita mudança de direção ou uma manobra de drible combinada com desaceleração e aterrissagem de um salto são situações comuns de jogo que podem provocar uma lesão no LCA (MARSHALL *et al.*, 2007; LAIBL & SHERMAN, 2014). Além disso, foi observado que os atletas que treinam/praticam esporte na piscina apresentam um fator de proteção para ruptura do LCA. Esportes praticados na água, mesmo sendo coletivos, não envolvem desaceleração e mudanças bruscas de direção como o futebol, rúgbi e handebol, que são praticados em grama, quadra e/ou areia e, conseqüentemente, apresentam uma alta incidência de lesões (MACLEOD *et al.*, 2014). O tipo de superfície utilizada na prática esportiva parece ser um fator de risco para o desenvolvimento de lesões (ACEVEDO *et al.*, 2014), especialmente as superfícies que causam um maior atrito e impacto após os saltos, como já foi observado entre atletas de handebol (OLSEN *et al.*, 2003). O acompanhamento nutricional foi um fator importante na prevenção para a ruptura do LCA, corroborando com recomendações propostas anteriormente para prevenção da lesão do LCA (SILVERS *et al.*, 2005).

A incidência de ruptura do LCA é alta entre as atletas do sexo feminino (BROPHY *et al.*, 2010; BEYNNON *et al.*, 2014). As mulheres que praticam esportes que envolvem aterrissagem e giro apresentam até 6 vezes mais lesões do que os atletas do sexo masculino (HEWETT *et al.*, 2005). Neste estudo, apenas 36% dos casos de LCA foram do sexo feminino. Essa menor incidência proporcional de casos de lesão em mulheres pode refletir uma realidade brasileira da epidemiologia de lesão de ruptura do LCA. Contudo, não existem estudos prévios com a população brasileira para corroborar esses achados.

Tem sido sugerida a idade como um fator de risco para ruptura do LCA (BAHR & HOLME, 2003; CHEN *et al.*, 2015). Neste estudo, foi observado que os atletas entre os 21 e 24 anos apresentaram um risco aumentado de aproximadamente 4 vezes para ruptura do

LCA e esse risco é ainda maior (aproximadamente 8 vezes) para atletas acima dos 30 anos de idade. CHEN e colaboradores, em um estudo realizado com a população chinesa, descreveram a média de idade dos casos de LCA em torno de 29 anos ($28,7 \pm 6,6$ anos) (CHEN *et al.*, 2015). BAHR e HOLME observaram que a idade é um fator de risco significativo para lesões esportivas, logo, em jogadores mais velhos existe um risco maior de sofrer uma lesão devido à prática do esporte (BAHR & HOLME, 2003).

Diversos estudos já descreveram polimorfismos genéticos como possíveis fatores de risco para lesão do LCA. O efeito do polimorfismo depende do local no genoma onde está localizado e o impacto do polimorfismo pode variar de nenhum efeito até alterações no padrão de expressão, atividade diminuída, aumentada ou nula da proteína envolvida. Muitos estudos sobre lesões do LCA e a influência de polimorfismos já estudaram genes candidatos associados com o tecido musculoesquelético e proteínas estruturais (JOHN *et al.*, 2016a; KAYNAK *et al.*, 2017; KIM *et al.*, 2017; PFEIFER *et al.*, 2018). Nos ligamentos e tendões, o colágeno constitui 70% a 80% do peso seco (HOFFMANN & GROSS, 2007). O fortalecimento ou enfraquecimento do ligamento, devido as alterações em seus principais componentes, pode afetar a incidência de rupturas dos ligamentos e tendões. Nesse contexto, polimorfismos em genes que codificam as cadeias de colágeno podem estar associados com o risco de ruptura do LCA (POSTHUMUS *et al.*, 2009a; POSTHUMUS *et al.*, 2009b; POSTHUMUS *et al.*, 2010; FICEK *et al.*, 2013; STEPIEN-SLODKOWSKA *et al.*, 2015a; STEPIEN-SLODKOWSKA *et al.*, 2015b; JOHN *et al.*, 2016b; KAYNAK *et al.*, 2017).

No presente estudo os polimorfismos rs1107946 do gene *COL1A1* e rs412777 do gene *COL1A2* não foram associados com a ruptura do LCA. Esses resultados estão de acordo com um estudo de coorte recente, que avaliou no período de 2007 a 2015, 851 atletas femininas de elite de esportes coletivos na Noruega e Finlândia, e que não encontrou associação da ruptura do LCA (119 atletas) com 6 polimorfismos em genes que codificam o

colágeno (*COL1A1*: rs1107946 e rs1800012; *COL3A1*: rs1800255; *COL5A1*: rs12722 e rs13946; *COL12A1*: rs970547). Contudo, o estudo teve um período de seguimento pequeno e foi realizado com uma população restrita, composta apenas de mulheres que praticam esportes coletivos de alto risco (SIVERTSEN *et al.*, 2019). Além disso, FICEK e colaboradores avaliaram 91 jogadores profissionais de futebol na Polônia com ruptura do LCA e 143 controles, e não observaram associação do polimorfismo *COL1A1* rs1107946 com a ruptura do LCA, apenas quando estava combinado com o polimorfismo rs1800012 também do gene *COL1A1* (haplótipo GT rs1107946 + rs1800012) (FICEK *et al* 2013). O polimorfismo rs1107946 está localizado na região promotora (-1997G>T) do gene *COL1A1* e a presença do alelo G aumenta a atividade transcricional do gene quando comparado ao alelo A, descrito em um estudo *in vitro* utilizando osteoblastos (GARCIA-GIRALT *et al.*, 2002). Já o polimorfismo *COL1A2* rs412777 está localizado no éxon 25, caracterizado pela troca de uma A por uma C (A>C) e até o presente momento não existem dados na literatura avaliando a associação desse polimorfismo com a ruptura do LCA.

Os polimorfismos rs42524 e rs2621215 do gene *COL1A2*, no presente estudo, foram associados com o risco de ruptura do LCA sem contato. Os genótipos variantes *COL1A2* rs42524 CC e rs2621215 GG foram associados com um aumento do risco de aproximadamente 5 e 4 vezes, respectivamente, para a ruptura do LCA sem contato. Até o momento não existem dados na literatura avaliando a associação de ambos os polimorfismos do gene *COL1A2* com a ruptura do LCA. O polimorfismo *COL1A2* rs42524 está localizado no éxon 28 (G>C), primeiro códon da tripla hélice, caracterizado pela troca de um aminoácido alanina por uma prolina (Ala549Pro) na posição Y do domínio de repetição glicina X-Y da região helicoidal do colágeno I $\alpha 2$ (ENGEL *et al.*, 1977; YONEYAMA *et al.*, 2004; LINDAHL *et al.*, 2009). YONEYAMA e colaboradores realizaram um estudo *in vitro* e observaram que a alteração na conformação da proteína devido a troca de aminoácido

promove uma mudança da rigidez e elasticidade do colágeno tipo I. A presença do aminoácido prolina faz com que a tripla hélice da proteína fique mais estável estruturalmente quando comparado com a presença da alanina no resíduo 459 (YONEYAMA *et al.*, 2004). O polimorfismo *COL1A2* rs2621215 está localizado no íntron 46 e possivelmente em conjunto com outros polimorfismos podem afetar a remoção dos íntrons do gene do colágeno tipo I $\alpha 2$ (YONEYAMA *et al.*, 2004). Esse polimorfismo já foi associado anteriormente com doenças dependentes de colágeno, como o aneurisma intracraniano (YONEYAMA *et al.*, 2004; MENG *et al.*, 2019). Uma possibilidade é que este polimorfismo produza um colágeno mais rígido, o que pode aumentar sua suscetibilidade a rupturas.

Finalmente, os atletas são um grupo de risco para lesão no LCA, já que possuem um estilo de vida relativamente ativo, mesmo após o final de suas carreiras de elite. Dois polimorfismos no gene *COL1A2*, que codifica o colágeno tipo I, foram associados com o risco aumentado para ruptura do LCA sem contato, reforçando a predisposição genética na etiologia da lesão. Medidas de prevenção e treinamentos individualizados podem ser direcionados a indivíduos com uma composição genética específica, com o intuito de prevenir lesões do LCA e, conseqüentemente, o afastamento dos atletas em suas atividades.

7 CONCLUSÃO

Os polimorfismos rs42524 e rs2621215 do gene *COL1A2* foram associados com o risco aumentado de aproximadamente 4-5 vezes para ruptura do LCA sem contato. Além disso, a idade, o esporte praticado, o local de treinamento, o nível competitivo do atleta e o tempo de prática esportiva foram significativamente diferentes entre os casos de LCA e os atletas do grupo sem lesão (controles). Os achados reforçam a influência de fatores extrínsecos e intrínsecos no risco de lesão em atletas, e o conhecimento da informação pode orientar os profissionais envolvidos nas equipes multidisciplinares responsáveis pelo treinamento e cuidado dos atletas. Além disso, a avaliação dos polimorfismos descritos neste estudo pode auxiliar na triagem de atletas que possuam um risco aumentado de lesão, modificando suas rotinas individualizadas de treinamento. Mais estudos são necessários para evidenciar a associação entre polimorfismo e ruptura de LCA.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACEVEDO, R. J.; RIVERA-VEJA, A.; MIRANDA, G.; MICHEO, W. Anterior Cruciate Ligament Injury: Identification of Risk Factors and Prevention Strategies. **Current Sports Medicine Reports**, v. 13, n. 3, p. 186-91, 2014.

AMIS, A. A. The functions of the fibre bundles of the anterior cruciate ligament in anterior drawer, rotational laxity and the pivot shift. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v.20, n.4, p. 613-20, 2012.

ANDRIACCHI, T. P.; STANWYCK, T. S.; GALANTE, J. O. Knee biomechanics and total knee replacement. **The Journal of Arthroplasty**, v.1, n.3, p. 211-9, 1986.

ANDRIKOULA, S.; TOKIS, A.; VASILADIS H.S.; GEORGOULIS A. The extensor mechanism of the knee joint: an anatomical study. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v.14, n.3, p. 214-20, 2006.

ARENDT, E.; DICK, R. Knee injury patterns among men and women in collegiate basketball and soccer. NCAA data and review of literature. **American Journal Sports Medicine**, v. 23, n.6, p. 694-701, 1995.

ARIUMI, A.; SATO T.; KOBAYASHI, K.; KOGA, Y.; OMORI, G.; MINATO, I.; ENDO, N. Three-dimensional lower extremity alignment in the weight-bearing standing position in healthy elderly subjects. **Journal of Orthopaedic Science**, v.15, n.1, p. 64-70, 2010.

ASTUR, D. C.; OLIVEIRA, S. G.; BADRA, R.; ARLIANI, G. G.; KALEKA, C. C.; JALIKJIAN, W.; GOLANÓ, P.; COHEN, M. Updating of the anatomy of the extensor mechanism of the knee using a three-dimensional viewing technique. **Revista brasileira de ortopedia**, v.46, n.5, p.490-4, 2011.

BAUMERT, P., LAKE, M. J.; STEWART, C. E.; DRUST, B.; ERSKINE; R. M. Genetic variation and exercise-induced muscle damage: implications for athletic performance, injury and ageing. **European Journal Applied Physiology**, n.116, v.9, p. 1595-625, 2016.

BERDIS, A. S., VEALE, K.; FLEISSNER, JR P.R. Outcomes of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Using Biologic Augmentation in Patients 21 Years of Age and Younger. **Arthroscopy**, 2019.

BERTUZZI, R., PASQUA, L. A., BUENO, S., LIMA-SILVA, A. E., MATSUDA, M., MARQUEZINI, M., & SALDIVA, P. H. Is the COL5A1 rs12722 gene polymorphism associated with running economy? **PloS one**, v.9, n.9, 2004.

BAHR, R.; HOLME, I. Risk factors for sports injuries: a methodological approach. **British Journal of Sports Medicine**, v. 37, p. 384–92, 2003.

BEYNNON, B. D., VACEK, P. M., NEWELL, M. K., TOURVILLE, T. W., SMITH, H. C., SHULTZ, S. J., SLAUTERBECK J.R., JOHNSON, R. J. The effects of level of competition, sport, and sex on the incidence of first-time noncontact anterior cruciate ligament injury. **American Journal of Sports Medicine**, v.42, n.8, p.1806-12, 2014.

BI, Y.; SUN, W; CHEN, X.; LI, M.; LIANG, H.; CAI, M.; ZHU, Y.; HE, X.; XU, F.; WENG, J. Effect of early insulin therapy on nuclear factor κ B and cytokine gene expressions in the liver and skeletal muscle of high-fat diet, streptozotocin-treated diabetic rats. **Acta diabetologica**, v.45, n.3, p.167, 2008.

BIRK, D. E. Type V collagen: heterotypic type I/V collagen interactions in the regulation of fibril assembly. **Micron**, v.32, n.3, p. 223-37, 2001.

BIRK, D. E.; FITCH, J. M.; BABIARZ, J. P.; DOANE, K. J.; LINSSEN, T. F. Collagen fibrillogenesis in vitro: interaction of types I and V collagen regulates fibril diameter. **Journal of Cell Science**, n. 95, n. 4, p. 649-57, 1990.

BROPHY R., SILVERS H.J., GONZALES T. Gender influences: the role of leg dominance in ACL injury among soccer players. **British Journal Sports and Medicine**, v. 44, n. 10, p. 694–7, 2010.

BROWN, J. C., MILLER, C. J.; SCHWELLNUS, M. P.; COLLINS, M. Range of motion measurements diverge with increasing age for COL5A1 genotypes. **Scandinavian Journal Medicine and Science Sports**, v. 21, n. 6, p. 266-72, 2011.

BODEN, B. P.; DEAN, G. S.; FEAGIN, J. A.; GARRETT, W. E. Mechanisms of anterior cruciate ligament injury. **Orthopedics**, v. 23, n. 6, p. 573-78, 2000.

CARAFFA, A.; CERULLI, G.; PROJETTI, M.; AISA, G.; RIZZO, A. Prevention of anterior cruciate ligament injuries in soccer. A prospective controlled study of proprioceptive training. **Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy**, v. 4, n.1 , 19-21, 1996.

CHAMBERLAIN, C.S.; CROWLEY, E.M.; KOBAYASHI, H.; ELICEIRI, K.W.; VANDERBY, R. Quantification of collagen organization and extracellular matrix factors within the healing ligament. **Microscopy and Microanalysis Research**, v. 17, p. 779–87, 2011.

CHAO, K.-M.; HARDISON, R. C.; MILLER, W. Recent developments in linear-space alignment methods: A survey. **Journal of Computational Biology**, v.1, n. 4, p. 271-91, 1994.

CHEN, B.; LI, B.; QI, Y.; CHEN, L. Association study between growth differentiation factor 5 polymorphism and non-contact anterior cruciate ligament rupture in Chinese Han population. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, p. 22484-90, 2015.

CHUNG, K.; KIM, S. J.; CHOI, C. H.; KIM, S. H.; CHOI, Y.; JUNG, M. Does Knee Flexion Influence the Relationship between the Femoral Tunnel and the Lateral Anatomic Structures During ACL Reconstruction? **Clinical Orthopaedics and Related Research**, 2019.

COLLINS, M.; MOKONE, G. G.; SEPTEMBER, A. V.; VAN DER MERWE, L.; SCHWELLNUS, M. P.. The COL5A1 genotype is associated with range of motion measurements. **Scandinavian Journal of Medicine and Sports**, v. 19, n. 6, p. 803-810, 2009.

COLLINS, M.; POSTHUMUS, M.; SCHWELLNUS, M.P. The COL1A1 gene and acute soft tissue ruptures. **British Journal of Sports Medicine**, v. 44, n. 14, p.1063-1064, 2010.

COOKE, T. D. V.; SLED, E. A.; SCUDAMORE, R. A. Frontal plane knee alignment: a call for standardized measurement. **Journal of Rheumatology**, v. 34, n. 9, p. 1796, 2007.

DE LOES M.; DAHLSTEDT L. J.; THOMEE, R. A 7-year study on risks and costs of knee injuries in male and female youth participants in 12 sports. **Scandinavian Journal of Medicine and Sports**, v. 10, p. 90-7, 2000.

DE WET, J. R.; WOOD, K. V.; DELUCA, M.; HELINSKI, D. R.; SUBRAMANI, S.. Firefly luciferase gene: structure and expression in mammalian cells. **Molecular and Cellular Biology**, v. 7, n. 2, p. 725-37, 1987.

DEMORAT, G.; WEINHOLD, P.; BLACKBURN, T.; CHUDIK, S.; GARRETT, W. Aggressive quadriceps loading can induce noncontact anterior cruciate ligament injury. **American Journal of Sports Medicine**, v. 32, n. 2, p. 477-83, 2004.

DIENST, M.; BURKS, R. T.; GREIS, P. E. Anatomy and biomechanics of the anterior cruciate ligament. **The Orthopedic clinics of North America**, v. 33, p. 4, p. 605-20, 2002.

DUANCE, V.; RESTALL, D.; BEARD, H.; BOURNE, F.; BAILEY, A. The location of three collagen types in skeletal muscle. **FEBS letters**, v. 79, n. 2, p. 248-52, 1977.

DURANDET, A.; RICCI, P.L.; SAVEH, A. H.; VANAT, Q. ; WANG, B.; ESAT, I.; CHIZARI, M. Radiographic analysis of lower limb axial alignments. **Proceedings of the world congress on engineering**. 2013.

ELEFTERIOU, F.; EXPOSITO, J. Y.; GARRONE, R.; LETHIAS, C. Binding of tenascin-X to decorin. **FEBS Lett**, v. 495, n.(1-2): p. 44-7, 2001.

ENGEL, J., CHEN, H. T., PROCKOP, D. J., KLUMP, H. The triple helix in equilibrium with coil conversion of collagen-like polytripeptides in aqueous and nonaqueous solvents. Comparison of the thermodynamic parameters and the binding of water to (L-Pro-L-Pro-Gly) *n* and (L-Pro-L-Hyp-Gly) *n*. **Biopolymers**, v. 16, n. 3, p. 601-22, 1977.

FAN, L.; SARKAR, K.; FRANKS, D.; UHTHOFF, H. Estimation of total collagen and types I and III collagen in canine rotator cuff tendons. **Calcified Tissue International**, v. 61, n. 3, p. 223-9, 1997.

FERRETTI, A.; MONACO, E.; VADALA, A. Rotatory instability of the knee after ACL tear and reconstruction. **Journal of Orthopaedics and Traumatology**, v. 15, n. 2, p. 75-9, 2014.

FICEK, K.; CIESZCZYK, P.; KACZMARCZYK, M.; MACIEJEWSKA-KARLOWSKA, A.; SAWCZUK, M.; CHOLEWINSKI, J.; LEONSKA-DUNIEC, A.; STEPIEN-SLODKOWSKA, M.; ZAREBSKA, A.; STEPTO, N. K.; BISHOP, D. J.; EYNON, N. Gene variants within the *COL1A1* gene are associated with reduced anterior cruciate ligament injury in professional soccer players. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 16, n. 5, p. 396-400, 2013.

FIELD, A.E; TEPOLT, F.A.; YANG, D.S.; KOCHER, M.S. Injury risk associated with sports specialization and activity volume in youth. **Orthopaedic Journal of Sports Medicine**, v. 7, n. 9, 2019.

FLANDRY, F.; HOMMEL, G. Normal anatomy and biomechanics of the knee. **Sports Medicine and Arthroscopy Review**, v. 19, n. 2, p. 82-92, 2011.

FLYNN, R.K.; PEDERSEN, C.L.; BIRMINGHAM, T.B.; KIRKLEY, A.; JACKOWSKI, D.; FOWLER, P.J. The familial predisposition toward tearing the anterior cruciate ligament: a case control study. **American Journal of Sports Medicine**, v. 33, n. 1, p. 23-8, 2005.

FOSTER, B.P.; MORSE, C.I.; ONAMBELE, G.L.; WILLIAMS, A.G. Human *COL5A1* rs12722 gene polymorphism and tendon properties in vivo in an asymptomatic population. **European Journal of Applied Physiology**, v.114, n.7, p. 1393-402, 2014.

FRANK, C.B. Ligament structure, physiology and function. **Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions**, v. 4, p. 199–201, 2004.

FUKUTA, S.; OYAMA M.; KAVALKOVICH, K.; FU, F.H.; NIYIBIZI, C. Identification of types II, IX and X collagens at the insertion site of the bovine achilles tendon. **Matrix Biology**, v. 17, n. 1, p. 65-73, 1998.

GALICKA, A.; WOLCZYNSKI, S.; GINDZIENSKI, A. Studies on type I collagen in skin fibroblasts cultured from twins with lethal osteogenesis imperfecta. **Acta Biochimica Polonica**, v. 50, n. 2, p. 481-8, 2003.

GARCIA-GIRALT, N.; NOGUES, X.; ENJUANES, A.; PUIG, J.; MELLIBOVSKY, L.; BAY-JENSEN, A.; CARRERAS, R.; BALCELLS, S.; DIEZ-PEREZ, A.; GRINBERG, D. Two new single-nucleotide polymorphisms in the *COL1A1* upstream regulatory region and their relationship to bone mineral density. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 17, n. 3, p. 384-93, 2002.

GELSE, K.; POSCHL, E.; AIGNER, T. Collagens-structure, function, and biosynthesis. **Advanced Drug Delivery Review**, v. 55, n. 12, p. 1531-46, 2003.

GEORGIEV, G.P.; KINOV, P.; RASHEV, P.; SAPUNDZHIEV, E.; VIDINOV, N.K. Changes in the distribution of fibrillar collagens during early healing of the lateral collateral ligament epiligament tissue in rat knee model. **Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences**, v. 63, p. 761-6, 2010a.

GEORGIEV, G. P.; KOTOV, G.; ILIEV, A.; SLAVCHEV, S.; OVTSCHAROFF, W.; LANDZHOV, BA. comparative study of the epiligament of the medial collateral and the anterior cruciate ligament in the human knee. Immunohistochemical analysis of collagen type I and V and procollagen type III. **Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger**, 2019.

GEORGIEV, G.P.; LANDZHOV, B.; DIMITROVA, I.N.; SLAVCHEV, S.; MALINOVA, L.; KARTELOV, Y.; ANKOVA, D.; OVTSCHAROFF, W. Lightmicroscopic andimmunohistochemical study of the medial collateral ligament epiligament in rat knee. **Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences**, v. 68, p. 95–100, 2015a.

GEORGIEV, G.P.; LANDZHOV, B.; DIMITROVA, I.N.; SLAVCHEV, S.; MALINOVA, L.; OVTSCHAROFF, W. Immunohistochemical study during early healing of the medial collateral ligament epiligament in rat knee model. **Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences**, v. 68, p. 655–60, 2015b.

GEORGIEV, G.P.; VIDINOV, N.K. Electron and light microscopic study of the epiligament of the lateral collateral ligament in a rat knee joint during early postnatal development. **Journal of Biomedical and Clinical Research**, v. 2, p. 166–8, 2009a.

GEORGIEV, G.P.; VIDINOV, N.K. Epiligament changes after injury of the knee lateral collateral ligament in rat. **Journal of Biomedical and Clinical Research**, v. 2, p. 96–8, 2009b.

GEORGIEV, G.P.; VIDINOV, N.K. Investigation of the epiligament morphology of the lateral collateral ligament during postnatal development in a rat knee model. **Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences**, v. 62, p. 1473–8, 2009c.

GEORGIEV, G.P.; VIDINOV, N.K.; KINOV, P.S. Histological and ultrastructural evaluation of the early healing of the lateral collateral ligament epiligament tissue in a rat knee model. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 11, p. 117, 2010b.

GIANOTTI, S.M.; MARSHALL, S.W.; HUME, P.A.; BUNT, L. Incidence of anterior cruciate ligament injury and other knee ligament injuries: a national population-based study. **Journal of Science and Medicine of Sport**, v. 12, n. 6, p. 622-7, 2009.

GILCHRIST, J.; MANDELBAUM, B.R.; MELANCON, H.; RYAN, G.W.; SILVERS H.J.; GRIFFIN, L.Y.; WATANABE, D.S.; DICK, R.W.; DVORAK, J. A randomized controlled trial to prevent noncontact anterior cruciate ligament injury in female collegiate soccer players. **American Journal of Sports Medicine**, v. 36, n. 8, p.1476-83, 2008.

GINEVICIENE, V.; JAKAITIENE, A.; PRANCULIS, A.; MILASIUŠ, K.; TUBELIS, L.; UTKUS, A. AMPD1 rs17602729 is associated with physical performance of sprint and power in elite Lithuanian athletes. **BMC Genetics**, v.15, n.1., p. 58, 2014.

GORDON, M. K.; HAHN, R.A. Collagens. **Cell Tissue Research**, v. 339, n. 1, p. 247-7, 2010.

GORNITZKY, A. L.; LOTT, A.; YELLIN, J. L.; FABRICANT, P. D.; LAWRENCE, J. T.; GANLEY, T.J. Sport-specific yearly risk and incidence of anterior cruciate ligament tears in high school athletes: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Sports Medicine**, v. 44, n. 10, p. 2716-23, 2016.

GRANT, S. F.; REID D.M.; BLAKE, G.; HERD, R.; FOGELMAN, I.; RALSTON, S.H. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. **Nature Genetics**, v. 14, n. 2, p. 203-5, 1996.

HARNER, C.D.; PAULOS, L.E.; GREENWALD, A.E.; ROSENBERG, T.D.; COOLEY, V.C. Detailed analysis of patients with bilateral anterior cruciate ligament injuries. **American Journal of Sports Medicine**. v. 22, n. 1, p. 37-43, 1994.

HAUSER, R.A.; DOLAN, E.E.; PHILLIPS, H.J.; NEWLIN, A.C.; MOORE, R.E.; WOLDIN, B.A. Ligament injury and healing: a review of current clinical diagnostics and therapeutics. **The Open Rehabilitation Journal**, v. 6, p. 1–20, 2013.

HEIDT JR, R. S.; SWEETERMAN, L. M.; CARLONAS, R. L.; TRAUB, J. A.; TEKULVE, F.X. Avoidance of soccer injuries with preseason conditioning. **American Journal of Sports Medicine**, v. 28, n. 5, p. 659-62, 2000.

HEINO, J.; HUHTALA, M.; KAPYLA, J.; JOHNSON, M.S. Evolution of collagen-based adhesion systems. **The International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 41, n. 2, p. 341-8, 2009.

HEWETT, T.E; LINDENFELD, T.N.; RICCOBENE, J.V.; NOYES, F.R. The effect of neuromuscular training on the incidence of knee injury in female athletes. A prospective study. **American Journal of Sports Medicine**, v. 27, n. 6, p. 699-706, 1999.

HEWETT, T. E.; STROUPE, A.L.; NANCE, T.A.; NOYES, F.R. Plyometric training in female athletes. Decreased impact forces and increased hamstring torques. **American Journal of Sports Medicine**, v. 24, n. 6, p. 765-73, 1996.

HEWETT, T.E.; ZAZULAK, B.T.; MYER, G.D.; FORD, K.R. A review of electromyographic activation levels, timing differences, and increased anterior cruciate ligament injury incidence in female athletes. **British Journal of Sports Medicine**, v. 39, n. 6, p. 347-50, 2005.

HEWETT, T.E.; LYNCH, T.R.; MYER, G.D.; FORD, K.R.; GWIN, R.C.; HEIDT, R.S. JR. Multiple risk factors related to familial predisposition to anterior cruciate ligament injury: fraternal twin sisters with anterior cruciate ligament ruptures. **British Journal of Sports Medicine**, v. 44, n. 12, p. 848-55, 2010.

HOFFMANN, A.; GROSS, G.; Tendon and ligament engineering in the adult organism: mesenchymal stem cells and gene-therapeutic approaches. **International Orthopaedics**, v. 31, n. 6, p. 791-7, 2007.

HSU, R.; HIMENO, S.; COVENTRY, M.B.; CHAO, E. Normal axial alignment of the lower extremity and load-bearing distribution at the knee. **Clinical orthopaedics and related research**, n. 255, p. 215-27, 1990.

HSU, S.L.; LIANG, R.; WOO, S.L. Functional tissue engineering of ligament healing. **Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy and Technology**, v. 2, p. 12, 2010.

IRELAND, M.L. The female ACL: why is it more prone to injury? **Orthopedics Clinics of North America**, v. 33, n. 4, p. 637-51, 2002.

JIN, H.; STEWART, T.L.; HOF, R.V.; REID, D.M.; ASPDEN, R.M.; RALSTON, S. A rare haplotype in the upstream regulatory region of COL1A1 is associated with reduced bone quality and hip fracture. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 24, n. 3, p. 448-54, 2009.

JOHN, R.; DHILLON, M.S.; SHARMA, S.; PRABHAKAR, S.; BHANDARI, M. Is there a genetic predisposition to anterior cruciate ligament tear? A Systematic Review. **American Journal of Sports Medicine**, v. 44, n. 12, p. 3262-9, 2016a.

JOHN, R.; PRABHAKAR, S.; DHILLON, M.S.; ANAND, A.; MINHAS, G. Association of ACL tears and single nucleotide polymorphisms in the collagen 12 A1 gene in the Indian population: a preliminary case-control study. **Muscles, Ligaments and Tendons Journal**, v. 6, n. 2, p. 253-7, 2016b.

JOSEPH, A.M; COLLINS, C.L.; HENKE, N.M.; YARD, E.E.; FIELDS, S.K.; COMSTOCK, R.D. A multisport epidemiologic comparison of anterior cruciate ligament injuries in high school athletics. **Journal of Athletic Training**, v. 48, n. 6, p. 810-7, 2013.

JOZSA, L.; KVIST, M.; BALINT, B.J.; REFFY, A.; JARVINEN, M.; LEHTO, M.; BARZO, M. The role of recreational sport activity in Achilles tendon rupture. A clinical, pathoanatomical, and sociological study of 292 cases. **American Journal of Sports Medicine**, v. 17, n. 3, p. 338-43, 1989.

KANNUS, P. Structure of the tendon connective tissue. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 10, n. 6, p. 312-20, 2000.

KAPANDJI, A.; LACOMBA, M. Articular Physiology: Lower Limb commented schemes of human mechanics. **Editorial Médica Panamericana AS**, 2012.

KASTELIC, J.; GALESKI, A.; BAER, E. The multicomposite structure of tendon. **Connective Tissue Research**, v. 6, n. 1, p. 11-23, 1978.

KAYNAK, M.; NIJMAN, F.; VAN MEURS, J.; REIJMAN, M.; MEUFFELS, D.E. Genetic variants and anterior cruciate ligament rupture: a systematic review. **Sports Medicine**, v. 47, n. 8, p. 1637-50, 2017.

KHOSCHNAU, S.; MELHUS, H.; JACOBSON, A.; RAHME, H.; BENGTSSON, H.; RIBOM E.; GRUNDBERG, E.; MALLMIN, H.; MICHAELSSON, K. Type I collagen alpha1 Sp1 polymorphism and the risk of cruciate ligament ruptures or shoulder dislocations. **American Journal of Sports Medicine**, v. 36, n. 12, p. 2432-6, 2008.

KIM, S.K.; ROOS, T.R.; ROOS, A.K.; KLEIMEYER, J.P.; AHMED, M.A.; GOODLIN, G.T.; FREDERICSON, M.; IOANNIDIS, J.P.; AVINS, A.L.; DRAGOO, J.L. Genome-wide association screens for Achilles tendon and ACL tears and tendinopathy. **PLoS One**, v. 12, n. 3, p.e0170422, 2017.

KUBO, K.; YATA, H.; TSUNODA, N. Effect of gene polymorphisms on the mechanical properties of human tendon structures. **Springerplus**, v.2, p. 343, 2013.

LAMBSON, R.B.; BARNHILL, B.S.; HIGGINS, R.W. Football cleat design and its effect on anterior cruciate ligament injuries. A three-year prospective study. **American Journal of Sports Medicine**, v. 24, n. 2, p. 155-9, 1996.

LAPIERE, C. M.; NUSGENS, B.; PIERARD, G. Interaction between collagen type I and type III in conditioning bundles organization. **Connective Tissue Research**, v. 5, n. 1, p. 21-9, 1977.

LAIBLE, C.; SHERMAN, O.H. Risk Factors and Prevention Strategies of Non-Contact Anterior Cruciate Ligament Injuries. **Bulletin of the Hospital for Joint Diseases**, v. 72, p. 70-5, 2014.

LEPORACE, G.; BATISTA, L.A.; MUNIZ, A.M.; ZEITOUNE, G.; LUCIANO, T.; METSAVAHT, L.; NADAL, J. Classification of gait kinematics of anterior cruciate

ligament reconstructed subjects using principal component analysis and regressions modelling. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**, 6514-6517, 2012.

LINDAHL, K.; RUBIN, C.J.; KINDMARK, A.; LJUNGGREN, O. Allele dependent silencing of COL1A2 using small interfering RNAs. **Internaional Journal of Medicine Science**, v. 5, n. 6, p. 361-5, 2008.

LINDAHL, K.; RUBIN, C.J.; BRÄNDSTRÖM, H.; KARLSSON, M.K.; HOLMBERG, A.; OHLSSON, C.; MELLSTRÖM, D.; ORWOLL, E.; MALLMIN, H.; KINDMARK, A.; LJUNGGREN, O. Heterozygosity for a coding SNP in COL1A2 confers a lower BMD and an increased stroke risk. **Biochemical and Biophysical Research Communication**, v. 384, n. 4, p. 501-5, 2009.

MACLEOD, T.D.; SNYDER-MACKLER, L.; BUCHANAN, T.S. Differences in neuromuscular control and quadriceps morphology between potential copers and noncopers following anterior cruciate ligament injury. **Journal of Orthopedic and Sports Physical Therapy**, v. 44, n. 2, p. 76-84, 2014.

MAFFULLI, N.; MARGIOTTI, K.; LONGO, U.G.; LOPPINI, M.; FAZIO, V.M.; DENARO, V. The genetics of sports injuries and athletic performance. **Muscles, Ligaments and Tendons Journal**, v. 3, n. 3, p. 173-89, 2013.

MANDELBAUM, B.R.; SILVERS, H.J.; WATANABE, D.S.; KNARR, J.F.; THOMAS, S.D.; GRIFFIN, L.Y.; KIRKENDALL, D.T.; GARRETT JR, W. Effectiveness of a neuromuscular and proprioceptive training program in preventing anterior cruciate ligament injuries in female athletes: 2-year follow-up. **American Journal of Sports Medicine**, v. 33, n. 7, p. 1003-10, 2005.

MARKATOS, K.; KASETA, M.; LALLOS, S.; KORRES, D.; EFSTATHOPOULOS, N. The anatomy of the ACL and its importance in ACL reconstruction. **European Journal of Orthopaedic Surgery and Traumatology**, v. 23, n. 7, p. 747-52, 2013.

MARSHALL, S.W.; PADUA, D.; MCGRATH, M. Incidence of ACL injuries. In: HEWETT T.E., SCHULTZ S.J., GRIFFIN L.Y., eds, **Understanding and preventing noncontact ACL injuries**. Champaign, IL: Human Kinetics, p. 5–30, 2007.

MENG, Q.; HAO, Q.; ZHAO, C. The association between collagen gene polymorphisms and intracranial aneurysms: a meta-analysis. **Neurosurgical Review**, v. 42, n. 2, p. 243-53, 2019.

MOHAMED, O.; PERRY, J.; HISLOP, H. Synergy of medial and lateral hamstrings at three positions of tibial rotation during maximum isometric knee flexion. **The Knee**, v. 10, n. 3, p. 277-81, 2003.

MOKONE, G.G.; SCHWELLNUS, M.P.; NOAKES, T.D.; COLLINS, M. The COL5A1 gene and Achilles tendon pathology. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 16, n. 1, p. 19-26, 2006.

MONTALVO, A.M.; SCHNEIDER, D.K.; YUT, L.; WEBSTER, K.E.; BEYNNON, B.; KOCHER, M.S.; MYER, G.D. "What's my risk of sustaining an ACL injury while playing sports?" A systematic review with meta-analysis. **British Journal of Sports Medicine**, v. 53, n. 16, p. 1003-12, 2019.

MOORE, K.L.; DALLEY, A.F.; AGUR, A.M. **Clinically oriented anatomy**, Lippincott Williams & Wilkins, 2013

MORELAND, J.R.; BASSETT, L.; HANKER, G. Radiographic analysis of the axial alignment of the lower extremity. **The Journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 69, n. 5, p. 745-9, 1987.

MURRAY, M.; VAVKEN, P; FLEMING, B. C. The ACL handbook. NY: **Springer**. 2013.

MYER, G.D.; SUGIMOTO, D.; THOMAS, S.; HEWETT, T.E. The influence of age on the effectiveness of neuromuscular training to reduce anterior cruciate ligament injury in female athletes: a meta-analysis. **American Journal of Sports Medicine**, v. 41, n. 1, p. 203-15, 2013.

NAYAK, M.; NAG, H. L.; NAG, T. C.; YADAV, R.; SINGH, V.; MAREDUPAKA, S. Ultrastructural characterization of cells in the tibial stump of ruptured human anterior cruciate ligament, their changes and significance with duration of injury. **Medical Molecular Morphology**, 2019.

NESSLER, T.; DENNEY, L.; SAMPLEY, J. ACL Injury Prevention: What Does Research Tell Us? **Current Reviews in Musculoskeletal Medicine**, v. 10, n. 3, p. 281-8, 2017.

NOURISSAT, G.; BERENBAUM, F.; DUPREZ, D. Tendon injury: from biology to tendon repair. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 11, n. 4, p. 223, 2015.

OLSEN, O.E.; MYKLEBUST, G.; ENGBRETSSEN, L.; HOLME, I.; BAHR, R. Relationship between floor type and risk of ACL injury in team handball. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 13, n. 5, p. 299-304, 2003.

ONISHI, H.; YAGI, R.; OYAMA, M.; AKASAKA, K.; IHASHI, K.; HANDA, Y. EMG-angle relationship of the hamstring muscles during maximum knee flexion. **Journal of Electromyography and Kinesiology**, v. 12, n. 5, p. 399-406, 2002.

PANG, X.; WU, J.P.; ALLISON, G.T.; XU, J.; RUBENSON, J.; ZHENG, M.H.; LLOYD, D.G.; GARDINER, B.; WANG, A.; KIRK, T.B. Three dimensional microstructural network of elastin, collagen, and cells in Achilles tendons. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 35, n. 6, p. 1203-14, 2017.

PARKKARI, J.; PASANEN, K.; MATTILA, V.M.; KANNUS, P.; RIMPELÄ, A. The risk for a cruciate ligament injury of the knee in adolescents and young adults: a population-based cohort study of 46 500 people with a 9-year follow-up. **British Journal of Sports Medicine**, v. 42, n. 6, p. 422-6, 2008.

PETERSEN, W.; PUFE, T.; ZANTOP, T.; TILLMANN, B.; TSOKOS, M.; MENTLEIN, R. Expression of VEGFR-1 and VEGFR-2 in degenerative Achilles tendons. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, (420): 286-291, 2004.

PFEIFER, C.E.; BEATTIE, P.F.; SACKO, R.S.; HAND, A. Risk factors associated with non-contact anterior cruciate ligament injury: a systematic review. **International Journal of Sports Physical Therapy**, v. 13, n. 4, p. 575, 2018.

POSTHUMUS, M.; SEPTEMBER, A.V.; KEEGAN, M.; O'CUINNEAGAIN, D.; VAN DER MERWE, W.; SCHWELLNUS, M.P.; COLLINS, M. Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. **British Journal of Sports Medicine**, v. 43, n. 5, p. 352-6, 2009a.

POSTHUMUS, M.; SEPTEMBER, A.V.; O'CUINNEAGAIN, D.; VAN DER MERWE, W.; SCHWELLNUS, M.P.; COLLINS, M. The association between the COL12A1 gene and anterior cruciate ligament ruptures. **British Journal of Sports Medicine**, v. 44, n. 16, p. 1160-5, 2010.

POSTHUMUS, M.; SCHWELLNUS, M.P.; COLLINS, M. The COL5A1 gene: a novel marker of endurance running performance. **Medicine and Science in Sports and Exercises**, v. 43, n. 4, p. 584-9, 2011.

POSTHUMUS, M.; SEPTEMBER, A.V.; KEEGAN, M.; O'CUINNEAGAIN, D.; VAN DER MERWER, W.; SCHWELLNUS, M.P.; COLLINS, M. Genetic risk factors for anterior cruciate ligament ruptures: COL1A1 gene variant. **British Journal of Sports Medicine**, v. 43, p. 352-6, 2009b.

POSTHUMUS, M.; SEPTEMBER, A.V.; O'CUINNEAGAIN, D.; VAN DER MERWE, W.; SCHWELLNUS, M.P.; COLLINS, M. The COL5A1 gene is associated with increased risk of anterior cruciate ligament ruptures in female participants. **American Journal of Sports Medicine**, v. 37, n. 11, p. 2234-40, 2009c.

RALSTON, S.H.; UITTERLINDEN, A.G.; BRANDI, M.L.; BALCELLS, S.; LANGDAHL, B.L.; LIPS, P.; LORENC, R.; OBERMAYER-PIETSCH, B.; SCOLLEN, S.; BUSTAMANTE, M.; HUSTED, L.B.; CAREY, A.H.; DIEZ-PEREZ, A.; DUNNING, A.M.; FALCHETTI, A.; KARCZMAREWICZ, E.; KRUK, M.; VAN LEEUWEN, J.P.; VAN MEURS, J.B.; MANGION, J.; MCGUIGAN, F.E.; MELLIBOVSKY, L.; DEL MONTE, F.; POLS, H.A.; REEVE, J.; REID, D.M.; RENNER, W.; RIVADENEIRA, F.; VAN SCHOOR, N.M.; SHERLOCK, R.E.; IOANNIDIS, J.P. Large-scale evidence for the effect of the COL1A1 Sp1 polymorphism on osteoporosis outcomes: the GENOMOS study. **PLoS Med**, v. 3, n. 4, p. e90, 2006.

REIDER, B.; MARSHALL, J.; KOSLIN, B.; RING, B.; GIRGIS, F. The anterior aspect of the knee joint. **The Journal of bone and joint surgery. American volume**, v. 63, n. 3, p. 351-6, 1981.

RENSTROM, P.; LJUNGQVIST, A.; ARENDT, E.; BEYNNON, B.; FUKUBAYASHI, T.; GARRETT, W.; GEORGOULIS, T.; HEWETT, T.E.; JOHNSON, R.; KROSSHAUG, T.; MANDELBAUM, B.; MICHELI, L.; MYKLEBUST, G.; ROOS, E.; ROOS, H.; SCHAMASCH, P.; SHULTZ, S.; WERNER, S.; WOJTYS, E.; ENGBRETSSEN, L. Non-contact ACL injuries in female athletes: an International Olympic Committee current concepts statement. **British Journal of Sports Medicine**, v. 42, n. 6, p. 394-412, 2008.

RICARD-BLUM, S. The collagen family. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 3, n. 1, p. a004978, 2011.

SALLES, J. I.; DUARTE, M.E.; GUIMARAES, J.M.; LOPES, L.R.; VILARINHO CARDOSO, J.; AGUIAR, D.P.; MACHADO NETO, J.O.; MACHADO, D.E.; PERINI, J.A. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Polymorphisms Have Protective Effect against the Development of Tendinopathy in Volleyball Athletes. **PLoS One**, v. 11, n. 12, p. e0167717, 2016.

SALLES, J.I.; LOPES, L.R.; DUARTE, M.E.L.; MORRISSEY, D.; MARTINS, M.B.; MACHADO, D.E.; GUIMARAES, J.A.M.; PERINI, J.A. Fc receptor-like 3 (-169T>C) polymorphism increases the risk of tendinopathy in volleyball athletes: a case control study. **BMC medical genetics**, v. 19, n. 1, p. 119, 2018.

SEPTEMBER, A.V.; COOK, J.; HANDLEY, C.J.; VAN DER MERWE, L.; SCHWELLNUS, M.P.; COLLINS, M. Variants within the *COL5A1* gene are associated with Achilles tendinopathy in two populations. **British Journal of Sports Medicine**, v. 43, n. 5, p. 357-65, 2009.

SHERMAN, S.L.; GARRITY, J.; BAUER, K.; COOK, J.; STANNARD, J.; BUGBEE, W. Fresh osteochondral allograft transplantation for the knee: current concepts. **JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 22, n. 2, p. 121-33, 2014.

SHIMOKOCHI, Y.; SHULTZ, S.J. Mechanisms of noncontact anterior cruciate ligament injury. **Journal of Athletic Training**, v. 43, n. 4, p. 396-408, 2008.

SIVERTSEN, E.A.; HAUG, K.B.F.; KRISTIANSLUND, E.K.; TRØSEID, A.S.; PARKKARI, J.; LEHTIMÄKI, T.; MONONEN, N.; PASANEN, K.; BAHR, R. No association between risk of anterior cruciate ligament rupture and selected candidate collagen gene variants in female elite athletes from high-risk team sports. **American Journal of Sports Medicine**, v. 47, n. 1, p. 52-8, 2019.

SILVERS, H.J.; GIZA, E.; MANDELBAUM, B.R. Anterior cruciate ligament tear prevention in the female athlete. **Current sports medicine reports**, v. 4, n. 6, p. 341-3, 2005.

SONIN, A.H.; FITZGERALD, S.W.; BRESLER, M.E.; KIRSCH, M.D.; HOFF, F.L.; FRIEDMAN, H. MR imaging appearance of the extensor mechanism of the knee: functional anatomy and injury patterns. **Radiographics**, v. 15, n. 2, p. 367-82, 1995.

STÄUBLI, H.U.; SCHATZMANN, L.; BRUNNER, P.; RINCÓN, L.; NOLTE, L.P. Mechanical tensile properties of the quadriceps tendon and patellar ligament in young adults. **The American journal of sports medicine**, v. 27, n. 1, p. 27-34, 1999.

STEPHEN, J.; SHUKLA, A.; DALAL, A.; GIRISHA, K.M.; SHAH, H.; GUPTA, N.; KABRA, M.; DABADGHAO, P.; HASEGAWA, K.; TANAKA, H.; PHADKE, S.R. Mutation spectrum of COL1A1 and COL1A2 genes in Indian patients with osteogenesis imperfecta. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 164a, n. 6, p. 1482-9, 2014.

STĘPIEN-SŁODKOWSKA, M.; FICEK, K.; KACZMARCZYK, M.; MACIEJEWSKA-KARŁOWSKA, A.; SAWCZUK, M.; LEOŃSKA-DUNIEC, A.; STĘPIŃSKI, M.; ZIĘTEK, P.; KRÓL, P.; CHUDECKA, M.; CIĘSZCZYK, P. The variants within the *COL5A1* gene are associated with reduced risk of anterior cruciate ligament injury in skiers. **Journal of Human Kinetics**, v. 45, p.103-11, 2015a.

STĘPIEN-SŁODKOWSKA, M.; FICEK, K.; KACZMARCZYK, M.; MACIEJEWSKA-KARŁOWSKA, A.; SAWCZUK, M.; LEOŃSKA-DUNIEC, A.; STĘPIŃSKI, M.; ZIĘTEK, P.; KRÓL, P.; CHUDECKA, M.; CIĘSZCZYK, P. Overrepresentation of the *COL3A1* AA genotype in Polish skiers with anterior cruciate ligament injury. **Biology of Sport**, v. 32, n. 2, p. 143-7, 2015b.

SUTTON, K.M.; BULLOCK, J.M. Anterior cruciate ligament rupture: differences between males and females. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 21, n. 1, p. 41-50, 2013.

TETSWORTH, K.; PALEY, D. Malalignment and degenerative arthropathy. **Orthopedic Clinics of North America**, v. 25, n. 3, p. 367-78, 1994.

THOMPSON, F.L.; HOSTE, B.; VANDEMEULEBROECKE, K.; SWINGS, J. Genomic diversity amongst *Vibrio* isolates from different sources determined by fluorescent amplified fragment length polymorphism. **Systematic and Applied Microbiology**, v. 24, n. 4, p. 520-38, 2001.

THORNTON, G.M.; LEMMEX, D.B.; ONO, Y.; BEACH, C.J.; RENO, C.R.; HART, D.A.; LO, I.K. Aging affects mechanical properties and lubricin/PRG4 gene expression in normal ligaments. **Journal of Biomechanics**, v. 48, n. 12, p. 3306-11, 2015.

URREIZTI, R.; GARCIA-GIRALT, N.; RIANCHO, J.A.; GONZALEZ-MACIAS, J.; CIVIT, S.; GUERRI, R.; YOSKOVITZ, G.; SARRION, P.; MELLIVOSKY, L.; DIEZ-PEREZ, A.; NOGUES, X.; BALCELLS, S.; GRINBERG, D. COL1A1 haplotypes and hip fracture. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 27, n. 4, p. 950-3, 2012.

WAGGETT, A.D.; RALPHS, J.R.; KWAN, A.P.; WOODNUTT, D.; BENJAMIN, M. Characterization of collagens and proteoglycans at the insertion of the human Achilles tendon. **Matrix Biology Journal**, v. 16, n. 8, p. 457-70, 1998.

WALIGORA, A.C.; JOHANSON, N.A.; HIRSCH, B.E. Clinical anatomy of the quadriceps femoris and extensor apparatus of the knee. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 467, n. 12, p. 3297-306, 2009.

WANG, J.H. Mechanobiology of tendon. **Journal of Biomechanics**, v. 39, n. 9, p. 1563-82, 2006.

WANG, Q.; YU, J. MiR-129-5p suppresses gastric cancer cell invasion and proliferation by inhibiting COL1A1. **Biochemistry and Cell Biology**, v. 96, n. 1, p. 19-25, 2018.

WEDDERKOPP, N.; KALTOFT, M.; HOLM, R.; FROBERG, K. Comparison of two intervention programmes in young female players in European handball--with and without ankle disc. **Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports**, v. 13, n. 6, p. 371-5, 2003.

WHITESIDE, P.A. Men's and Women's Injuries in Comparable Sports. **Physician and Sportsmedicine**, v. 8, n. 3, p. 130-40, 1980.

WILLIAMS, A.G.; FOLLAND, J.P. Similarity of polygenic profiles limits the potential for elite human physical performance. **Journal of Physiology**, v. 586, n. 1, p. 113-21, 2008.

YANAGAWA, T.; SHELBURNE, K.; SERPAS, F.; PANDY, M. Effect of hamstrings muscle action on stability of the ACL-deficient knee in isokinetic extension exercise. **Clinical biomechanics**, v. 17, n. 9-10, p. 705-12, 2002.

YOO, J.C.; AHN, J.H.; LEE, S.H.; YOON, Y.C. Increasing incidence of medial meniscal tears in nonoperatively treated anterior cruciate ligament insufficiency patients documented by serial magnetic resonance imaging studies. **American Journal of Sports Medicine**, v. 37, n. 8, p. 1478-83, 2009.

YOSHIOKA, M.; COUTTS, R.D.; AMIEL, D.; HACKER, S.A. Characterization of a model of osteoarthritis in the rabbit knee. **Osteoarthritis and cartilage**, v. 4, n. 2, p. 87-98, 1996.

ZAFFAGNINI, S.; GRASSI, A.; SERRA, M.; MARCACCI, M. Return to sport after ACL reconstruction: how, when and why? A narrative review of current evidence. **Joints**, v. 3, n. 1, p. 25-30, 2015.

YONEYAMA, T.; KASUYA, H.; ONDA, H.; AKAGAWA, H.; HASHIGUCHI, K.; NAKAJIMA, T.; HORI, T.; INOUE, I. Collagen type I alpha2 (COL1A2) is the susceptible gene for intracranial aneurysms. **Stroke**, v. 35, n. 2, p. 443-8, 2004.

ZELISKO, J.A.; NOBLE, H.B.; PORTER, M. A comparison of men's and women's professional basketball injuries. **American Journal of Sports Medicine**, v. 10, n. 5, p. 297-9, 1982.

ZELZER, E.; BLITZ, E.; KILLIAN, M.L.; THOMOPOULOS, S. Tendon-to-bone attachment: From development to maturity. **Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews**, v.102, n. 1, p. 101-12, 2014.

ZHANG, J.; WANG, J.H. Platelet-rich plasma releasate promotes differentiation of tendon stem cells into active tenocytes. **The American Journal of Sports Medicine**, v. 38, n. 12, p. 2477-86, 2010.

ANEXO A. Parecer consubstanciado do comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO DE POLIMORFISMOS EM GENES ENVOLVIDOS COM O DESENVOLVIMENTO DE LESÕES ATRAUMÁTICAS EM ATLETAS

Pesquisador: Jamila Alessandra Perini Machado

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 81225817.0.0000.5273

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.455.630

Apresentação do Projeto:

Projeto muito bem estruturado, contendo todos os itens necessários para a adequada realização da pesquisa.

A lesão relacionada a prática do esporte pode promover redução da intensidade ou do nível da atividade física; necessidade de atendimento à saúde, o qual demanda um tratamento especializado; e que provoca um impacto social ou efeitos socioeconômicos no âmbito individual ou coletivo. A incidência constante de lesões atraumáticas no sistema musculoesquelético tem causado relevante preocupação aos profissionais da medicina esportiva. Cerca de 30% a 50% das lesões desportivas estão ligadas a uma sobrecarga do tecido musculoesquelético durante os treinamentos.

Os polimorfismos genéticos podem influenciar a degeneração tecidual por meio do efeito cumulativo de múltiplos polimorfismos e por envolver interações complexas entre múltiplos genes. Para entender a importância de cada alelo polimórfico, é necessário avaliar a contribuição de cada polimorfismo no fenótipo da lesão. Recentemente, nosso grupo analisou a influência de polimorfismos em genes envolvidos com o processo angiogênico (fator de crescimento endotelial vascular –VEGF e seu receptor KDR) no desenvolvimento da tendinopatia em atletas de elite de voleibol. Foi verificado uma associação negativa (proteção) com o

Endereço: Avenida Brasil, nº 500
Bairro: São Cristóvão **CEP:** 20.940-070
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2134-5000 **Fax:** (21)2134-5228 **E-mail:** cep.into@into.saude.gov.br

Prof. Rosalino

desenvolvimento da tendinopatia em atletas que apresentaram o SNP KDR 1192G>A e os haplótipos CGA e CGT formados pelos SNPs KDR -604C>T; 1192G>A; 1719T>A26.

Desse modo, os projetos com atletas de alto desempenho podem ser eficazes para avaliar a contribuição dos genes envolvidos com a susceptibilidade das lesões relacionadas à prática do esporte, quando submetido a repetitivo e intenso estresse mecânico.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos da pesquisa seriam:

GERAL:

Avaliar a influência de polimorfismos em genes selecionados envolvidos com a etiologia de lesões musculares de repetição em atletas, atraumáticas, no tecido musculoesquelético.

ESPECÍFICOS:

Determinar a frequência de polimorfismos nos genes selecionados em atletas;

Avaliar a magnitude de associação de polimorfismos nos genes em estudo e o desenvolvimento de lesões musculares de repetição, atraumáticas, no tecido musculoesquelético;

Avaliar a influência dos polimorfismos nos subgrupos classificados pelas variáveis epidemiológicas, clínicas e moleculares de cada atleta.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**Riscos:**

A participação no estudo é voluntária e mesmo com a concordância em participar, é garantido o direito de desistir e interromper a participação a qualquer momento, sem necessidade de justificar esta decisão e o participante de pesquisa não terá nenhum prejuízo quanto à continuidade de seu tratamento na Instituição. Todas as informações pessoais obtidas durante o estudo estarão disponíveis apenas para os investigadores envolvidos no projeto ou para o próprio sujeito da pesquisa caso este solicite. As instruções quanto ao acesso aos resultados desta pesquisa, constam no TCLE.

Os resultados gerados com este estudo poderão indicar/sugerir se algum polimorfismo pode estar associado com o risco ou proteção do desenvolvimento de lesões atraumáticas dos tecidos musculoesqueléticos. O polimorfismo é uma característica genética que pode ou não estar relacionada a uma doença. Os voluntários que apresentarem tipo genético sugestivo para

Endereço: Avenida Brasil, nº 500		
Bairro: São Cristóvão		
CEP: 20.940-070		
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO	
Telefone: (21)2134-5000	Fax: (21)2134-5228	E-mail: cep.into@into.saude.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E
ORTOPEDIA JAMIL HADDAD -



Continuação do Parecer: 2.455.630

desenvolvimento de lesões relacionadas a prática do esporte serão orientados pelo médico responsável pelo estudo, Dr. Rodrigo Goes, em relação a eventuais exames para diagnóstico e/ou tratamento médico. Benefícios:

Este estudo não trará nenhum benefício imediato para o participante de pesquisa, assim como não receberá qualquer tipo de recompensa pela sua participação. Caso seja de interesse do participante de pesquisa, o único benefício será saber sobre o genótipo dos polimorfismos estudados, e se o perfil do participante de pesquisa pode estar associado ou não com o desenvolvimento de lesões relacionadas a prática do esporte, podendo definir condutas de prevenção.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de grande relevância para o esporte e para a área da saúde desportiva, uma vez que pretende avaliar a magnitude de associação de polimorfismos e o desenvolvimento de lesões musculares de repetição, traumáticas.

Espera-se com a execução deste projeto que o conjunto de dados obtidos proporcione um avanço no conhecimento da etiologia, no diagnóstico e prognóstico da de lesões desportivas com intuito de contribuir para o conhecimento do seu surgimento e, principalmente, para aprimorar as diretrizes de diagnóstico e tratamento individualizado para cada atleta susceptível ao desenvolvimento dessas lesões.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram devidamente apresentados e encontram-se adequados.

- Folha de Rosto;
- Cronograma atualizado e com as etapas adequadas à realização da pesquisa;
- Declaração da Instituição Proponente assinada;
- TCLE;
- Declaração de Manuseio de material biológico para pesquisa do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia - INTO;
- Orçamento próprio e material disponível na instituição proponente;
- Termo de Responsabilidade do Pesquisador;
- Termo de Compromisso de Pesquisador;
- Carta de Aprovação da Comissão Científica da Instituição Proponente.

Endereço: Avenida Brasil, n° 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

E-mail: cep.into@into.saude.gov.br

Página 03 de 05

Continuação do Parecer: 2.455.630

Recomendações:

Que seja enviado relatórios periódicos sobre o desenvolvimento da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Senhor pesquisador, de acordo com o constante da Resolução CNS nº 466 de 2012, faz-se necessário apresentar ao CEP/INTO, através da Plataforma Brasil, a cada 06 (seis) meses o relatório de acompanhamento de sua pesquisa. Além disso, após a conclusão da pesquisa, deverá ser submetido na Plataforma Brasil, através da Notificação, o Relatório Final e a pesquisa concluída para apreciação do CEP/INTO.

Informamos que qualquer alteração realizada no protocolo de pesquisa aprovado deverá ser submetida à apreciação do CEP/INTO através do envio de uma emenda utilizando a Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1053427.pdf	18/12/2017 10:55:49		Aceito
Outros	CartaComissao.pdf	18/12/2017 10:55:19	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoCompromisso.pdf	18/12/2017 10:54:36	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TermoResponsabilidade.pdf	18/12/2017 10:54:20	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	15/12/2017 13:06:00	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Pesquisadores.pdf	15/12/2017 13:04:56	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoAtletasPlataforma.pdf	15/12/2017 11:45:00	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Orçamento	DeclaracaoOrcamento.pdf	15/12/2017 11:43:28	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Declaração do Patrocinador	DeclaracaoPatrocinador.pdf	15/12/2017 11:43:13	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito

Endereço: Avenida Brasil, nº 500
 Bairro: São Cristóvão CEP: 20.940-070
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2134-5000 Fax: (21)2134-5228 E-mail: cep.int@into.saude.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E
ORTOPEDIA JAMIL HADDAD -



Continuação do Parecer: 2.455.630

Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DeclaracaoMaterialBiologico.pdf	15/12/2017 11:42:57	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoInstituicaoInfra.pdf	15/12/2017 11:42:43	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	15/12/2017 11:42:30	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	15/12/2017 11:42:18	Jamila Alessandra Perini Machado	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 22 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Eduardo Branco de Sousa
(Coordenador)

Endereço: Avenida Brasil, nº 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

E-mail: cep.int@into.saude.gov.br

Página 05 de 05

ANEXO B. Termo de consentimento livre e esclarecido



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução do CNS nº 466 de 12/12/2012)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com o desenvolvimento de lesões atraumáticas em atletas**. Você foi selecionado por ser um atleta ou ex-atleta, de competição, com histórico de lesões atraumáticas relacionadas a prática do esporte e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

Os objetivos deste estudo são avaliar a influências de polimorfismos genéticos em genes selecionados envolvidos com o desenvolvimento de lesões atraumáticas relacionadas a prática do esporte.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder ao Questionário Demográfico e Clínico, que visa à obtenção de dados pessoais de identificação e informações demográficas e fornecer uma amostra de células da mucosa oral que serão coletadas com o auxílio de um cotonete estéril (swab) ou uma amostra de sangue coletada com material totalmente descartável.

Os riscos relacionados com sua participação não irão interferir no resultado do tratamento ou acompanhamento que você está realizando no INTO. Todas as etapas do ser acompanhamento no INTO serão as mesmas com ou sem a sua participação na pesquisa. Não há risco adicional se você participar desta pesquisa.

O benefício relacionado com a sua participação é que no futuro poderá ajudar a melhorar o diagnóstico e/ou tratamento de outros atletas com lesões relacionadas a prática do esporte.

As informações obtidas com a realização dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados da pesquisa serão divulgados de forma a não possibilitar sua identificação. O seu nome não será revelado ainda que informações do registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação. Os resultados quando forem divulgados serão identificados com siglas que não permitirão conhecer a sua identidade.

Este Termo foi redigido em três vias, sendo uma para o participante, outra para o pesquisador e uma para ser anexada ao prontuário do participante, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP. Você poderá esclarecer suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento através dos números dos telefones ou endereço de e-mail disponível neste Termo.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do INTO/MS.

Endereço: Avenida Brasil nº 500, 9º andar – sala nº 4 – São Cristóvão – Rio de Janeiro – RJ
CEP: 20940-070 Tel.: (21) 2134-5000/(21) 2134-5061 e-mail: cep.into@into.saude.gov.br

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Participante da pesquisa: _____

Assinatura do participante da pesquisa

Pesquisador responsável pela aplicação do termo:

- () Jamila Alessandra Perini Machado, PhD, Pesquisadora
() Rodrigo Góes, Mestre, Pesquisador
() _____

Responsável pela aplicação do termo
Assinatura

Pesquisador responsável:

Jamila Perini

Endereço: Avenida Brasil, 500, 5º andar

Telefone: 2134-5499

e-mail: japerini@into.saude.gov.br

Assinatura do pesquisador responsável

Rio de Janeiro, ____ de _____ de ____.

Folha 2 de 2

ANEXO C. Instrumento de coleta de dados



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

Instrumento de coleta do projeto “Caracterização de polimorfismos em genes envolvidos com o desenvolvimento de lesões atraumáticas em atletas”

Data da aplicação: ____/____/____ ID° _____

Nome: _____

Sexo: () M () F Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos

Telefone: _____ E-mail: _____

Endereço: _____

Cidade: _____

Local de Treino: _____

PARTE I – CARACTERÍSTICAS DO ATLETA

Peso: ____ kg Altura: ____ m

Membro Dominante: () direito () esquerdo () ambos

Nível de escolaridade: () Nível Fundamental () Nível médio () Nível superior

Renda familiar: () A () B () C () D

Obs: Deve obedecer ao critério do IBGE para definição de classes sociais:

Classe	Salários mínimos (SM)	Renda familiar (R\$)
A	Acima 20 SM	R\$ 15.760,01 ou mais
B	10 a 20 SM	De R\$ 7.880,01 a R\$ 15.760,00
C	4 a 10 SM	De R\$ 3.152,01 a R\$ 7.880,00
D	2 a 4 SM	De R\$ 1.576,01 a R\$ 3.152,00

PARTE II – PERFIL DO ATLETA E DO TREINAMENTO

1. Esporte praticado / posição _____

2. Com quantos anos iniciou a pratica desse esporte?

Resposta: ____ anos Anos de treino: _____

3. Qual seu nível competitivo?

- ☐ Atleta ☐ Ex-atleta
☐ Recreacional ☐ Profissional / Federado ☐ Universitário / escolar

4. O seu treinamento no esporte é (era) preparado por quem?

- ☐ Professor de educação física ☐ Jogador profissional
☐ Outros: _____

5. Você realiza aquecimento prévio antes dos treinamentos ou jogos?

- ☐ Não ☐ Sim

6. Quantas horas por semana você pratica (praticava)? _____ horas.

7. Tem acompanhamento nutricional?

- ☐ Não ☐ Sim

8. Nível de Etilismo:

- ☐ Não ☐ Sim

Se sim: Há quanto tempo? _____. ☐ Baixo ☐ Moderado ☐ Alto

Obs: 1 drink ou dose = 12 gramas de álcool

- 1 dose de uísque = 40 mL
- 1 dose de cerveja = 330 mL
- 1 dose de cachaça = 30 mL
- 1 taça (2 doses) de vinho = 200 mL

Assim, uma das classificações utilizadas divide o consumo de álcool em:

Baixo: < 1 dose por dia ou < 7 doses por semana

Moderado: de 1 a 3 doses por dia ou de 7 a 21 doses por semana

Alto: > 3 doses por dia ou > 21 doses por semana

Referência: Voskoboinik A et al. Alcohol and Atrial Fibrillation A Sobering Review. J Am Coll Cardiol 2016.

9. Nível de Tabagismo

- ☐ Não ☐ Sim

Se sim, em média, quantos dos seguintes produtos você atualmente fuma por dia/semana? (Assinalar se corresponde ao dia ou semana).

ENTREVISTADOR: Perguntar se o entrevistado fuma o produto, mas não todos os dias/semana. Caso afirmar, registre 888 para o produto correspondente.

Atenção: Anotar o número de cigarros e não de maços.

1. Cigarros industrializados? _____ por () dia / () semana
2. Cigarros enrolados à mão? _____ por () dia / () semana
3. Cigarro de cravo (kreteks)? _____ por () dia / () semana
4. Cachimbos (considere cachimbos cheios)? _____ por () dia / () semana
5. Charutos ou cigarrilha? _____ por () dia / () semana
6. Número de sessões de cachimbos d'água/narguilé? _____ por () dia / () semana
7. Outros? _____ por () dia / () semana

As categorias do número de cigarros fumados por dia (de fumantes diários de cigarros) devem ser as seguintes: [menos que 5, 5-9, 10-14, 15-24, 25+] cigarros por dia.

Ref.: Grupo Colaborativo para a Pesquisa Mundial sobre Tabagismo em Adultos. Perguntas sobre Tabaco para Pesquisas: Um subconjunto de perguntas chave da Pesquisa Mundial sobre Tabagismo em Adultos (*Global Adult Tobacco Survey - GATS*), 2a Edição. Atlanta, GA: Centros de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos, 2011.

10. Há presença de dor nos músculos pós-atividade?

() Não () Sim

Local? _____

11. Lesões Traumáticas?

() Não () Sim

12. Número de lesões / estiramentos musculares que já sofreu?

() Até 3 () 3 a 9 () 10 a 15 () > 15

Local? _____

13. Grupamentos musculares envolvidos?

- () Anterior da coxa = Quadríceps () Adutores
() Posterior da coxa (Bíceps Femoral) () Posterior da coxa (Semitendíneo)
() Posterior da coxa (Semimembranoso)
() Panturrilha Gastrocnêmio () Panturrilha Solear
() Glúteos () Reto abdominal () Oblíquo externo () Oblíquo interno
() Bíceps braquial () Tríceps () Peitoral Maior
() Outros _____

14. Já ficou afastado de treinamentos e/ou jogos devido a dor / lesões?

() Não () Sim

Se sim, por quanto tempo? _____

15. Diagnóstico para lesão:

() Contusão () Lesão muscular () Estiramento () Tendinite

() outro: _____

16. A lesão provocou alteração na sua performance?

() Não () Sim

a) () Competição () Treinamento

b) Tempo médio sem treinar _____ dias.

17. Idade da primeira lesão / estiramento muscular? _____ anos

18. Método utilizado para tratamento:

() Repouso () Medicação _____

() Imobilização () Fisioterapia

() Cirurgia () outro: _____

19. Histórico familiar de lesão no tecido musculoesquelético?

() Não () Sim

Qual (is)? _____

20. As lesões tiveram confirmação de exames de imagem?

() Não () Sim

Pesquisador responsável pela aplicação do termo:

() Jamilya Alessandra Perini Machado, PhD, Pesquisadora

() Rodrigo Góes, Mestre, Pesquisador

() _____