UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Alterações cardiovasculares após maratona: marcadores de injúria e
fadiga cardíaca

Ana Paula Rennó Sierra

São Paulo
2014

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Alterações cardiovasculares após maratona: marcadores de injúria e
fadiga cardíaca

Ana Paula Rennó Sierra

São Paulo
2014

ANA PAULA RENNÓ SIERRA

Alterações cardiovasculares após maratona: marcadores de injúria e
fadiga cardíaca

Dissertação apresentada à Escola de
Educação Física e Esporte da
Universidade de São Paulo, como
requisito parcial para a obtenção do título
de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Estudos
Biodinâmicos da Educação Física e
Esporte

Orientador: Profa. Dra. Maria Augusta
Peduti Dal'Molin Kiss

São Paulo

2014

Sierra, Ana Paula Rennó

Alterações cardiovasculares após maratona: marcadores de injúria e fadiga cardíaca/ Ana Paula Rennó Sierra – São Paulo : [s.n.], 2014.
ix, 87p.

Dissertação (Mestrado) – Escola de Educação Física e Esporte da
Universidade de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Augusta Peduti Dal Molin Kiss

I. Maratona. II. Teste Cardiopulmonar I. Título

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: SIERRA, Ana Paula Rennó

Título: Alterações cardiovasculares após maratona: marcadores de injúria e fadiga cardíaca.

Dissertação apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ___/___/___

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Dedico este trabalho aos meus pais Wânia e Carlos e meu noivo Marino.

Ao meu avô (in memoriam) e à minha avó Fernanda

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Maria Augusta por aceitar o desafio de me orientar assim como, pela oportunidade de aprender e ser guiada por ela, alguém que admiro tanto.

Ao meu avô Coronel Rennó (in memoriam), o qual sempre me inspirou na primeira profissão que escolhi para seguir. À minha avó pelo grande carinho e apoio.

Ao meu pai Carlos Sierra, meu grande exemplo, meu mestre, o qual junto à minha mãe me deu os grande ensinamentos da vida e profissão, meu porto seguro. À minha mãe Wânia Sierra, meu exemplo, minha amiga e companheira. À Pandora e Spyke, por tantas noites de estudo estiveram ao meu lado.

Ao meu noivo Marino, companheiro, amigo, parceiro, confidente, me deu força e esteve sempre ao meu lado. Tornou-se o publicitário que mais entende de fisiologia cardiovascular.

Ao meu tio José Tyle, por acreditar em mim e pelas risadas de sempre.

E, afinal de contas, não poderia deixar de comparar esse trabalho com a maratona. Tanto tempo de preparo, abdicamos de tantas coisas, tantas pessoas ficam pelo caminho, algumas por não acreditar mais, outras, por não mais conseguir. Durante o percurso, parece algo solitário, mas não, tantos lhe dizem que você é louco, que não vai conseguir, mas tantas pessoas tornam-se essenciais, e com um simples, “Vamos lá, você consegue!” parece que o percurso fica menos duro. Noites no laboratório, tubos para identificar, a tecnologia que resolve não ajudar. Quantas vezes 23:00 torna-se cedo, e 04:30 torna-se tarde, afinal, nesse desafio o objetivo final é a linha de chegada. Desta forma, não poderia deixar de agradecer a todos que fizeram parte desse percurso.

Ao Dr. Nabil Ghorayeb, eterno chefe, quem me apresentou à área de cardiologia do esporte, abriu portas e ajudou para que este trabalho fosse possível. Aos colegas da Cardioesporte, Dra. Patricia Smith e Dr. Leandro Lemos, pelo apoio e dedicação. Ao Dr. Romeu Meneghelo e Dr. Luiz Eduardo Mastrocola, pelos grandes ensinamentos na área de teste cardiopulmonar e discussões realizadas. Ao Dr. Rodrigo Barretto e Dra. Larissa Mendonça de Souza, pelo auxílio na realização do ecocardiograma dos atletas. Aos estatísticos do Dante Pazzanese, Roberta e João Ítalo, pelo apoio estatístico e todo o trabalho realizado para que esta dissertação fosse possível. Às responsáveis do laboratório do Dante Pazzanese

Fernanda, Gisele e Dra Aline, assim como, ao Jorge e Roberto e às funcionárias da AFIP, que montaram um esquema de guerra nos períodos de maratona.

A todos da TEB. Ao Percival, por acreditar em mim, pelo desenvolvimento da nossa esteira para avaliação dos atletas. Ao Wilson e Fred, pelo apoio técnico prestado. Ao Maurício, por ajudar a tornar tudo possível e pela amizade e apoio. À Carol por uma ajuda nos momentos complicados e a amizade que daí surgiu.

À Yescom, em nome do Thadeus, que acreditou nesse projeto, nos possibilitou estrutura e apoio sempre. Aos colegas, Diego, Aldo, Lance, Vasco, Maire e tantos outros que contribuíram. À GerarMed, com o Sávio, Carlos Eduardo, Rogério, Adonias e Álvaro Gonzales, pelo apoio e auxílio com os equipamentos.

À Profa. Dra. Tania Curi, a qual me abriu seu laboratório e me recebeu com muito carinho entre os seus. Às Profas. Dras. Maria Fernanda Boaventura e Renata Gorjão, pelo auxílio, companheirismo, pelas noites no laboratório e pelas amigas que tornaram-se. A todos do ICAFE, Vinicius, Fernanda, Diego, Cesar, Olivia e Kim. Ao colega e amigo Prof. Dr. André Bachi, pelo auxílio durante o percurso.

Ao Prof. Dr. João Bosco Pesqueiro, pelas análises realizadas em seu laboratório mas, principalmente pelas importantes discussões que contribuíram para a finalização deste trabalho, que às vezes me deixavam louca, mas me ajudaram a realizar um trabalho completo. Assim como, ao Sandro e Elton pela análises.

Às meninas da psicologia em especial em nome da Jessica e Dominique que entraram na dança e ajudaram de forma incondicional. Às amigas, Claudia Muller e Denise Alexander, pelo auxílio nas revisões em inglês e português.

Aos funcionários da secretaria de Pós Graduação (Ilza, Marcio, Mariana e Paulo) pelo apoio e atendimento sempre solícito.

E por fim, aos atletas, pela participação, compreensão e até auxílio durante todo o projeto. Por não desistirem, por mesmo tendo que descansar e concentrar antes da maratona, comparecer às coletas. Mesmo cansados após a maratona, com família e amigos esperando, passaram por todas as coletas. E no dia seguinte, com dores nas pernas, cansaço, voltaram para colher sangue, mesmo com uma grande escada para subir. Mas também, por voltarem nas devolutivas, nos darem a oportunidade de contribuir para a vida esportiva deles e principalmente, pelas manifestações de carinho e agradecimento com as orientações e resultados do estudo pelas redes sociais. Tudo isso faz valer a pena, esse trabalho com vocês, também deve ser para vocês, para poder contribuir na vida esportiva de vocês.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS.....	iv
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE ANEXOS.....	vii
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS	3
3 REVISÃO DE LITERATURA	4
3.1 Evolucionismo e aptidão aeróbia	4
3.2 A maratona – de sua origem aos dias atuais	5
3.3 Treinamento desportivo e adaptações cardiopulmonares a maratona	8
3.4 Polimorfismos do BNP e da ECA e o desenvolvimento das adaptações cardiovasculares ao exercício	12
3.5 Ecocardiograma – alterações morfofuncionais e maratona	14
3.6 <i>Brain Natriuretic Peptide</i> (BNP) e maratona	16
3.7 Marcadores de injúria e maratona	20
3.8 Função cardiopulmonar e maratona	26
3.9 Anemia e anemia do atleta	27
3.10 Alterações inflamatórias e maratona	30
4 MATERIAIS E MÉTODOS	32
4.1 Amostra	32
4.2 Desenho experimental	32
4.3 Testes e medidas	33
4.3.1 Anamnese e exame físico	33
4.3.2 Antropometria	33
4.3.3 Eletrocardiograma e teste cardiopulmonar	34
4.3.4 Ecocardiograma	36
4.3.5 Análises laboratoriais	36
4.3.5.1 Análises laboratoriais AFIP – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia	37
4.3.5.2 Análises de polimorfismo – Laboratório de Biologia Molecular e Diagnóstico de Doenças Lisossomais - UNIFESP.....	39
4.3.6 Bioimpedância elétrica (BIA)	43
4.4 Análise estatística	43
5 RESULTADOS	45
6 DISCUSSÃO	65
7 CONCLUSÃO	73
REFERÊNCIAS	74
ANEXOS	84

LISTA DE TABELAS

	Página
TABELA 1 – Características psicográficas e de treinamento dos maratonistas (n=74).....	45
TABELA 2 - Dados do treinamento individual e da maratona dos atletas (n=74).....	46
TABELA 3 – Dados de espirometria pré e pós maratona (n=74).....	47
TABELA 4 – Variáveis analisadas no teste cardiopulmonar progressivo até a exaustão pré e pós maratona (n = 74).....	47
TABELA 5: Variáveis analisadas no ecocardiograma basal e imediatamente após a maratona (=74).....	49
TABELA 6 - Marcadores de injúria miocárdica nos 4 momentos estudados (n=74).	51
TABELA 7 - Análise de regressão linear entre os marcadores de injúria miocárdica (n=74).....	54
TABELA 8 - Variáveis bioquímicas envolvidas no metabolismo do transporte de oxigênio, nos quatro momentos estudados (n=74).....	54
TABELA 9 – Marcadores de inflamação nos 4 momentos estudados (n=74).....	57
TABELA 10 – Correlações entre variáveis do ecocardiograma de repouso com a diferença pós – pré de troponina (n=74).....	59
TABELA 11 – Correlações entre marcadores de injúria e variáveis bioquímicas envolvidas no metabolismo do transporte de oxigênio (n=74).....	60
TABELA 12 – Correlações das características dos atletas com as diferenças das variáveis do teste cardiopulmonar (n=74).....	61
TABELA 13 - Correlações das diferenças das variáveis do teste cardiopulmonar com as diferenças das variáveis da espirometria (n=74).....	61
TABELA 14 – Correlações das diferenças pós – pré das variáveis do teste cardiopulmonar com as variáveis bioquímicas relacionadas ao transporte de oxigênio (n=74).....	62
TABELA 15 – Correlações das diferenças pós – pré das variáveis bioquímicas relacionadas ao transporte de oxigênio com as características psicográficas dos atletas, de treinamento e da realização da maratona (n=74).....	63

TABELA 16 – Correlações entre as diferenças pós – pré das variáveis bioquímicas relacionadas ao transporte de oxigênio com as diferenças pós – pré das variáveis ecocardiográficas (n=74).....	64
--	----

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1 – Demonstração da sequência do intron 16 onde os iniciadores (<i>primers</i>) sense e antisense reconhecem a sua sequência complementar, demonstradas pelas setas cheias, a seta pontilhada é a sequência do iniciador interno, local onde ocorre a deleção.....	42
FIGURA 2 – Gráficos de comportamento dos marcadores de injúria miocárdica medidos pré, pós, 24h e 72h após a maratona (n=74).....	52
FIGURA 3 – Correlação entre a diferença dos valores imediatamente após – os valores pré maratona de troponina e BNP ($r^2=0,289$; $p<0,01$).....	53
FIGURA 4 – Análise de regressão linear entre os marcadores de injúria miocárdica (n=74).....	53
FIGURA 5 - Comportamento das variáveis bioquímicas envolvidas no metabolismo do transporte de oxigênio (n=74).....	56

LISTA DE ANEXOS**Página**

ANEXO 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido	84
ANEXO 2 – Anamnese médica	87
ANEXO 3 – Anamnese de treinamento	89

RESUMO

SIERRA, APR. **Alterações cardiovasculares após a maratona:** marcadores de injúria e fadiga cardíaca. 2014. 110 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2014.

O objetivo desse estudo foi verificar as repercussões clínicas e na capacidade cardiopulmonar, resultantes das alterações agudas morfofuncionais cardíacas e dos marcadores de injúria miocárdica após a realização de uma maratona, assim como a influência dos polimorfismos da ECA e BNP. Para tanto, 74 maratonistas, que participariam da XIX Maratona Internacional de São Paulo 2013 foram submetidos aos seguintes procedimentos: anamnese, exame físico, avaliação física, ecocardiograma, eletrocardiograma, bem como um teste cardiopulmonar. 24 horas antes da maratona, foi realizada uma coleta de sangue, em jejum. No terceiro momento, imediatamente antes da maratona, os atletas foram submetidos a medida de peso e bioimpedância elétrica a fim de caracterizar a quantidade de água corporal. Imediatamente após a maratona, os atletas foram submetidos a medida de peso, bioimpedância elétrica, coleta de sangue e ecocardiograma. 24 e 72 horas após a maratona, os atletas foram submetidos a coleta de sangue. No sétimo e último momento, entre três e quinze dias após a maratona, novamente um teste cardiopulmonar. Os principais resultados foram: a) Houveram alterações estatisticamente significativas em todos os marcadores de injúria miocárdica no período após a maratona, sem retorno aos valores basais 72 horas após a maratona, exceto para troponina; b) Não houve correlação linear entre os marcadores relacionados a isquemia e morte celular e o BNP. Porém, houve correlação cúbica entre o BNP e a troponina, além da correlação entre todos os marcadores de injúria relacionados a isquemia e morte, com efeito baixo deles na troponina, na análise de regressão linear; c) Houve influência da idade e experiência de treinamento na liberação de troponina e BNP, e da intensidade de realização da prova nos outros marcadores; d) Houve influência das características ecocardiográficas na liberação de troponina; e) O aumento das capacidades pulmonares na espirometria de repouso, assim como na ventilação do 2º limiar e pico no teste cardiopulmonar correlacionaram-se significativamente com a queda de hemoglobina ocorrida nos dias após a maratona; f) A redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito nos maratonistas, 24 e 72 horas após a maratona, caracterizam a anemia do atleta; g) Não houve correlação entre os polimorfismos da ECA e do BNP e as características ecocardiográficas relacionadas ao coração de atleta, porém há correlação com a liberação de BNP após a maratona.

Palavras-chave: *endurance*; troponinas cardíacas; coração de atleta; capacidade cardiopulmonar; anemia do atleta.

ABSTRACT

SIERRA, APR. **Cardiovascular changes after marathon:** injury markers and cardiac fatigue. 2014. 110 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. Ano.

The aims of this study was to verify the clinical implications and in the cardiopulmonary capacity resulting from acute cardiac morphofunctional changes and myocardial injury markers after a marathon, as well as the influence of ACE and BNP polymorphisms. Therefore, 74 marathon runners, which participate in the XIX International Marathon of São Paulo in 2013, underwent the following procedures: anamnesis, physical examination, fitness assessment, echocardiogram, electrocardiogram and a cardiopulmonary exercise testing. 24 hours before the marathon, a blood collect was held. Immediately before the marathon, athletes underwent measurement of weight and bioelectrical impedance to characterize the amount of body water. Immediately after the marathon, athletes underwent weight measurement, electrical impedance, blood collect and echocardiogram. 24 and 72 hours after the marathon athletes collected blood. In the seventh and final time between three and fifteen days after the marathon, a cardiopulmonary exercise test was performed. The main results were: a) There were statistically significant changes in all myocardial injury markers in the period after the marathon, which didn't return to basal values 72 hours after marathon, except to cardiac troponins; b) There was no linear correlation between the marker related to ischemia and cell death and the BNP. However, there cubic correlation between BNP and troponin, in addition to the correlation between all markers of injury related to cellular ischemia and death, with low effect on troponin in the linear regression analysis; c) Age and training experience affected the release of troponin and BNP, and intensity affected the others markers; d) There was influence of echocardiographic features in the release of troponin; e) The increase in lung capacity in spirometry as well as ventilation of the second threshold and peak in the cardiopulmonary test were significantly correlated with the decrease in haemoglobin occurred after marathon; f) The reduction of haemoglobin and haematocrit levels in marathon runners, 24 and 72 hours after marathon called athletes anaemia; g) There was no correlation between ACE and BNP polymorphisms and echocardiographic features related to the athlete's heart, but correlation with the release of BNP after marathon.

Key-words: endurance; cardiac troponins; athlete's heart; cardiopulmonary capacity; athlete's anaemia.

1. INTRODUÇÃO

O treinamento, no seu conceito mais simples, é representado por *stresses* agudos impostos ao organismo de forma regular, com o objetivo de gerar incrementos crônicos na capacidade fisiológica do indivíduo (BISHOP; JONES; WOODS, 2008). Portanto, o *stress* fisiológico imposto ao organismo pelo treinamento pode ser considerado como uma combinação de influências positivas (condicionamento) e negativas (fadiga) no rendimento (MUJICA et al., 1996).

Todas as alterações relativas ao exercício possuem uma estreita relação entre carga, volume e intensidade do exercício ao qual o praticante é submetido. Desta forma, estas alterações positivas ou negativas são resultado da relação entre a carga de treinamento e o rendimento, o que é possível ser verificado com a quantificação adequada do treinamento (FOSTER, 1998).

Várias teorias têm emergido para explicar as alterações relacionadas ao excesso de treinamento, sob o ponto de vista metabólico, hormonal, fisiológico e/ou imunológico (HALSON; JEUKENDRUP, 2004); (PETIBOIS et al., 2003); (SMITH, 2004); (URHAUSEN; KINDERMANN, 2002). Estas alterações estão amplamente relacionadas às modificações nos diversos sistemas do organismo por conta do incremento do *stress*.

No sistema cardiovascular, os estudos mostram que as adaptações positivas do treinamento têm influência na performance e na redução de eventos coronarianos dos participantes (BRAUNWALD et al., 2006). Porém, a resposta cardiovascular ao exercício, depende da modalidade esportiva do praticante.

As alterações causadas pela prática de atividade física determinam uma forma fisiológica de hipertrofia, geralmente considerada como uma adaptação benigna ao treinamento sistemático, não associado à consequências cardiovasculares adversas, denominada “coração de atleta” (GHORAYEB; DIOGUARDI, 2007).

Os exames de imagens como o ecocardiograma e a ressonância magnética do coração, facilmente reprodutíveis, são atualmente considerados “critério ouro” para o diagnóstico da hipertrofia cardíaca (KASIKCIOGLU et al., 2006).

Foram encontrados, nas medidas ecocardiográficas, após exercícios de longa duração, alterações na contratilidade, no relaxamento, na função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, incluindo alterações no diâmetro interno do

ventrículo esquerdo, aumento da onda A e redução na relação E/A. (WHYTE et al., 2005; WILSON et al., 2011).

Ainda considerando a influência do exercício, a dosagem da concentração de marcadores de injúria miocárdica e disfunção cardíaca, como a troponina cardíaca, CK (creatina quinase), CK-MB (fração da creatina quinase) e BNP (*brain natriuretic peptide*), possibilitam a investigação das influências negativas dos exercícios de longa duração no sistema cardiovascular (KASIKCIOGLU et al., 2006; WHYTE et al., 2005).

Em indivíduos saudáveis, os níveis de BNP no plasma tem aumento significativo não somente depois de exercícios de curta duração, mas também após exercício de *endurance*. A maioria dos estudos testa o aumento de BNP em exercícios de curta duração, encontrando um aumento significativo relacionado com a carga do exercício. Ainda são escassos, mas os estudos com exercícios de longa duração encontram níveis muito altos de BNP após exercício, relacionado ao tempo e carga de exercício.

Além do BNP, estudos evidenciaram que após exercícios físicos de longa duração, existe aumento dos níveis de troponinas T e I cardíacas no sangue, marcadores mais fidedignos para infarto agudo do miocárdio devido a sua atuação quase integral nas células cardíacas (SCHARHAG et al., 2006). Esse fato despertou curiosidade na comunidade científica devido a utilização atual das dosagens de troponinas. Associado ao aumento das troponinas, alterações ecocardiográficas de contratilidade e fração de ejeção após esses mesmos exercícios de longa duração, também foram observados (LOWBEER et al., 2007; SCHARHAG et al., 2006).

A manifestação em conjunto dessas alterações cardiovasculares após exercício de longa duração (LOWBEER et al., 2007), provocou discussões acerca não só das causas, mas também dos possíveis efeitos crônicos no sistema cardiovascular, além das características dos praticantes as quais podem estar relacionadas a essas alterações.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Verificar as repercussões clínicas e na capacidade cardiopulmonar, resultantes das alterações agudas morfofuncionais cardíacas e dos marcadores de injúria miocárdica após a realização de uma maratona, assim como a influência dos polimorfismos da ECA e BNP.

2.2 Objetivos específicos

Serão objetivos específicos desse projeto de pesquisa:

- a) Analisar o nível de associação da carga de exercício durante a maratona com as respostas agudas dos marcadores de injúria miocárdica e as alterações morfofuncionais do coração.
- b) Analisar o nível de associação entre as alterações dos marcadores de injúria miocárdica após a maratona e as características ecocardiográficas dos maratonistas.
- c) Analisar o nível de associação entre as alterações da função cardiopulmonar após a maratona e as características ecocardiográficas, assim como com a carga de exercício durante a maratona.
- d) Comparar as respostas agudas dos marcadores de injúria miocárdica e os fatores que os influenciam.
- e) Analisar a relação da curva de retorno aos padrões de normalidade dos marcadores de injúria miocárdica e variáveis bioquímicas com a carga de exercício durante a maratona, e as características de treinamento dos maratonistas.
- f) Verificar se ocorre a anemia do atleta no período após a maratona, a relação com a carga de exercício durante a maratona, com as características de treinamento dos maratonistas e sua implicação clínica, na espirometria e teste cardiopulmonar.
- g) Analisar a influência dos polimorfismos da eca e BNP nas alterações dos marcadores de injúria miocárdica e morfofuncionais do coração do maratonista após a maratona.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Evolucionismo e aptidão aeróbia

Para muitos animais, a própria sobrevivência depende da sua capacidade de correr, seja do perigo, seja para capturar sua alimentação. Os seres humanos, no entanto, sobreviveram, certamente, não apenas por serem bons corredores, mas também por sua versatilidade (NEWSHOLME; LEECH; DUESTER, 2006). Na realidade, os humanos são comparativamente corredores ruins comparado com outros mamíferos, contudo, os humanos envolveram-se em tipos diferentes de corrida, a corrida de *endurance*, definida como corrida por um tempo prolongado usando o metabolismo aeróbio. Os humanos são os únicos entre os primatas a realizar corrida de *endurance*, a qual é incomum entre quadrúpedes mamíferos os quais são melhores corredores (BOINSKI; GARBER, 2000).

Durante todo o processo de evolução do homem, as alterações mais importantes foram: alterações do volume do crânio, desenvolvimento do polegar e surgimento do bipedalismo. Estas alterações propiciaram a melhora da capacidade humana em correr, principalmente no desenvolvimento da corrida de *endurance*, capacidade que levanta várias questões. Muitas características anatômicas e fisiológicas envolvidas na corrida já são muito estudadas em mamíferos, incluindo humanos. Desta forma, as principais demandas relevantes para a corrida são: energia, força, estabilização e termorregulação (LIEBERMAN; BRAMBLE, 2007).

Os humanos exibiram especializações músculo esqueléticas para o bipedalismo como: redução do *stress* térmico, melhora da termorregulação através da postura ereta, uma vez que há aumento da área útil de contato, tornou-se mais eficiente e desenvolveu o encurtamento dos membros superiores e simetria dos dedos dos pés (BRAMBLE; LIEBERMAN, 2004).

São encontrados registros desta ação, de corrida, nos mais antigos e variados materiais arqueológicos, sugerindo que a prática da corrida perdura desde as civilizações mais primitivas, seja por necessidade ou expressão. Nos livros da Bíblia Cristã, há indicação de uma ampla diversidade de funções do ato de correr: na utilidade para a sobrevivência, servindo para auxiliar em deslocamentos que exigiam uma exploração e reconhecimento antes da ocupação por “tribos”, como meio de comunicação, na troca de mensagens, como simples deslocamento ou acompanhando pessoas em veículos de tração animal (OLIVEIRA, 2010).

Desta forma, o aprimoramento da aptidão aeróbia foi extremamente importante para a sobrevivência de nossa espécie (RUXTON; WILKINSON, 2013). Apesar disso, no último século, em decorrência dos hábitos da vida moderna, o homem torna-se cada vez mais “tecnológico” e sedentário, contrariando os hábitos de nossos ancestrais que percorriam em torno de 20 a 40 km por dia efetuando a caça, a pesca, a coleta de alimentos e para assegurar a própria sobrevivência. Atualmente, estima-se que em nossas atividades rotineiras urbanas caminhamos menos que 02 a 03 km por dia (SALGADO; CHACON-MIKAHIL, 2006).

3.2 A maratona – de sua origem aos dias atuais

A batalha de maratona foi descrita por Creasy como uma das 15 batalhas que fizeram parte dos momentos decisivos da nossa história, ela ocorreu em 490 a.C. entre a Grécia e a Pérsia, como parte das chamadas Guerras Médicas (GROGAN, 1981). Em 490 a.C., o exército de Dairo, “O Grande Rei”, atravessou o mar Egeu e chegou ao território grego, comandado por Mardonius, cem mil persas desembarcaram na Planície de Maratona, situada a aproximadamente 40 km de Atenas. O comando das ações gregas coube a 10 generais, entre eles, Milcíades, o qual enviou a Esparta o mensageiro Pheidippides, um corredor de longa distância muito bem treinado. Pheidippides percorreu cerca de 140 milhas em dois dias, realizando um percurso de ida e volta até Esparta. Os espartanos não puderam enviar ajuda de imediato, pois comemoravam festas religiosas porém, Plateia mandou um pequeno grupo de soldados, e assim Atenas formou uma tropa de 10.000 homens. Uma vez que numericamente este exército estava em desvantagem, Milcíades propôs um ataque imediato, antes que os persas iniciassem a marcha em direção a Atenas. Esta estratégia obteve sucesso, enquanto uma parte do exército persa foi dominada, o restante recuou para o mar, embarcou nos navios e partiu apressadamente. Milcíades mandou Pheidippides seguir para Atenas para transmitir a boa notícia. Embora ferido, o mensageiro cumpriu a ordem e correu mais de 40 km até Atenas. Com os pés sangrando, chegou ao estádio da cidade, onde o povo apreensivo aguardava informações sobre a batalha. Porém, Pheidippides só conseguiu gritar: “Alegrai-vos! Vencemos!”, antes de morrer (GODOY, 2012; GROGAN, 1981).

Na história da Grécia, lenda e realidade se confundem, gerando diversas versões a cerca da origem dos Jogos Olímpicos porém, todas envolvendo a corrida

como parte dessa origem. Dentre essas versões podemos destacar a versão dos Curetas, cinco irmãos – sacerdotes que viviam no monte Ida, em Creta e instalaram-se em Olímpia. Héracles, o mais velho, para homenagear Zeus, propôs como brincadeira uma corrida a pé entre seus quatro irmãos, coroando o vencedor com um ramo de oliveira selvagem. Assim, coube a Héracles de Ida a honra de ter instituído os Jogos Olímpicos, estabelecendo sua periodicidade para cada quatro anos. Isso teria ocorrido entre 2500 e 2300 a.C. (GODOY, 2012).

Alguns autores acreditam que, a partir de 884 a.C., os Jogos Olímpicos foram realizados quadrienalmente porém, são considerados primeiros Jogos Olímpicos da Antiga Grécia os realizados em 776 a.C., quando surgiu a primeira descrição histórica e os nomes dos campeões passaram a constar dos registros públicos. No início, participavam dos jogos apenas os corredores mais velozes de Pisa e Elis. A corrida foi o mais antigo e popular dos esportes gregos. Com o aumento dos participantes, os atletas tinham que passar por uma pré seleção no estágio de Elis e assim adquiriam o direito de competir nos Jogos Olímpicos.

Depois da interrupção dos jogos em 393 d.C., por decreto do Imperador Romano Teodósio, seu renascimento ocorreu no final do século XIX. Assim, no dia 23 de Junho de 1894, o barão de Coubertin convocou um congresso esportivo-cultural, que ocorreu na Sorbonne com delegados de 12 países, no qual apresentou a proposta para o retorno dos Jogos Olímpicos, com a primeira Olimpíada da era moderna para dali a dois anos em Atenas.

Quando os antigos jogos de Olympia renasceram em 1896, em forma de uma competição global, os organizadores acharam que o entusiasmo grego por sediar esses jogos poderia ser otimizado pela inclusão do único evento atlético relevante para a história grega. Assim, a legendária corrida de Maratona a Atenas assumiu uma realidade moderna, como parte do programa da competição, tendo ocorrido até hoje sem interrupção, em todas as edições dos Jogos Olímpicos. Como os gregos queriam muito ganhar a primeira maratona dos Jogos Olímpicos, eles realizaram duas corridas eliminatórias para selecionar os participantes da maratona oficial, que ocorreria em menos de 1 mês. Spiridon Louis, carregador de água e pastor de ovelhas grego, foi o primeiro vencedor da corrida oficial de maratona nos primeiros Jogos Olímpicos da Era Moderna, tendo percorrido 24,8 milhas em 02:58:50, apesar de quase ter sido desclassificado na corrida eliminatória (GODOY, 2012; PEDOE; FOUNDATION, 2001).

Os percursos das seis primeiras maratonas olímpicas foram diferentes em relação a distância. Desta forma, em 1908, nos jogos olímpicos de Londres, o rei Edward VII e a rainha Alexandria quiseram que a maratona começasse em frente ao Castelo de Windsor, para que a família real pudesse ver o início. A distância entre o castelo e o estádio olímpico em Londres tinha 26 milhas, ainda foi adicionado 385 jardas para que os corredores finalizassem a prova em frente ao box real. Porém, somente em 27 de maio de 1921 no 5º Congresso da IAAF (*International Amateur Athletic Federation*) essa distância foi instituída como a distância oficial da maratona, consagrando os 42,195 km / 26 milhas e 385 jardas, instituídos pela primeira vez nos Jogos Olímpicos de Londres (PEDOE; FOUNDATION, 2001).

Depois de experimentar o espírito e majestosidade da maratona Olímpica, John Graham membro da Associação Atlética de Boston (B.A.A.) e do time Olímpico dos Estados Unidos, foi inspirado a organizar e conduzir a maratona na área de Boston. Em 1897, ocorreu a 1ª maratona na área de Boston, 1ª maratona realizada fora dos Jogos Olímpicos, onde 15 corredores encararam esse primeiro desafio e somente 10 terminaram a prova. O vencedor foi John McDermott que completou as 24,5 milhas da prova em 02:55:10. Somente em 1924, o percurso foi estabelecido em 26 milhas e 385 jardas, conforme o padrão Olímpico. Embora poucos se aventurassem em correr a maratona nos primeiros anos, desde o princípio uma multidão já acompanhava a prova. Em 1906, Boston atraiu 105 maratonistas, número que não aumentou muito nas décadas seguintes. Somente com a publicação de um artigo da *Sport Illustrated*, na década de 70, sobre a Maratona de Boston houve o primeiro grande aumento no número de participantes, também impulsionados pela disseminação do método *Cooper*. Desde então, a mais antiga maratona tem seu crescimento exponencial, atingindo milhares de corredores amadores impulsionados a treinar para completar a lendária corrida de Maratona. Em 2014, 35755 corredores inscreveram-se para participar da 118th Maratona de Boston (BAA, 2014).

Desta forma, com a mudança no entendimento do conceito de esporte para todas as possibilidades da atividade motora humana capaz de promover o lazer, prazer e a satisfação, dissemina-se a prática não competitiva, possibilitando uma participação universal no esporte, que anteriormente era vista não como um direito, mas como um dom (ALVES, J. A. B.; PIERANTI, 2007).

Essas corridas de longa distância aumentaram em popularidade entre indivíduos de todas as idades, provavelmente resultado da conscientização da população, tornando a participação em corridas de longa distância, parte do estilo de vida de milhares de indivíduos ao redor do mundo, com crescente número de corredores a cada ano (AAGAARD; SAHLEN; BRAUNSCHWEIG, 2012; ZINGG et al., 2013)

3.3 Treinamento desportivo e adaptações cardiopulmonares a maratona

O treinamento físico é uma atividade sistemática que visa proporcionar alterações morfológicas, metabólicas e funcionais que possibilitem o consequente incremento do rendimento. O treinamento esportivo deve ser entendido como um processo de longo prazo, orientado para o maior desenvolvimento possível de características fisiológicas e psicológicas (BARBANTI, 2005). Neste processo, as ações organizadas com o objetivo de proporcionar estímulos efetivos para o incremento do rendimento podem ser entendidas como fontes de *stress*. Em termos conceituais, o *stress* fisiológico imposto pelo treinamento ao organismo pode ser considerado como uma combinação de influências positivas (condicionamento) e negativas (fadiga) no rendimento (MUJICA et al., 1996).

Todas as alterações relativas ao exercício possuem uma estreita relação entre carga, volume e intensidade do exercício ao qual o praticante é submetido. Desta forma, estas alterações positivas ou negativas são resultado da relação entre a carga de treinamento e o rendimento, o que é possível ser verificado com a quantificação adequada do treinamento (FOSTER, 1998).

Para controlar e otimizar o processo de treinamento com o objetivo de aumentar a *performance* física, diversas variáveis têm sido monitoradas, na maior parte relacionadas com mudanças adaptativas no sistema neuroendócrino e particularmente na frequência cardíaca, pois esta representa uma das mais acessíveis e de baixo custo medidas fisiológicas na medicina do esporte (MANZI et al., 2009). Apesar da frequência cardíaca (FC) ser comumente utilizada para dosar a intensidade do exercício, alguns métodos têm sido propostos para tal avaliação durante o treinamento e competição (STAGNO; THATCHER; VAN SOMEREN, 2007).

Desta forma, cargas intensas com insuficiente periodização dos intervalos de restabelecimento têm sido sugeridas como causa da síndrome de *overtraining* ou do

overreaching (HOFFMAN; KAMINSKY, 2000; KRAEMER et al., 2004). Utiliza-se então a quantificação dos exercícios para verificar o estreito espaço entre as influências positivas e negativas do exercício realizado, caracterizado como dose – resposta (ROBSON-ANSLEY; BLANNIN; GLEESON, 2007; VERDE; THOMAS; SHEPHARD, 1992).

Várias teorias têm emergido para explicar as alterações relacionadas ao excesso de treinamento, sob o ponto de vista metabólico, hormonal, fisiológico e/ou imunológico (HALSON; JEUKENDRUP, 2004; PETIBOIS et al., 2003; SMITH, 2004; URHAUSEN; KINDERMANN, 2002). Estas alterações estão amplamente relacionadas às modificações nos diversos sistemas do organismo por conta do incremento do *stress*.

Os efeitos cardiovasculares do treinamento físico vigoroso durante longos períodos incluem: redução da frequência cardíaca de repouso e em qualquer nível de exercício; redução mais rápida da frequência cardíaca após exercício; maior volume sistólico em repouso e durante exercícios progressivos; elevação do débito cardíaco máximo; aumento do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máximo); volume cardíaco aumentado em estreita correlação com volume sistólico durante o exercício; pressões de enchimento do coração (pressão diastólica final do ventrículo direito e pressão capilar pulmonar) normais em repouso e ligeiramente elevadas durante exercício; maior diminuição da resistência periférica total e redistribuição do fluxo sanguíneo; aumento da extração de oxigênio pelos músculos esqueléticos periféricos, níveis reduzidos de lactato sanguíneo e aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio máxima; dilatação e hipertrofia cardíacas (GHORAYEB; DIOGUARDI, 2007).

Portanto, o exercício produz alterações estruturais e funcionais nos mecanismos periférico e central do sistema cardiovascular. A bradicardia observada nos atletas é um marcador de efeito do treinamento físico, que está relacionado a adaptações autonômicas e não autonômicas. O balanço simpátovagal em atletas é caracterizado pela predominância da atividade parassimpática em relação a atividade simpática (DA SILVA et al., 2014).

Durante o exercício o sistema cardiovascular tem que, muito rapidamente, distribuir um aumento no oxigênio inspirado para satisfazer as demandas do músculo esquelético e do próprio miocárdio. O potencial aumento de até seis vezes no débito cardíaco é coordenado pelo sistema nervoso autonômico com uma

imediate ativação do sistema simpático e uma sustentada redução da atividade do sistema nervoso parassimpático. O aumento da frequência cardíaca é responsável pela maior parte do aumento do débito cardíaco durante o exercício. O exercício regular aumenta o remodelamento cardíaco, assim como, o débito cardíaco e o tônus vagal, tornando mais eficiente a distribuição do oxigênio e possibilitando melhora na capacidade física e performance dos praticantes (REDPATH; BACKX, 2015).

A elevação no *stress* miocárdico, que resulta da injúria cardíaca e/ou da persistente elevação de pressão ou volume, inicia o desenvolvimento do remodelamento estrutural do miocárdio, visando retornar esse *stress* imposto aos tecidos, aos valores normais. Esse processo consiste em um progressivo remodelamento muscular, vascular e de componentes da matriz extracelular do coração, o qual é manifestado como mudanças na parede ventricular e alterações nas dimensões das câmaras cardíacas. Em geral o ventrículo que passa por esse *stress* é considerado como compensado se o processo do remodelamento resultar em função sistólica e diastólica próximas aos valores normais, refletida por atingir um valor acima do normal da relação entre a massa ventricular e o volume, sendo suficiente para normalizar o *stress* produzido na parede miocárdica (BROWER et al., 2006).

O exercício físico causa, de forma transitória e repetida, um *stress* miocárdico com elevação predominante de volume, induzindo que o miocárdio deste indivíduo, submetido repetidas vezes a esse processo, promova uma adaptação a fim de ao longo do tempo, reduzir o *stress* causado pelo exercício físico realizado com altos volumes e intensidade, com um tempo de treinamento prolongado. As alterações cardiovasculares causadas pela prática de atividade física determinam uma forma fisiológica de hipertrofia, geralmente considerada como uma adaptação benigna ao treinamento sistemático, não associada a consequências cardiovasculares adversas, denominada “coração de atleta” (PLUIM et al., 2000).

O coração de atleta foi inicialmente descrito em 1899 e subsequentemente considerado representando anormalidade cardíaca. Posteriormente foi estabelecido um consenso, na área da cardiologia, de que essas alterações cardíacas são fenômenos fisiológicos. Contudo se o coração de atleta é verdadeiramente fisiológico ou patológico ainda é questionado, e há necessidade de estudos

complementares a longo prazo para verificar os desfechos clínicos dos atletas com o coração de atleta (BJORNSTAD et al., 2009).

A resposta cardiovascular depende da modalidade esportiva. Os esportes são habitualmente classificados em três grupos: esportes de resistência, nos quais predominam as formas isotônicas ou dinâmicas de exercício; esportes de força, nos quais predominam as formas isométricas ou estáticas do exercício; e esportes mistos (GHORAYEB; DIOGUARDI, 2007).

Os achados eletrocardiográficos mais frequentes do coração de atleta são: bradicardia e pausa sinusal, arritmia sinusal fásica, aumento na elevação precordial do ST, e da amplitude da onda T e complexo QRS, assim como atrasos de condução (PAVLIK et al., 2001). Também podemos encontrar algumas alterações mais raras e que guardam estreita relação com doenças que podem causar a morte súbita em atletas, como a inversão da onda T, encontrada primariamente em atletas jovens, em idade peri púbere (CALO et al., 2014).

Hipertrofia excêntrica é um dos principais achados do remodelamento ventricular na síndrome do coração de atleta. Podemos distinguir duas formas diferentes do coração de atleta: de força e de resistência. Em ambas as formas encontram-se aumento na parede do ventrículo esquerdo (VE); no diâmetro interno do VE; no septo interventricular; na parede posterior do VE e na massa total do VE. Porém, no coração de atleta de força há um maior aumento na parede do VE e no septo interventricular em relação ao coração de atleta de resistência (PLUIM et al., 2000). A geometria do ventrículo esquerdo em atletas de *endurance* pode demonstrar sutis mudanças as quais diferem do conceito tradicional de hipertrofia atlética. Corredores mostram maiores aumentos na espessura relativa da parede e demonstram a maior dilatação do ventrículo esquerdo (HOOGSTEEN et al., 2003). Uma diferença no estímulo hemodinâmico foi proposto como o mecanismo para explicar essa evidência de diferentes adaptações de acordo com o tipo de exercício realizado (GEORGE et al., 2012).

O conhecimento dos limites superiores da adaptação cardíaca é vital para distinguir entre o coração de atleta e o de outras patologias que podem predispor os atletas a morte súbita cardíaca (GEORGE et al., 2012). Alguns atletas jovens e altamente treinados apresentam o que chamamos de “*gray zone*”, entre os extremos da adaptação fisiológica e o fenótipo da cardiomiopatia hipertrófica, sendo fácil entender erros nesses diagnósticos porém, com repercussões devastadoras.

Atualmente, são usados para distinção entre essas duas entidades, índices de hipertrofia cardíaca obtidas no ecocardiograma como: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo, espessura relativa de parede, índices de função diastólica e relação tricúspide E/A, nos quais existem diferenças significativas entre os indivíduos com coração de atleta e os indivíduos com miocardiopatia hipertrófica (PAGOURELIAS et al., 2013).

3.4 Polimorfismos do BNP e da ECA e o desenvolvimento das adaptações cardiovasculares ao exercício

Atualmente, muito se tem estudado sobre a influência dos componentes genéticos no organismo humano, seja no desenvolvimento de doenças, seja nos estudos na área de ciências do esporte, relacionando os componentes genéticos ao desempenho esportivo.

O sistema renina angiotensina (SRA) tem sido caracterizado como um dos sistemas de controle envolvidos na regulação cardiovascular. Seu principal papel é a regulação a curto e longo prazo da pressão arterial e da homeostasia hidroeletrólítica do organismo, atuando na produção de angiotensina II e inativando a bradicina, um potente vasodilatador (SAYED-TABATABAEI et al., 2006). O sistema renina angiotensina é constituído por um complexo sistema hormonal formado por vários peptídeos e enzimas, onde a angiotensina II tem um papel de destaque. O *brain natriuretic peptide*, BNP é um peptídeo natriurético secretado principalmente pelas células ventriculares e faz parte das famílias quimicamente relacionadas como neurohormônios produzidos predominantemente no coração, com propriedades natriurética, diurética e vasorelaxante, assim como atua na habilidade de inibir o eixo renina aldosterona. Desta forma, a enzima conversora de angiotensina, através da produção de angiotensina II e inibição da bradicina tem efeito hipertensor, e o BNP efeito vasodilatador, mostrando-se antagonistas e contrarreguladores.

Este complexo funcionamento do sistema renina angiotensina assim como do *brain natriuretic peptide*, com efeitos e ações muitas vezes antagônicos e ligações íntimas com outros sistemas orgânicos de localização variada, pode tanto manter a estabilidade cardiovascular como ser o pivô de processos patológicos (ALVES, G. B., 2007).

O polimorfismo do gene da ECA (enzima conversora de angiotensina) caracteriza-se por um alelo (alelo I) com a inserção de 287 pares de bases nitrogenadas e um alelo (alelo D) com a deleção. O alelo longo I é associado com uma menor atividade da enzima e uma menor produção do vasopressor angiotensina II, por outro lado, o alelo D está associado a uma maior quantidade da enzima e produção da angiotensina II, proporcionando um maior efeito hipertensor. Por outro lado, o genótipo heterozigoto I/D, tem uma produção intermediária da enzima conversora de angiotensina. Em síntese, os genótipos da ECA tem efeitos opostos em relação ao controle hidroeletrolítico (EIDER et al., 2013).

Este polimorfismo foi o primeiro estudado em relação a sua associação com o desempenho esportivo, além de muito ter sido estudado sobre os efeitos de seus genótipos no organismo humano. Estudos prévios indicaram que o genótipo DD pode favorecer o rendimento em atividades relacionadas a manifestação de força e potência muscular, e o genótipo II favorável ao desempenho de modalidades de resistência com predominância aeróbia, tais como maratonas e ultramaratonas (BUENO, 2013).

Porém, a atuação do gene da ECA não resume-se a isso. Em anos recentes, muitas investigações sugeriram um importante papel dos fatores genéticos no remodelamento do ventrículo esquerdo. No final dos anos 1990, Montgomery e colaboradores demonstraram pela primeira vez que as alterações nas dimensões do ventrículo esquerdo, induzidas pelo treinamento físico, estavam diretamente influenciadas pela ausência ou presença dos 287 pares de bases nitrogenadas, no gene da enzima conversora de angiotensina (MONTGOMERY; WOODS, 1999). Desta forma, o treinamento físico poderia funcionar como um “gatilho” para a ativação do sistema renina angiotensina na expressão de hipertrofia ventricular, onde indivíduos com os alelos DD ou DI, que apresentam maiores produções de angiotensina II, poderiam estar mais suscetíveis à hipertrofia ventricular que os outros. A massa do ventrículo esquerdo aumentou significativamente somente em sujeitos com os alelos DD ou DI, e não naqueles com o alelo II. Muitos estudos confirmaram esses achados, contudo ainda uma grande quantidade de estudos em outra populações de atletas não mostraram consistência nesta associação. Para explicar essa discrepância, é postulado que o sistema renina angiotensina deveria ser ativado por um estímulo adequado, como o intensivo e crônico treinamento ou uma condição patológica como a hipertensão arterial sistêmica (PELLICCIA;

THOMPSON, 2006). O treinamento físico tem a capacidade de ativar a enzima conversora de angiotensina porém, exatos mecanismos patológicos e fisiológicos implicados na ativação da ECA no remodelamento patológico e fisiológico ainda não estão completamente elucidados.

Em resumo, o alelo I é capaz de melhorar a *performance* em atletas de resistência, fato esse mediado pela maior eficiência mecânica da musculatura esquelética e por seu efeito na proporção das fibras musculares, enquanto que o alelo D mostrou relação com o fenótipo de força e explosão muscular, mediado pelo efeito hipertrófico muscular, secundário ao aumento na concentração plasmática e tecidual de angiotensina II (DIAS et al., 2007).

O gene do BNP é localizado no cromossomo 1, sendo que diversos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) foram reportados para essa região, alguns dos quais foram recentemente associados com altos níveis de BNP plasmático e baixa pressão arterial e prevalência de hipertensão. O SNP rs198389 é localizado na região promotora do gene do BNP e é associado a altos níveis de BNP em estudos prévios. Meirhaeghe e colaboradores demonstraram que o alelo C estava associado com mais alta promotora atividade *in vitro*, achado confirmado *in vivo* por outros estudos porém, não com fenótipos cardiovasculares ou sobrevivência na população geral (COSTELLO-BOERRIGTER et al., 2011).

Em relação a interação do BNP e ECA, a única relação já estudada foi em pacientes cujo tratamento foi guiado por BNP, apresentando redução de morte e hospitalizações por insuficiência cardíaca, relacionadas a maiores doses de Inibidores da enzima conversora de angiotensina e betabloqueadores usadas nesses pacientes (JUNIOR, 2008).

3.5 Ecocardiograma – alterações morfofuncionais e maratona

Os exames de imagem como o ecocardiograma e a ressonância magnética do coração, facilmente reproduzíveis, são atualmente considerados “critério ouro” para o diagnóstico da hipertrofia cardíaca.

O ecocardiograma com *doppler* cardíaco colorido é um exame diagnóstico de imagem, que analisa a funcionalidade e morfologia cardíaca, sendo muito utilizado para detectar alterações cardíacas relacionadas a esses aspectos. Apesar do desenvolvimento de outros métodos diagnósticos não invasivos, o ecocardiograma continua ocupando uma situação de destaque na avaliação cardiológica não

invasiva, pela sua versatilidade cardiológica, disponibilidade, custo-efetividade e abrangência de informações morfofuncionais do coração. Vantagens adicionais incluem inocuidade (ausência de radiações ionizantes) e portabilidade (KASIKCIOGLU et al., 2006).

O ecocardiograma, além de ser uma excelente técnica tomográfica para análise precisa da anatomia cardíaca, possibilita também a obtenção de dados funcionais e hemodinâmicos de maneira não invasiva, muitas vezes dispensando o uso do cateterismo cardíaco para esse propósito. Assim, podem ser analisadas textura, mobilidade e competência das valvas, além da avaliação do pericárdio. A avaliação da função ventricular é uma das aplicações práticas mais relevantes e comuns da ecocardiografia (TIMERMAN; SERRANO; STEFANINI, 2009).

O exercício físico regular é um dos pilares da terapêutica de mudança de estilo de vida para produzir melhora cardiovascular e da saúde em geral. Apesar disso, como qualquer agente farmacológico, o limite superior da dose segura potencialmente existe, além do qual os efeitos adversos do treinamento físico podem prevalecer sobre os benefícios advindos dele (O'KEEFE et al., 2012). Recentes estudos mostraram que o exercício prolongado por mais de 2 horas resulta em uma redução na função diastólica do ventrículo esquerdo, e caso o exercício seja sustentado por cerca de 6 horas, também há alteração na função sistólica, evidenciada pela alteração na fração de ejeção. É pertinente notar que tanto a função sistólica como a diastólica são altamente dependentes da carga de exercícios (SHAVE, R.; OXBOROUGH, 2012).

Foram encontrados, nas medidas ecocardiográficas após exercícios de longa duração, alterações na contratilidade, no relaxamento, na função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, incluindo alterações no diâmetro interno do ventrículo esquerdo, aumento da onda A e redução na relação E/A (WHYTE et al., 2005; WILSON et al., 2011).

Estudos prévios de Trivax e colaboradores realizados com avaliação por ressonância magnética, encontraram em 2/3 dos corredores avaliados, uma disfunção cardíaca direita com dilatação significativa do átrio e ventrículo direito e hipocinesia do ventrículo direito imediatamente depois da maratona, assim como uma redução na fração de ejeção (TRIVAX et al., 2010). Também é demonstrado, que a imagem tecidual do *doppler* indica prejuízo do relaxamento miocárdico depois da maratona em jovens atletas do sexo masculino altamente treinados,

independentemente da redução da pré carga, assim como alterações no E' , indicando significativo decréscimo no relaxamento do ventrículo esquerdo, e na contratilidade do ventrículo esquerdo, em corredoras do sexo feminino na menopausa. Porém, ainda mais importante achado é o fato de não ser possível a detecção de disfunção diastólica 2 semanas depois da maratona (KNEBEL et al., 2012). Porém, também foram encontradas alterações na função sistólica e enchimento diastólico, persistentes 6 horas depois do exercício prolongado, além de achados que verificaram que, apesar das anormalidades sistólicas terem voltado a normalidade, as anormalidades diastólicas no ventrículo esquerdo e direito persistiram até um mês depois da participação dos 20 atletas, na maratona de Boston de 2003 (NEILAN et al., 2006; TIAN et al., 2012). Desta forma, nos parece que há um tempo necessário para o retorno das funções miocárdicas após a maratona porém, as alterações são efetivamente transitórias, retornando aos valores de normalidade junto a recuperação do organismo (TIAN et al., 2012). Esta resposta combinada, sugere que há um período de depressão da função miocárdica e que, possivelmente leva a um aumento no risco cardíaco depois da realização de uma maratona, sendo afirmado por alguns e negado por outros autores (DAWSON et al., 2008).

Desta forma, a disfunção cardíaca transitória, como observado durante vários dias de recuperação depois de exercício prolongado, a qual é chamada fadiga cardíaca, foi reportada em sujeitos saudáveis. Enchimento diastólico anormal foi observado após exercício prolongado, sugerindo prejuízo no relaxamento do ventrículo esquerdo e/ou alterações na complacência. Muitos mecanismos são propostos para explicar essa fadiga cardíaca durante exercício prolongado (KASIKCIOGLU et al., 2006). Apesar dos mecanismos da fadiga cardíaca serem obscuros, é provável que esteja relacionada ao aumento do *stress* na parede miocárdica imposta pelo exercício de forma aguda, assim como por alterações hemodinâmicas na pré e pós carga (DOUGLAS et al., 1990).

3.6 *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) e maratona

Ainda considerando a influência do exercício, a dosagem da concentração de marcadores de injúria miocárdica e disfunção cardíaca como a troponina cardíaca, CK (creatina quinase), CK-MB (fração da creatina quinase) e BNP (*brain natriuretic*

peptide), possibilitam a investigação das influências negativas dos exercícios de longa duração no sistema cardiovascular (KASIKCIOGLU et al., 2006; WHYTE et al., 2005).

Em 1988, o Prof. Hisayuki Matsuo descobriu um peptídeo natriurético sintetizado em cérebro de porcos, o qual ele denominou de peptídeo natriurético cerebral. Posteriormente, o Dr. Braunwald descobriu que em humanos, a principal fonte desse peptídeo era o coração (JUNIOR, 2008). O *brain natriuretic peptide*, BNP é um peptídeo natriurético secretado principalmente pelas células ventriculares e faz parte das famílias quimicamente relacionadas como neurohormônios produzidos predominantemente no coração, com propriedades natriurética, diurética e de vasodilatação, assim como atuação na habilidade de inibir o eixo renina aldosterona, propriedades que são facilitadas pela mediação do receptor com aumento do cGMP nas células alvo (FRIEDL et al., 1999). Não há estoques de BNP no organismo, por isso é considerado um excelente marcador de disfunção miocárdica e pré-disposição ao remodelamento cardíaco. Este é liberado na corrente sanguínea pela membrana da célula cardíaca em resposta ao estiramento das fibras miocárdicas e aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (WIN et al., 2005).

Os valores de corte para BNP são considerados <100pg/mL, para excluir o diagnóstico de insuficiência cardíaca, devendo a investigação do paciente ser voltada para um diagnóstico diferencial, para valores entre 100 e 400 pg/mL outras enfermidades além da insuficiência cardíaca podem estar presentes por isso, essa faixa é conhecida como “zona cinzenta” e o exame ajuda pouco para confirmar o diagnóstico de insuficiência cardíaca porém, valores acima de 400pg/mL confirmam a presença de insuficiência cardíaca. Deve-se considerar que estes valores podem sofrer influência da função renal para pacientes com *clearance* de creatinina abaixo de 60mL/min, com aumento dos valores de corte para 200 e 500 pg/mL, respectivamente (JUNIOR, 2008).

Os níveis de BNP estão elevados em estados patológicos como a insuficiência cardíaca, síndrome coronariana aguda, infarto do miocárdio, anormalidades estruturais e funcionais do ventrículo esquerdo e ventrículo direito, na disfunção sistólica, disfunção diastólica, angina instável, hipertensão pulmonar e doença valvar. Estudos também encontraram a evidência de que hipóxia tecidual sozinha, pode ser um gatilho para a liberação de BNP, mesmo na ausência de disfunção ventricular esquerda (FOOTE et al., 2004). Foram constatados

correlações entre os níveis de ProBNP, o qual é uma fração do BNP, e o pico de troponina T cardíaca em pacientes com infarto agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (ZAID et al., 2007). Perfis seriados de BNP sugerem que em contraste ao aumento de BNP, elevações persistentes são associadas com estados potencialmente descompensados (HUANG et al., 2002). A elevação dos níveis do BNP ocorrem em situações de aumento de volume, e/ou pressão no ventrículo. Acredita-se que o mecanismo de disparo para esta elevação seja o aumento do *stress* da parede com acompanhamento do estiramento do cardiomiócito, levando a uma transcrição dos genes do BNP mediado pela proteína p38 (YEO et al., 2005).

Os níveis de BNP no plasma estão aumentados em pacientes com insuficiência cardíaca proporcionalmente a severidade da doença. Nestes pacientes, os valores de BNP depois do exercício estão significativamente elevados comparados com os valores em repouso, mostrando significativa correlação com a fração de ejeção ventricular (OHBA et al., 2001).

A mensuração dos níveis de BNP no plasma tem alta sensibilidade e especificidade em identificar disfunção ventricular esquerda em pacientes com sintomas sugestivos de insuficiência cardíaca congestiva, além de estarem relacionados com maior mortalidade cardiovascular. Porém, foi demonstrado que a isquemia miocárdica aumenta rápida e significativamente a expressão gênica de BNP, com aumento em suas concentrações, no coração de suínos com função ventricular normal (YEO et al., 2005). Assim, a indução de isquemia pelo exercício diretamente ou devido a anormalidades na movimentação das paredes ventriculares, poderia resultar em aumentos detectáveis nos níveis de BNP (FOOTE et al., 2004).

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e altos níveis plasmáticos de *brain natriuretic peptide*, é sugerido que o *brain natriuretic peptide* foi liberado na circulação em resposta ao aumento na tensão da parede ventricular. Porém, em prévios estudos somente uma fraca correlação entre os níveis de *brain natriuretic peptide* e *stress* na parede ventricular durante teste isométrico foram encontrados (BARLETTA et al., 1998).

Como a meia vida do BNP é aproximadamente de 20 minutos, é possível detectar mudanças a curto prazo nos níveis de BNP durante vários testes de *stress* cardíaco, que podem ocorrer como resultado do aumento da degranulação de BNP nos miócitos cardíacos.

Win et al. (2005) verificaram que os níveis de BNP aumentam imediatamente após testes de esteira em pacientes com e sem isquemia miocárdica, voltando aos níveis basais 10 a 15 minutos depois do término do exercício sugerindo que a liberação do BNP se interrompa com o término do exercício. Dessa forma, os autores propõem que as alterações de BNP após teste de esteira podem ser secundários a alterações do volume e pressão nos ventrículos durante exercício em esteira.

Também foram comparadas as alterações nos níveis de N-terminal pro-*brain natriuretic peptide* (NT-proBNP), fragmento do BNP, em três grupos após o exercício em esteira: voluntários saudáveis sem doença de base, pacientes com doença arterial coronariana, isquêmicos e não isquêmicos. Foi observado que a secreção de NT-proBNP um minuto após o exercício foi significativamente maior nos pacientes com isquemia do que nos não isquêmicos. Corroborando com a hipótese de que a isquemia produzida pelo exercício resulta em aumentos detectáveis de BNP (YEO et al., 2005).

A maioria dos estudos testa o aumento de BNP para exercícios de curta duração, encontrando um aumento significativo relacionado com a carga do exercício. Porém, em indivíduos saudáveis, na realização de exercício de *endurance*, os níveis de BNP no plasma tem aumento significativo mostrando que esta ocorrência não se dá apenas após exercícios de curta duração. Esta liberação de BNP após exercício de *endurance*, atinge níveis muito altos, relacionados ao tempo e carga de exercício. Os primeiros estudos com exercício de *endurance*, com dez atletas de ultramaratona, encontraram níveis de BNP pós exercício maiores que de pacientes correspondentes a classe II e III da *New York Heart Association* (NYHA) (OHBA et al., 2001).

Porém, recentes estudos mostraram que, em pacientes das classes I e II da *New York Heart Association* que tiveram aumento nos níveis de BNP depois do exercício, os aumentos não estavam relacionados com o prognóstico destes pacientes (KOC et al., 2008).

Causas e efeitos do aumento do BNP no sistema cardiovascular, em longo prazo são desconhecidos, além de que a carga de exercício normalmente é dosada empiricamente, com número de sessões, tempo para semana ou quilometragem por semana (KONIG et al., 2003). Apesar disso, há uma argumentação de que os níveis endógenos de BNP, podem realizar um papel fisiológico em facilitar a *performance*

cardiovascular durante o exercício, além de ser particularmente importante na insuficiência cardíaca diastólica (MOTTRAM; HALUSKA; MARWICK, 2004). Outra linha identificada e mais exaustivamente estudada atualmente, está relacionada a liberação do BNP ter um papel local direto anti hipertrófico e poder estar relacionada a interação com vias específicas de sinalização pró hipertróficas, sendo vista atualmente com papel ativo no processo de remodelamento cardíaco (CALVIERI; RUBATTU; VOLPE, 2012).

3.7 Marcadores de injúria e maratona

A CPK é uma enzima que foi por muito tempo utilizada para detecção de infarto agudo do miocárdio, cuja atividade plasmática aumenta entre 4 e 8 horas após o início do infarto, com pico médio que ocorre em aproximadamente 24 horas, normalizando em 2 a 3 dias. Para ser considerada diagnóstica de infarto agudo do miocárdio, a CPK deve elevar-se pelo menos duas vezes acima do limite superior da referência. Resultados falsos positivos ocorrem em cerca de 15%, especialmente na presença de doenças músculo esqueléticas, diabetes melitus, intoxicação alcoólica, exercícios vigorosos, convulsões, acidentes vasculares encefálicos, insuficiência renal, traumas musculares e tromboembolismo pulmonar. A CPK-MB é uma fração da CPK mais específica para injúria do miocárdio. Porém, deve considerar-se que o músculo esquelético contém 55 % de CPK-MB (BRAUNWALD et al., 2006; ROTH et al., 2007).

Diversos estudos relataram a ocorrência de elevação nas concentrações séricas de CK-MB após a participação em exercícios de *endurance*, as quais inicialmente foram propostas como injúria do músculo cardíaco, uma vez que os aumentos de CPK e CK-MB falham em diferenciar lesões do miocárdio das que ocorrem na musculatura esquelética. Atualmente, a ocorrência da elevação de CPK após provas de grande *stress* fisiológico, indicam intenso estado catabólico da musculatura esquelética. A intensidade e a duração do exercício físico estão associadas comumente à elevação de CPK, podendo haver um efeito predominante da duração (PASSAGLIA et al., 2013).

Além dos níveis de CPK elevados após exercícios, também são encontrados alta liberação de mioglobina, demonstrando rabdomiólise nestes competidores.

Situação que ocorre principalmente devido as repetidas batidas dos pés durante impacto repetitivo, onde o corpo transmite forças estimadas de 2 a 3 vezes o peso do corpo do corredor, promovendo *stress* muscular e desta forma, mais dano muscular (SANCHEZ; CORWELL; BERKOFF, 2006).

As elevações na CK-MB sérica, depois de exercício prolongado, necessitam especificidade para a detecção de danos nos cardiomiócitos. A CK-MB é aumentada no músculo esquelético de corredores de longa distância, talvez devido a um aumento nas células satélites, as quais agem no reparo da injúria do músculo esquelético (SHAVE, R.; BAGGISH; et al., 2010). Desta forma, acredita-se que esse aumento significativo de CK e CK-MB tenham a causa diretamente relacionada às injúrias do músculo esquelético (ROTH et al., 2007). Porém, alguns estudos recentes relatam a ocorrência de subclínica e irreversível injúria miocárdica durante corridas de longa distância em atletas saudáveis (OHBA et al., 2001).

As troponinas são proteínas estruturais das miofibrilas, que atuam na regulação do mecanismo de contração e relaxamento dos músculos estriados cardíacos e esqueléticos. São formadas por três subunidades proteicas distintas: a troponina I, que regula o processo contrátil mediado pelo cálcio nos músculos estriados; a troponina T que fixa o complexo da troponina à tropomiosina; e a troponina C, que contém os locais de ligação do cálcio, que regula a contração muscular. As três subunidades juntas formam o complexo da troponina, que possui uma forma alongada, na qual as subunidades C e I formam uma região globular e a T, uma cauda (ALBERTS; LEWIS, 2010; KATZ, 1996). As troponinas presentes no músculo cardíaco e esquelético são codificadas por genes diferentes, e, por isso, possuem cadeias estruturais distintas (BRAUNWALD et al., 2006).

Quando ocorre algum dano no tecido muscular cardíaco pode-se encontrar na corrente sanguínea alguns dos componentes proteicos que relacionam-se com o processo de contração-relaxamento, no caso, as troponinas. Portanto, as troponinas são marcadores bioquímicos que podem ser utilizados para a detecção de dano celular miocárdico (GOLDMAN; AUSIELLO).

O músculo cardíaco e o músculo esquelético compartilham uma via de desenvolvimento comum mas, originam-se de diferentes precursores embrionários. Consequentemente, diferentes formas de troponina T e troponina I são encontradas

no músculo cardíaco e no músculo esquelético com as isoformas cardíaca (c) e esquelética (s), as quais são codificadas por genes diferentes e podem ser distinguidas por específicos anticorpos que permitem testes imunológicos quantitativos (MAKARYUS; MAKARYUS; HASSID, 2007). As troponinas cardíacas T e I seguem diferentes vias durante o desenvolvimento fetal. Estudos reportaram que o gene da troponina T é expressado em baixas concentrações no músculo cardíaco e esquelético até a metade do desenvolvimento fetal, até o ponto que o gene da troponina cardíaca T é supra regulado nos cardiomiócitos e suprimido nos miócitos esqueléticos. Por outro lado, a troponina cardíaca I não é expressada no miocárdio durante a vida fetal, sendo somente detectado no tecido cardíaco adulto (SHAVE, R.; BAGGISH; et al., 2010).

A troponina T cardíaca (cTnT) existe em duas formas: a miofibrilar, que corresponde a quase sua totalidade; e a citosólica, representada por cerca de 6% do total. A forma miofibrilar é liberada logo após a necrose das células miocárdicas e permanece na circulação por cerca de dez dias após a morte celular do cardiomiócito, podendo detectá-lo no começo e durante o curso da evolução do infarto. A fração citosólica pode ser liberada duas horas após o início do dano muscular, fato que auxilia muito no manejo clínico, pois permite o diagnóstico precoce e também tardio do infarto agudo do miocárdio (ADAMS et al., 1993).

A liberação de troponina T é tipicamente bifásica: o primeiro pico aparece em 50% dos pacientes nas quatro horas, com máxima nas 12-24 horas. Esta primeira rodada corresponde com a liberação do complexo terciário por dano nas miofibrilas, que posteriormente se degrada o complexo proteína C - cTnI + cTnT livre junto com a cTnT liberada do pólo citosólico. E um segundo pico no quarto dia após os danos (SHI et al., 1999).

Uma vez que a troponina I cardíaca (cTnI) é encontrada exclusivamente no coração, sendo confinada ao miocárdio após os primeiros meses de vida, é considerada marcador altamente específico para detecção de lesões miocárdicas (ANDERSON et al., 1994). O processo de liberação e eliminação da cTnI no sangue ocorre de forma semelhante ao da cTnT, com o tempo de liberação ocorrendo mais lentamente (ADAMS et al., 1993). Por ser uma proteína específica do músculo cardíaco, fornece diagnóstico conhecido como “padrão-ouro”, seu resultado positivo

determina risco em pacientes com angina instável, além de possibilitar diagnóstico tardio em até 10 dias (APPLE, 1999; FITZMAURICE et al., 1998).

Não existe ensaio comercial para a troponina C cardíaca e provas sorológicas não foram estabelecidas para essas dosagens. O reconhecimento da troponina C cardíaca por anticorpos monoclonais não é específico e a reação parece sofrer interferência de outras proteínas presentes no sangue, como por exemplo, a calmodulina.

Portanto, na ocorrência de injúria miocárdica, ocorre à liberação de troponina no plasma, em duas fases distintas: a primeira fase de liberação dura cerca de três a cinco horas, após a perda da função da membrana celular, com pico após cerca de 24 horas. A seguir, a troponina continua a ser liberada (fase tardia) por até cinco ou mais dias. Esta fase tardia está associada à destruição do aparelho contrátil e ocorrência da morte celular (KATUS et al., 1991). As troponinas cardíacas T e I são consideradas as principais inovações para o diagnóstico precoce das injúrias cardíacas, devido a sua sensibilidade e especificidade (ADAMS et al., 1993; SHI et al., 1999).

Desta forma, como os níveis séricos da troponina T cardíaca (cTnT) e da troponina I (cTnI), em circunstâncias normais não são encontrados na circulação periférica, após o infarto agudo do miocárdio, são altamente sensíveis e específicos, podendo ser detectadas em forma livre ou em formas complexadas (VAANANEN et al., 1990). A maioria das cTnT é incorporada ao complexo da troponina: aproximadamente 6% são dissolvidos no citosol; e 2% a 3% de cTnI são encontradas no “pool” citosólico. A falência do metabolismo energético celular condiciona a perda do controle da membrana celular e permite a saída do material próprio do citosol (BRAUNWALD et al., 2006).

Uma vez que, devido as características específicas das troponinas cardíacas estas somente são liberadas após a necrose miocárdica isquêmica e a liberação de CK e CK-MB ocorrem tanto no músculo esquelético como na musculatura cardíaca, é possível a diferenciação destas lesões com estes marcadores. Logo, uma clara lesão da musculatura esquelética causa elevações da CK e CK-MB. Em contrapartida, a dor torácica após uma maratona com níveis elevados de CK e CK-MB torna essa dosagem com pouca utilidade, pois ambas estão elevadas devido ao

trauma muscular. Por outro lado níveis de cTnT e/ou cTnI não aumentam a não ser no caso de ocorrência real de morte celular. Estudos que analisaram rhabdomiólise após esforço não detectaram troponinas cardíacas séricas, apesar da evidência de trauma músculo esquelético e liberação de creatina quinase (NIE et al., 2008). No Infarto Agudo do Miocárdio as enzimas se elevam, mas depois voltam a níveis indetectáveis (SHI et al., 1999).

Alguns estudos realizados com corredores e ciclistas de provas de longa duração mostraram que alguns participantes tiveram aumento significativo de troponinas T e I após esses exercícios de longa duração, com retorno quase total aos níveis basais após 24 horas. Outros estudos não encontraram aumento significativo em nenhum dos participantes (KONIG et al., 2003; SHAVE, R. E. et al., 2004). O nível de troponina em repouso, de todos os participantes desses estudos, encontrava-se normal. Essas alterações nas concentrações do plasma são muito diferentes das achadas no infarto agudo do miocárdio, o que levou a suposição de que a elevação de troponina poderia resultar de uma liberação transitória do *pool* citoplasmático de troponinas e não por liberação contínua de troponina estruturalmente ligado, após necrose miocárdica (KORFF; KATUS; GIANNITSIS, 2006). Adicionalmente, a diferente cinética de liberação entre os cardiomiócitos com possível aumento de permeabilidade (dano reversível, mecanismo fisiológico) e dano irreversível, é também acompanhada de uma diferença nas formas moleculares liberadas de troponinas cardíacas. As troponinas cardíacas são alvos das caspases e calpaínas, as quais são ativadas e liberadas durante a morte celular. Portanto, é esperado que as troponinas cardíacas sejam liberadas parcialmente fragmentadas quando originadas de células com dano irreversível, enquanto que quando a liberação tratar-se do citosol, depois de danos reversíveis será predominantemente intacta (STRENG et al., 2014). Em análises *in vitro*, foram demonstrados que há liberação de troponinas cardíacas intactas de cardiomiócitos estimulados em hipóxia sem morte celular, modelo o qual não ocorre danos irreversíveis, assim como liberação de formas intactas e fragmentos após danos cardíacos irreversíveis (HESSEL; ATSMÄ; et al., 2008; HESSEL; MICHELSEN; et al., 2008).

Alguns mecanismos ainda são propostos em relação a liberação de troponina após exercício como, aumento da permeabilidade da membrana dos cardiomiócitos,

que pode ser em função do *stress* mecânico, aumento da produção de radicais livres ou balanço ácido-base alterado, redução do *clearance* renal de forma aguda durante o exercício. Esse fato pode levar ao prolongamento do catabolismo de proteínas plasmáticas liberadas transitoriamente pelo cardiomiócitos que teria influência no metabolismo das troponinas cardíacas. É possível observar que a significância clínica do aumento dos marcadores cardíacos após exercícios de longa duração em praticantes saudáveis ainda não está totalmente estabelecida porém, parece ser multifatorial, sendo influenciado por tempo de exercício e até experiência do praticante (SCHARHAG et al., 2006).

Apesar disso, em estudos prévios com 105 atletas de *endurance*, foi demonstrado que 77% dos indivíduos tinham alterações de NT-proBNP, 74% de troponina I e 47% de troponina T. Estes atletas foram submetidos a exames cardiológicos não invasivos e foi encontrado sinais de danos miocárdicos ou doença cardíaca somente em um indivíduo com doença coronariana anterior desconhecida (URHAUSEN et al., 2004).

Desta forma, a maioria dos estudos mostra aumentos significativos de troponina cardíaca I em grupos heterogêneos de atletas após completar uma maratona ou ultramaratona, positivamente relacionados a distância da competição realizada. A magnitude dessas respostas pode ser parcialmente explicada com a baixa idade e a longa duração do exercício (EIJSSVOGELS, T. M.; HOOGERWERF; MAESSEN; et al., 2014; MINGELS et al., 2010).

Por outro lado, estudos demonstram uma forte relação entre a intensidade do exercício e a liberação de troponina cardíaca I após exercícios de longa duração (EIJSSVOGELS, T. M.; HOOGERWERF; MAESSEN; et al., 2014). Porém, ainda outros, analisaram as características do indivíduo, do exercício e o status de hidratação na liberação de troponinas cardíacas após exercícios de longa duração, sendo a influência da experiência de treino e jovens atletas, apontados como fator importante e independente para a liberação de troponinas, principalmente ao considerar que em indivíduos mais jovens, o miocárdio mais imaturo é mais vulnerável a injúria comparado com adultos em uma dada carga de trabalho enquanto volume sistólico e débito cardíaco são menores (MEHTA et al., 2012; NIE et al., 2008). A associação do aumento de troponinas com os níveis aumentados de creatinina após a prova também são discutidos, sugerindo conforme uma das teorias

que, a redução do *clearance* renal pode estar envolvida porém, essa associação ainda não prova a causa (HUBBLE et al., 2009).

Um primeiro estudo, demonstrou aumento dos níveis de troponina I cardíaca em resposta a sessões curtas de exercício intenso porém, liberação que não parece seguir um padrão uniforme de liberação como ocorre após exercícios de longa duração (SHAVE, R.; ROSS; et al., 2010). Na realização de exercícios com menor duração, indivíduos não treinadores, ao realizar corridas de cinco km tiveram aumentos significantes na concentração de troponina cardíaca T, em contraste aos indivíduos treinados (MINGELS et al., 2010; SHAVE, R. et al., 2007). Ainda nesta linha, estudos demonstram que a magnitude do aumento das troponinas cardíacas I é maior em sujeitos mais velhos com doença cardiovascular pré existente e/ou fatores de risco para doença cardiovascular (EIJSSVOGELS, T. et al., 2010).

Desta forma, se a liberação de troponinas cardíacas está relacionada a um mecanismo fisiológico ou patológico ainda não está claro porém, evidências indicam maiores relações com um mecanismo fisiológico (SHAVE, R.; ROSS; et al., 2010).

Há grande discussão ainda, se existe diferença entre praticantes com níveis de qualificação distintos (alto rendimento x recreacionais) relacionados as alterações dos biomarcadores de injúria miocárdica. Isso acaba por gerar dúvida se maior carga de trabalho causa maiores alterações ou, se por essa carga ser maior, as alterações encontradas pós-prova são menores pelo fato desses indivíduos estarem adaptados a tal esforço (KONIG et al., 2003; WHYTE et al., 2005).

3.8 Função cardiopulmonar e maratona

Os maratonistas amadores correm a 60-65% do $VO_{2\text{ máx}}$ por cerca de 3:45:00 e atletas mais treinados correm com 70-75% do $VO_{2\text{ máx}}$ por aproximadamente 2:45:00 Entretanto, atletas de elite para correrem em velocidade adequada durante a maratona utilizam entre 80-90% do $VO_{2\text{ máx}}$ por aproximadamente 2:05:00 a 2:20:00 (SPRIET, 2007).

Um dos atributos do condicionamento muscular é o aumento da capacidade aeróbia. A atividade das enzimas mitocondriais citrato sintase e succinato desidrogenase, a densidade capilar, a razão capilar-fibra e o número de fibras musculares de contração lenta é mais alta em maratonistas do que indivíduos não atletas e ativos (TRAPPE, 2007).

O meio esportivo está familiarizado com a situação de treinamento excessivo, caracterizado por uma fadiga duradoura e queda na performance competitiva, denominada *overtraining*. O diagnóstico dessa condição é comumente realizado através dos achados clínicos, incluindo uma redução no apetite, perda de peso, lenta recuperação depois de uma sessão de treinamento, aumento na irritabilidade e distúrbios do sono. Foram encontrados previamente, um aumento na frequência cardíaca, apesar dos atletas não apresentarem deterioração na performance, demonstrada pela queda do consumo máximo de oxigênio, reportada previamente como achados do *overtraining*, demonstrando a ocorrência de uma fadiga cardiopulmonar. Achados porém, que não foram comprovados por outros autores em atletas com evidência clínica de *overtraining*. A presença de anemia nestes casos é suspeita de contribuir para a causa nas alterações cardiopulmonares em períodos de treinamento intenso, sem descanso adequado, denominado *overtraining* (VERDE et al., 1992).

Quedas na capacidade de difusão pulmonar foram reportadas após exercício de longa duração, razão que não é bem entendida mas é relacionada por diversos autores com edema pulmonar transitório ou dano na barreira secundária de troca gasosa no pulmão, induzida pela hiperventilação pulmonar do exercício. Estes achados sugerem que ocorre um decréscimo na capacidade de difusão pulmonar, mostrando que de alguma forma o exercício induz prejuízo pulmonar que persiste depois do exercício (STICKLAND et al., 2004).

Apesar de mudanças no sistema de entrega do oxigênio e consumo de oxigênio locais não serem sabidamente claros depois de exercícios extenuantes, estudos demonstraram que a cinética muscular do oxigênio foram desaceleradas depois de exercício prolongado, redução na velocidade que pode estar associada a alterações no controle vasomotor. Nestes estudos reduções no consumo de oxigênio pico foram encontrados em períodos após a realização de uma maratona (KASIKCIOGLU et al., 2006). Apesar disso, ainda são escassos estudos que verificam a interação entre alterações nas trocas gasosas e a função cardiovascular, assim como alterações bioquímicas.

3.9 Anemia e anemia do atleta

O papel primário das células vermelhas do sangue é o transporte dos gases respiratórios. Nos pulmões, a difusão de oxigênio ocorre através da barreira alveolar

do ar inspirado para o sangue, em um processo chamado oxigenação. Hemoglobina contém as células vermelhas do sangue, as quais circulam pelo sistema cardiovascular, entregam oxigênio para a periferia e o difundem nas células dos tecidos. A significância biológica do transporte de oxigênio é bem ilustrada pela anemia onde, decréscimos na hemoglobina, produzem decréscimos na *performance*, apesar do aumento compensatório do débito cardíaco, e pelo aumento da *performance* aeróbia com o aumento da hemoglobina, porém não somente a quantidade mas também as propriedades da hemoglobina podem afetar a *performance*. Em relação a capacidade de transporte de oxigênio, um grama de hemoglobina pode carregar aproximadamente 1,34 mL de O₂. Sendo que um aumento na quantidade de hemoglobina também aumenta a quantidade de O₂ que pode ser entregue aos tecidos. De fato, a capacidade de transporte de oxigênio está diretamente correlacionada com a *performance* aeróbia, que pode ser demonstrada pela forte relação entre hemoglobina e consumo máximo de oxigênio (MAIRBAURL, 2013).

Em condições normais os glóbulos vermelhos tem uma meia vida de 120 dias e são renovados em uma taxa de 1% ao dia. Contudo, essa taxa de renovação aumenta com o treinamento de *endurance*. Este aumento na taxa de renovação é bom para os atletas pois as células mais jovens podem carregar oxigênio de uma maneira mais eficiente que células mais velhas (WU et al., 2004).

Hemólise usualmente refere-se a uma condição clínica durante a qual a taxa de destruição das células vermelhas está aumentada. A hemólise pode resultar de 1) anormalidades intrínsecas no conteúdo dos eritrócitos como modificações na hemoglobina ou enzimas, 2) alterações na membrana em relação a estrutura do citoesqueleto, permeabilidade ou conteúdo de lipídeo e/ou proteína, ou 3) extrinsecamente baseada em anticorpos séricos, trauma na circulação ou agentes infecciosos (YUSOF et al., 2007).

Sintomas de hemólise produzida pelo exercício foram primeiramente descritas há mais de 120 anos, sendo confirmada por diversos estudos. Em indivíduos saudáveis, o exercício extenuante pode promover hemólise. Neste cenário, a hemoglobina é primariamente degradada através de hemólise intravascular. Neste contexto, o grupo heme contendo o ferro é degradado pelos macrófagos, soltando o elemento ferro, o qual liga-se a transferrina transformando-se em bilirrubina indireta. A principal causa da hemólise induzida pelo exercício é o *stress* mecânico sofrido

pelas células vermelhas do sangue na circulação, resultante da batida do pé no chão repetidas vezes durante a prática esportiva e/ou pela compressão e dano de glóbulos vermelhos em capilares nos grandes grupos musculares. Contudo, outros fatores ainda são considerados, como as alterações na membrana eritrocitária, *stress* oxidativo, inflamação, aumento do volume plasmático e aumento na temperatura corporal (ROBACH et al., 2014). Apesar de comprovada a existência desta hemólise, o significado deste fenômeno permanece inexplicado.

Existe uma relação bidirecional entre a eritropoiese e o desempenho esportivo, uma vez que o número de glóbulos vermelhos é o principal determinante da capacidade aeróbia, e enquanto, o exercício físico extenuante tem sido diretamente associado a uma redução na contagem de glóbulos vermelhos, denominada anemia do atleta (LIPPI et al., 2012).

Estudos encontraram a redução de hemoglobina após exercícios de longa duração com consequente aumento do ferro plasmático, estas alterações foram relacionadas com intensidade, duração, tipo e regularidade da atividade física em questão. Desta forma, exercícios como corrida de longa duração induziriam maior perda de hemoglobina do que exercício de ciclismo por um curto período de tempo (LATUNDE-DADA, 2013). Porém, estudos prévios encontraram hemólise intravascular após exercícios em nadadores, ciclistas e corredores da mesma maneira, contrariando a teoria da promoção da hemólise pela batida do pé, fenômeno que só ocorreria nos corredores, além de outros estudos relatarem a inexistência dessa redução na hemoglobina que foi apontada por outros autores (CHRISTENSEN et al., 2014; ROBINSON; CRISTANCHO; BONING, 2006).

Em um antigo estudo que avaliou a alteração da hemoglobina uma hora, um dia, quatro dias e dez dias após uma sessão de treinamento, foi demonstrado que a redução nos níveis de hemoglobina após exercício permanecia até dez dias após um treinamento de 13 km, em corredores recreacionais bem treinados (DEITRICK, 1991).

Desta forma, relatos da literatura sobre a redução da hemoglobina após exercícios extenuantes são inconsistentes. Algumas destas discrepâncias nos resultados de vários estudos podem ocorrer devido a diferenças no intervalo de tempo de coleta da amostra de sangue após a corrida, graus diferentes de capacidade física, condições ambientais durante a corrida, além de muitos estudos estarem limitados a uma pequena amostra (KRATZ et al., 2002).

3.10 Alterações inflamatórias e maratona

Como já discutido, o *stress* agudo do exercício está associado com diversas alterações metabólicas transitórias, incluindo alterações na homeostase da glicose, eletrólitos e distúrbios ácido-base e sistema imune dependendo da duração da atividade realizada. A maratona é uma modalidade de exercício que influencia diretamente no sistema imunológico dos atletas (WAKSHLAG et al., 2010).

Larrabee (1902) foi o primeiro pesquisador a observar alterações imune em maratonistas (LARRABEE, 1902). Alterações transitórias nas funções dos leucócitos são observadas após o *stress* físico promovido pelo exercício de longa duração, dependentes da intensidade, além da duração do exercício realizado (GLEESON, 2007a).

O exercício físico é capaz de causar efeitos positivos e negativos na função imune e na susceptibilidade a infecções. Nieman (1994) propôs o modelo da curva do J invertido descrevendo a correlação entre susceptibilidade à infecções, principalmente do trato respiratório superior, e intensidade do exercício. De acordo com este modelo o exercício moderado protegeria o indivíduo de infecções enquanto que o exercício intenso aumentaria o número de episódios infecciosos, sendo proporcional à intensidade com que este é realizado. Isto é, quanto mais intenso o exercício, maior o tempo necessário para a normalização da migração celular, metabolismo e atividade dos leucócitos, estabelecendo um quadro transitório de imunossupressão. Este fenômeno, é comumente referido como uma 'janela aberta' para a entrada de patógenos (NIEMAN, 1994a;1994b).

Este período denominado de "janela aberta" pode durar até 72 horas dependendo do tipo de exercício, duração e condicionamento físico do praticante (NIEMAN; PEDERSEN, 1999).

Verificou-se que após exercícios de longa duração, células como linfócitos, macrófagos e células NK apresentam inúmeras alterações funcionais e metabólicas comprometendo a resposta imunológica e inflamatória (GLEESON, 2007b; NIEMAN; HENSON; DAVIS; et al., 2006; NIEMAN; HENSON; DUMKE; et al., 2006; NIEMAN et al., 2009; NIEMAN et al., 2001), principalmente nos exercícios físicos realizados de modo intenso e extenuante (MALM, 2006). Após competições como maratonas e ultramaratonas, as maiores alterações ocorrem nas células "*natural killer*", nos macrófagos e nos neutrófilos (NIEMAN, 1997). Aumentos absolutos e

relativos nos valores totais de neutrófilos são bem sabidos e têm sido propostos como reflexo de uma resposta compensatória de neutralização do decréscimo na função dos neutrófilos, depois da corrida da maratona (TRAIPERM et al., 2012).

Além disso, como já discutido anteriormente, os exercícios de longa duração causam lesões musculares, as quais promovem a liberação de substâncias quimioatraentes e citocinas neste tecido, responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos e macrófagos, como resposta inflamatória na fase aguda (PEAKE et al., 2005; PIZZA et al., 1995; POWERS; JACKSON, 2008). Durante o exercício prolongado ocorre ainda um aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-2 e anti-inflamatórias IL-1ra e IL-10 e da proteína C-reativa (STEENSBERG et al., 2003).

A proteína C reativa é uma proteína de fase aguda a qual está levemente a moderadamente aumentada em relação aos valores de base (50-150µg/mL) em resposta a condições ou processos de doenças crônicas inflamatórias como nas pancreatites, linfoma, doença óssea inflamatória ou até após cirurgia. Porém, em processos inflamatórios ligados a infecção bacteriana, encontramos valores muito altos de proteína C reativa. Após maratonas ou ultramaratonas, estão associados níveis intermediários de proteína C reativa plasmática, sendo considerado um marcador agudo de stress metabólico frente ao exercício (WAKSHLAG et al., 2010).

Maratonistas exibem uma resposta inflamatória aguda durante a corrida, envolvendo citocinas pró inflamatórias e proteína C reativa. Acredita-se que esta inflamação aguda tem um papel importante no desenvolvimento do remodelamento cardíaco, da fibrose atrial e progressivo desenvolvimento de fibrilação atrial, gerando substratos para arritmias atriais (WILHELM et al., 2014).

Desta forma, o processo inflamatório exacerbado pode afetar outros sistemas incluindo o sistema cardiopulmonar podendo contribuir para denominada fadiga cardiopulmonar pós-competição porém, poucos estudos demonstraram a correlação entre a liberação marcadores de injúria miocárdica e os mediadores inflamatórios, assim como os principais mediadores inflamatórios envolvidos nas alterações cardiopulmonares após a maratona. (BARTZELIOTOU et al., 2007; SARAIVA et al.).

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostra

Setenta e quatro indivíduos do sexo masculino, corredores de rua, saudáveis, livres de doença cardiovascular, metabólica ou neuromuscular pré existente e tratamento farmacológico, com idades entre 18 e 50 anos, e no mínimo um ano de treinamento de corrida, que prepararam-se e participaram da XIX Maratona Internacional de São Paulo de 2013, participaram voluntariamente desse estudo após leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO I), aprovado, junto com os procedimentos adotados no presente estudo, pela Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo (EEFE-USP), Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC) e Universidade Nove de Julho (UNINOVE).

4.2 Desenho experimental

Todos os sujeitos foram submetidos a procedimentos e avaliações em sete momentos, com duração de nove semanas. No primeiro momento, que ocorreu nas três semanas que antecederam a XIX Maratona Internacional de São Paulo, foram realizados anamnese, exame físico e avaliação física com medidas antropométricas, empregados na caracterização da amostra assim como na exclusão de sujeitos com doenças pré existentes, ecocardiograma bidimensional com *doppler* colorido, eletrocardiograma de 12 derivações, bem como um teste cardiopulmonar progressivo até a exaustão voluntária em esteira rolante para a mensuração do VO_2 e velocidade máximos, VO_2 e velocidade do 2º limiar e VO_2 e velocidade do 1º limiar. No segundo momento, que ocorreu 24 horas antes da maratona, foi realizada uma coleta de sangue, em jejum. No terceiro momento, imediatamente antes da maratona, os atletas foram submetidos a medida de peso e bioimpedância elétrica a fim de caracterizar a quantidade de água corporal. No quarto momento, imediatamente após a maratona, os atletas foram submetidos a medida de peso, bioimpedância elétrica, coleta de sangue e ecocardiograma. A medida de peso e bioimpedância elétrica foram realizadas em uma tenda equipada, localizada imediatamente após a linha de chegada da maratona. O ecocardiograma e a coleta de sangue foram realizados no setor de ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pois o mesmo situa-se a aproximadamente 100m da linha de chegada da maratona, para onde os maratonistas eram levados por voluntários a partir da tenda na chegada. No 5º e 6º momentos, os atletas foram

submetidos a coleta de sangue, em jejum, 24 e 72 horas após a maratona. No sétimo e último momento, entre três e quinze dias após a maratona, foi realizado novamente um teste cardiopulmonar em esteira rolante acoplada a analisador de gases.

4.3 Testes e Medidas

4.3.1 Anamnese e exame físico

Na anamnese, de caráter de análise cardiovascular, os corredores responderam a questões abertas contendo: identificação do participante, características de queixas atuais, hábitos e vícios, interrogatório sobre os diversos aparelhos, antecedentes pessoais e antecedentes familiares (ANEXO II). Para a caracterização do nível de atividade física, foi utilizado uma anamnese com questões abertas sobre: antecedentes de atividade física, tempo de prática de corrida, quantidade de maratonas prévias, volume e frequência de treinamento, assim como participações em competições e outros esportes praticados (ANEXO III).

Quanto ao exame físico, o mesmo foi realizado de acordo com o preconizado pelo *American Heart Association*. A pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) braquial foram medidas com um esfigmomanômetro analógico, na posição sentada, consideradas fases I e V de sons de *Korotkoff* como PAS e PAD em mmHg respectivamente.

4.3.2 Antropometria

Todas as mensurações antropométricas foram feitas por avaliador experiente. A massa corporal total foi medida com uma balança eletrônica com precisão de 0,05 kg, mínimo de 1 kg e máximo de 200 kg modelo W200/5 da marca *Welmy®* (Santa Barbara do Oeste, Brasil), e a estatura foi medida com um estadiômetro de parede da marca *Sanny®* (São Bernardo, Brasil), com precisão de 0,1 cm. As dobras cutâneas foram avaliadas em oito pontos anatômicos (subescapular, tríceps, peitoral, axilar média, suprailíaca, abdômen, coxa, braço, antebraço e perna) com um compasso da marca *Sanny®* (São Bernardo, Brasil), em triplicata e ao lado direito do corpo. Quando a diferença entre as três medidas foi maior que 10%, uma quarta mensuração foi realizada. Foi utilizada para emprego da estimativa da composição corporal, a média dos três valores obtidos. A densidade corporal foi

estimada pela equação generalizada de JACKSON e POLLOCK (1985), e o percentual de gordura estabelecido pela equação denominada de POLLOCK de sete dobras (JACKSON, A.S.; POLLOCK, 1985; JACKSON, A. S.; POLLOCK, 2004). A determinação dos perímetros foi realizada em oito pontos anatômicos (tórax, cintura, abdômen, quadril, coxa, braço, antebraço e perna), com trena antropométrica com precisão de 0,1 cm.

4.3.3 Eletrocardiograma e teste cardiopulmonar

Os testes cardiopulmonares de exercício (TCP) foram realizados no Instituto de Ciências da Atividade Física e Esporte da Universidade Cruzeiro do Sul, previamente agendados para o período noturno após leve lanche, no período das três semanas que antecederam a XIX Maratona Internacional de São Paulo. Os atletas foram orientados a não realizar atividade física exaustiva e não ingerir bebidas cafeinadas ou alcoólicas 48 horas antes do teste, dormir no mínimo oito horas na noite de véspera e não fumar no dia do exame. Os testes foram realizados com a temperatura ambiente semelhante (21-23°C) e controlada, assim como no mesmo período do dia, para evitar possíveis influências do ritmo circadiano (MARTH; WOODS; HILL, 1998).

Inicialmente, em repouso, foi realizada a espirometria no equipamento da marca *Cosmed*® (Roma, Itália), modelo Pony FX. As manobras foram realizadas de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e determinados o volume expirado no primeiro segundo (VEF1), a capacidade vital forçada (CVF) e o pico de fluxo expiratório (PFE).

Na sequência, era iniciado o teste cardiopulmonar, teste incremental até o limite de tolerância, realizado em esteira rolante da marca *TEB*® (São Paulo, Brasil) modelo APEX 200 acoplada a analisador de gases portátil da marca *Cosmed*® (Roma, Itália), modelo K4b², com medida direta dos gases expirados, utilizando sensores que permitem a análise respiração a respiração (*breath-by-breath*), com plotagem em tempo real respiração a respiração. Durante todo o teste foi realizado o registro eletrocardiográfico de forma contínua através do sistema de ergometria da marca *TEB*® (São Paulo, Brasil) modelo APEX 2000 e a pressão arterial aferida no início do teste com esfigmomanômetro analógico pelo método auscultatório. Uma máscara de silicone com baixa resistência que mantém o nariz e a boca cobertos

(Hans Rudolph, Kansas City, USA) foi empregada na coleta do ar utilizado nas análises da ventilação, das frações do oxigênio e do dióxido de carbono. As condições de temperatura da sala foram controladas e mantidas entre 21°C e 23°C e registradas a umidade relativa do ar por termo-higrômetro e pressão barométrica em barômetro de Torricelli. Foi realizada calibração dos analisadores de gases usando mistura de gases (oxigênio, dióxido de carbono e nitrogênio) padronizada antes de cada teste (16,01% de O₂ e 5% de CO₂), de acordo com a normatização de técnicas e equipamentos para realização de exames em ergometria e ergoespirometria. A calibração do fluxo de ar foi realizada com uma seringa graduada de três litros (Cosmed®, Roma, Itália). A calibragem do tempo de atraso para a análise da amostra de ar expirada foi realizada de acordo com as especificações do fabricante (K4b² *instruction manual*). Esse tempo de atraso é de aproximadamente 500ms e automaticamente considerado nos cálculos das trocas gasosas.

Para realização dos exames foram obedecidas as regras de preparo do paciente com tricotomia no local da colocação dos eletrodos, limpeza da pele com álcool e escarificação com lixa d'água nº 400. A colocação dos eletrodos foi realizada para monitorização com 12 derivações (DE LUNA, 1987). O eletrocardiograma foi obtido antes do teste cardiopulmonar, após 5 minutos de repouso, realizado no mesmo sistema de ergometria (TEB, São Paulo, Brasil). Após os registros eletrocardiográficos de repouso, os sujeitos foram submetidos a um protocolo de exercício em rampa, com início em oito km/h, com inclinação fixa de 1% e incremento de intensidade de 1km/h a cada minuto, até exaustão voluntária máxima. Os critérios para interrupção do esforço foram os determinados pelas Diretrizes do Departamento de Ergometria da Sociedade Brasileira de Cardiologia (BRITO et al., 2002). O VO₂ máx foi determinado a partir da obtenção de, pelo menos, três dos seguintes critérios: exaustão do sujeito, aumento do VO₂ menor que 2,1 ml·kg⁻¹·min⁻¹ mediante incremento de velocidade, atingir a frequência cardíaca máxima predita pela idade (220-idade) ou razão de trocas respiratórias maior que 1,10. A velocidade do VO₂ máx foi estabelecida como a velocidade máxima em que o VO₂ máx foi alcançado. Os limiares foram estabelecidos pelo método V-Slope e conferidos visualmente mediante os dois pontos de inflexão da curva de ventilação.

4.3.4. Ecocardiograma

Os atletas foram submetidos ao estudo ecocardiográfico na Seção Médica de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, nas três semanas que antecederam a XIX Maratona Internacional de São Paulo e imediatamente após a maratona, de acordo com as técnicas preconizadas pelo Departamento de Imagem Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Ecocardiografia. Foi utilizado um aparelho *Vivid 7 Dimension Cardiovascular Ultrasound* da marca *GE Healthcare*® (Milwaukee, WI, EUA), com capacidade para armazenamento digital de imagens, equipado com um transdutor setorial M4S.

Foi realizado estudo ecocardiográfico completo, com modo unidimensional, bidimensional, Doppler convencional e Doppler tecidual, de acordo com as recomendações da *American Society of Echocardiography*. Todos os vídeos adquiridos incluíam pelo menos quatro batimentos cardíacos. Os exames foram gravados em DVD para posterior leitura e realização das medidas por um avaliador experiente. Com o paciente posicionado em decúbito lateral esquerdo, foram realizados os cortes paraesternais e apicais do coração. Pela via paraesternal, foram obtidas imagens longitudinais do eixo maior do ventrículo esquerdo e da via de saída do ventrículo esquerdo, assim como os cortes transversais na base do coração, no terço médio ao nível dos músculos papilares e em sua região apical. Pela via apical, foram adquiridas as imagens de duas e quatro câmaras.

Os parâmetros ecocardiográficos medidos pelo modo unidimensional e bidimensional foram: diâmetro diastólico final e diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo, espessura diastólica do septo interventricular e da parede infero lateral do ventrículo esquerdo, volume sistólico, volume sistólico e diastólico final do ventrículo esquerdo, índice de massa do ventrículo esquerdo, diâmetro anteroposterior do átrio esquerdo. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi estimada pelo método biplanar de Simpson. Entre os parâmetros de função diastólica foram determinados, através do Doppler contínuo, no fluxo mitral: velocidade das ondas E e A, relação E/A, no Doppler tissular do anel mitral (região lateral): velocidade da onda E', velocidade da onda A' e relação E'/A'

4.3.5 Análises laboratoriais

Os exames hematológicos e bioquímicos foram realizados no Laboratório AFIP (Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa), unidade lotada no Instituto Dante

Pazzanese de Cardiologia, com metodologia automatizada, e algumas alíquotas enviadas à central da AFIP para análise.

A análise dos polimorfismos foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular e Diagnóstico de Doenças Lisossomais do Departamento de Biofísica da Universidade Federal de São Paulo, por técnico qualificado.

Foram realizadas coletas de sangue 24 horas antes, imediatamente após, 24 e 72 horas após a maratona. As coletas de sangue 24 horas antes, 24 e 72 horas após a maratona foram realizadas com os atletas em jejum.

Todas as coletas de sangue foram feitas por um enfermeiro habilitado. Para os procedimentos da coleta, foram utilizadas luvas de procedimento e agulha descartável. Após assepsia local com álcool, foram realizadas coletas de sangue no antebraço da veia ante-cubital.

4.3.5.1. Análises laboratório AFIP – Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

No laboratório AFIP no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia foram realizados os seguintes exames:

1. Hemograma: realizado em sangue total colhido em tubo contendo EDTA, por método citoquímico/isovolumétrico.
2. Glicemia: realizada em amostra de plasma colhido em tubo contendo EDTA e fluoreto de sódio, por método colorimétrico – QS. Valores de referência: de 60 até 100 mg/dL.
3. Uréia: realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método colorimétrico – QS. Com valores de referência: de 19 a 43 mg/dL.
4. Creatinina: realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método cinético de dois pontos – QS. Com valores de referência de 0,66 a 1,25 mg/dL.
5. Bilirrubinas (total, indireta e direta): realizadas em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método colorimétrico de ponto final – QS. Com valores de referência para bilirrubinas totais de 0,2 a 1,3 mg/dL, para bilirrubina direta de 0,0 a 0,3 mg/dL, e para bilirrubina indireta 0,2 a 1,10 mg/dL.
6. Dosagem sérica de TGO/AST (Transaminase Glutâmico Oxalacetica): realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por

método cinético de pontos múltiplos – QS. Com valores de referência de 17 a 59 U/L.

7. Dosagem sérica de TGP/ALT (Transaminase Glutâmico Pirúvica): realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método cinético de pontos múltiplos – QS. Com valores de referência de 21 a 72 U/L.

8. Dosagem sérica de Gama Glutamil Transferase (GGT): realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método cinético de pontos múltiplos – QS. Com valores de referência de 12 a 58 U/L.

9. Dosagem sérica de Desidrogenase Láctica (DHL): realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método cinético de pontos múltiplos – QS. Com valores de referência de 313 a 618 U/L.

10. Dosagem sérica de Creatino Fosfoquinase (CK): realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método cinético de pontos múltiplos – QS. Com valores de referência de 55 a 170 U/L.

11. Dosagem sérica de Creatino Fosfoquinase (CKMB): realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método cinético de pontos múltiplos – QS. Com valores de referência de 0 a 16 U/L.

12. Dosagem sérica de CKMB Massa: realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método Quimioluminescencia Amplificada. Com valores de referência de até 3,38 æg/L.

13. Dosagem sérica de Ferro: realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método colorimétrico – ferene. Com valores de referência de 40 a 160 ug/dL.

14. Dosagem sérica de Ferritina: realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método quimioluminescencia. Com valores de referência de 23,9 a 336,2 ng/mL.

15. Dosagem sérica de Alfa 1 Glicoproteína Ácida: realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método de imunoturbidimetria. Com valores de referência de 50 a 130 mg/dL.

16. Dosagem sérica de Lactato: realizada em amostra de plasma colhida em tubo contendo EDTA e fluoreto de sódio, por método automatizado – Radiometer Copenhagen. Com valores de referência de 0,5 a 1,6 mmol/L.

17. Dosagem sérica de Proteína C Reativa (PCR): realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método imuno-cinético de ponto fixo – QS. Com valores de referência inferior a 1,0 mg/dL.

18. Dosagem sérica de Troponina: realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método de quimioluminescência amplificada. Com valores de referência negativo para até 0,034 ng/mL, faixa de risco de 0,034 a 0,12 ng/mL e positivo para superior a 0,12 ng/mL.

19. Peptídeo Natriurético Tipo B (BNP): realizado em amostra de plasma colhida em tubo contendo EDTA, por método de quimioluminescência. Com valores de referência até 100 pg/mL.

20. Dosagem de mioglobina: realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método de quimioluminescência amplificada. Com valores de referência até 121 ng/mL.

4.3.5.2. Análises de polimorfismo - Laboratório de Biologia Molecular e Diagnóstico de Doenças Lisossomais – UNIFESP

As amostras foram colhidas em tubo contendo EDTA e armazenadas como sangue total, em freezer, até análise.

Quantificação e diluição DNA

A quantificação foi realizada em espectrofotômetro NanoDrop® - ND1000. Este equipamento, que além de avaliar o DNA com precisão, utiliza volumes pequenos (1µl) sem necessidade de diluição, e fornece parâmetros para avaliar sua pureza, quanto a proteínas e compostos fenólicos. O DNA utilizado nas reações de amplificação padrão serão diluídos à concentração de 15ng/µl em água ultra pura autoclavada.

Genotipagem do polimorfismo do gene da ECA

As análises de genética molecular foram realizada com DNA de amostras de todos os sujeitos obtidas a partir de células do sangue no primeiro momento. O DNA genômico foi extraído de leucócitos circulantes do sangue, utilizando um kit de extração de DNA (ChargeSwitch® gDNA Blood kits – Invitrogen). O DNA genômico (gDNA), foi precipitado a partir do sobrenadante por adição de isopropanol (1: 1) e centrifugado (16.000 g durante 10 min). O sedimento foi lavado com etanol a 70%. O

gDNA foi hidratado com 100 mL de água livre de nuclease. Todos os procedimentos de genotipagem estavam de acordo com a recomendação rigorosa de estudos em humanos replicação de associação genótipo-fenótipo (Estudos et al., 2007).

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

A genotipagem dos alelos do polimorfismo de I/D do gene da ECA, será conduzidas utilizando um sistema de dois iniciadores (*primers*) específicos que franqueiam a sequência onde ocorre o polimorfismo no gene, na finalidade de amplificá-los e classificar os indivíduos em homozigotos II ou DD ou em heterozigoto ID para ECA. A sequência dos iniciadores (*primers*), reagentes e suas respectivas quantidades utilizadas para realização da PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) estão demonstradas em seguida.

Primer ECA

Primer ECAS 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT- 3'

Primer ECAAS 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT- 3'

Primer interno ECA 5'-GTCTCGATCTCCTGACCTCGTG-3'

Reagentes da primeira PCR para identificação dos genótipos da ECA.

10 µL do DNA extraído;

5 µL de Tampão de PCR (10x);

2,5 µL de MgCl₂ (50 mM);

1,0 µL de dNTPs (10 mM);

0,5 µL de primer ECAS (50 ηg/µL);

0,5 µL de primer ECAAS (50 ηg/µL);

0,5 µL de *Taq* DNA polimerase (5 U/µL);

5 µL de H₂O *milli-Q* autoclavada;

25 µL total.

Reagentes da segunda PCR para confirmação do genótipo dos voluntários DD, com a utilização do primer interno.

10 µL do DNA extraído;

5 µL de Tampão de PCR (10x);

2,5 µL de MgCl₂ (50 mM);

1,0 µL de dNTPs (10 mM);

0,5 µL de primer ECASint (50 ng/µL);

0,5 µL de primer ECAAS (50 ng/µL);

0,5 µL de *Taq* DNA polimerase (5 U/µL);

5 µL de H₂O *milli-Q* autoclavada;

25 µL total.

FIGURA 1 – Demonstração da sequência do intron 16 onde os iniciadores (*primers*) sense e antisense reconhecem a sua sequência complementar, demonstradas pelas setas cheias, a seta pontilhada é a sequência do iniciador interno, local onde ocorre a deleção.

Genotipagem por PCR em tempo real (Ensaio TaqMan®) - BNP

A genotipagem para a identificação do BNP (rs.198389) foram realizadas utilizando fluorescência baseada TaqMan® SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Foi usado uma sonda específica para o alelo e um conjunto de *primers* utilizados com um mastermix para PCR, contendo Gold ampliTaQ DNA polimerase (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) com um volume de reação de 20 ul. A PCR constituiu em dez minutos de ativação de calor (95 ° C) seguido por 50 ciclos de 15 s a 95 ° C e 1 minuto a 60 ° C. A amplificação foi realizada em equipamento de PCR em tempo real ABI 7500 (*Applied Biosystems*).

4.3.6. Bioimpedância elétrica (BIA)

A bioimpedância elétrica foi realizada imediatamente antes e após a maratona. A bioimpedância foi realizada com alimentação e hidratação normais, sem interferência do estudo e o objetivo foi determinar o nível de desidratação do participante, comparando os dois momentos.

A bioimpedância elétrica da marca *BIODYNAMICS®* modelo 310e foi executada do lado direito do corpo, com o indivíduo deitado em decúbito dorsal em uma superfície não-condutora, membros afastados e a utilização de 4 eletrodos, sendo 2 eletrodos aplicados na mão e pulso e dois eletrodos no pé e tornozelo, respectivamente. Uma corrente de baixa intensidade (500mA a 800mA) e de alta frequência (50KHz) foi aplicada aos eletrodos-fonte (distais) na mão e no pé, com queda da voltagem detectada pelo eletrodo-sensor (proximal) no pulso e tornozelo. (LUKASKI, 1987)

4.4. Análise Estatística

As análises estatísticas foram feitas com auxílio do *software* SPSS versão 19.0 (SPSS Inc., Chicago IL, 2004), macros desenvolvidas no *Microsoft Excel* 2010 e *software* R (The R Foundation for Statistical Computing., Viena, 2013). A distribuição dos dados foi verificada por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov* e rejeitou a normalidade.

As medidas das variáveis sanguíneas, da espirometria, do teste cardiopulmonar, ecocardiograma, bioimpedância, avaliação física e anamnese de treinamento dos 74 atletas (maratonistas) estudados, todas quantitativas, foram resumidas em estatísticas descritivas de média, desvio padrão (DP), quartis (mediana, percentil 25 e percentil 75) e valores mínimo (min) e máximo (max) .

As variáveis sanguíneas foram avaliadas nos maratonistas em quatro momentos (tempos) consecutivos: antes da maratona, imediatamente após, 24 e 72 horas após a maratona. Para avaliar a diferença entre os momentos (efeito do tempo) foi feita análise não paramétrica de dados ordinais com medidas repetidas (BRUNNER; LANGER, 2000). As variáveis do teste cardiopulmonar, espirometria,

ecocardiograma e bioimpedância foram avaliados em dois momentos, para essa comparação foi aplicado teste de Wilcoxon (SIEGEL, 1956).

A alteração das medidas entre os tempos será medida pela diferença absoluta (D), ou seja, (valor pós – valor pré), que mostra o quanto uma medida alterou em relação ao que ela era inicialmente.

Com as diferenças, avaliamos as relações entre duas medidas, por exemplo, avaliamos se os atletas que sofreram as maiores alterações dos marcadores de injúria foram os que apresentaram também as maiores (ou as menores) alterações nos testes cardiopulmonares. Estas relações foram verificadas pelo coeficiente de correlação linear r , de Spearman (SIEGEL, 1956), r pode variar de -1 a 1 e, quando significativamente diferentes de zero, pode classificar a correlação entre duas medidas como fraca (valor absoluto de $r < 0,3$), moderada ($0,3 < \text{valor absoluto de } r < 0,7$) e forte (valor absoluto de $r > 0,7$). Um coeficiente de correlação significativo e negativo indica que maiores valores de uma medida correspondem aos menores valores da outra enquanto o positivo sugere que maiores valores de uma medida correspondem também aos maiores valores da outra. Para os marcadores de injúria, troponina e BNP, foi verificada relação pelo coeficiente de correlação cúbica r^2 . Para os marcadores de injúria, troponina, CPK, CKMB, DHL e mioglobina foi realizada análise de regressão linear.

O nível de significância dos testes foi de 5%, ou seja, diferenças, correlações ou efeitos foram considerados significantes quando o nível descritivo do teste (valor de p) correspondente for menor que 5%.

5. RESULTADOS

A população estudada compreendeu 74 indivíduos do sexo masculino, maratonistas, saudáveis, sem qualquer doença pré existente, com índice de massa corpórea (IMC) e pressão arterial dentro dos limites da normalidade, que participaram da XIX Maratona Internacional de São Paulo. As características dos maratonistas como idade e dados antropométricos, estão presentes na tabela 1. Os dados da prova e de treinamento estão expressos na tabela 2.

TABELA 1 – Características psicográficas e de treinamento dos maratonistas (n=74).

	Media $\pm$ DP	Mediana (Percentil 25; Percentil 75)
Idade (anos)	34,38 $\pm$ 8,39	35,56 (28,86; 41,13)
Peso (kg)	74,02 $\pm$ 8,8	73,5 (69,65; 79,6)
Estatura (metros)	1,75 $\pm$ 0,06	1,75 (1,70; 1,79)
IMC	24,48 $\pm$ 2,6	24,55 (22,99; 25,88)
% gordura	15,48 $\pm$ 4,89	15,2 (11,81; 18,73)
FC repouso (bpm)	70,53 $\pm$ 11,8	68,5 (61,75; 77,25)
PAS repouso (mmHg)	121,42 $\pm$ 9,09	120 (120; 130)
PAD repouso (mmHg)	78,92 $\pm$ 8,61	80 (70; 80)
VO ₂ máx (ml/min/kg)	48,55 $\pm$ 6,19	48,14 (44,42; 51,41)
Anos de treinamento de corrida	5,81 $\pm$ 4,99	4 (2; 8,25)
Quantidade de maratonas prévias	1,5 $\pm$ 3,96	0 (0;2)
Frequência semanal de treino de corrida	4,11 $\pm$ 1,04	4 (3; 5)
Volume semanal de treino de corrida (km)	61,49 $\pm$ 21,10	58 (50; 70)

Os valores são expressos em médias $\pm$ desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). FC repouso = frequência cardíaca de repouso; PAS repouso = pressão arterial sistólica de repouso; PAD repouso = pressão arterial diastólica de repouso.

TABELA 2: Dados do treinamento individual e da maratona dos atletas (n=74).

	Media $\pm$ DP	Mediana (Percentil 25; Percentil 75)
Tempo de prova (minutos)	263,92 $\pm$ 36,93	261,98 (233,15; 287,62)
% da vel. 1º limiar	103,61 $\pm$ 14,22	104,62 (91,51; 109,84)
% da vel. 2º limiar	65,07 $\pm$ 8,78	64,92 (60,38; 70,83)
% da vel. pico	54,71 $\pm$ 7,76	55,37 (48,46; 60,37)
Peso pré (kg)	73,94 $\pm$ 8,58	74 (69,72; 79,07)
Peso pós (kg)	72,94 $\pm$ 8,66*	73,7 (68,25; 77,95)
Quantidade de água pré (L)	42,65 $\pm$ 5,25	42,8 (40,; 45,6)
Quantidade de água pós (L)	42,65 $\pm$ 5,23	41,4 (39,1; 45,2)

Os valores são expressos em médias $\pm$ desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * $p < 0,01$. $VO_2\text{max}$ = consumo máximo de oxigênio; % da vel. 1º limiar = % da velocidade do primeiro limiar atingido no teste cardiopulmonar, que representa a velocidade média a qual o maratonista completou a maratona; % da vel. 2º limiar = % da velocidade do segundo limiar atingido no teste cardiopulmonar, que representa a velocidade média a qual o maratonista completou a maratona; % da vel. pico = % da velocidade do pico atingido no teste cardiopulmonar, que representa a velocidade média a qual o maratonista completou a maratona.

A tabela 3 apresenta os principais resultados obtidos na prova de função pulmonar de repouso (espirometria) no período pré e pós maratona, ao passo que na tabela 4 estão os dados obtidos no teste cardiopulmonar máximo no período pré maratona (três semanas que antecederam a maratona) e pós maratona (três a quinze dias após a maratona). O VO_2 pico no teste cardiopulmonar máximo foi numericamente o mesmo que o VO_2 máx, sem diferença estatística ($p > 0,05$). Dentre as variáveis do teste cardiopulmonar, as variáveis VE/VO_2 (24,61 $\pm$ 3,69 para 25,61 $\pm$ 3,45; 32,81 $\pm$ 4 para 33,9 $\pm$ 3,83 e 37,53 $\pm$ 5,23 para 39,30 $\pm$ 5,65, sendo primeiro limiar, segundo limiar e pico, respectivamente) e VE/VCO_2 (28,33 $\pm$ 2,28 para 28,59 $\pm$ 2,06; 29,62 $\pm$ 2,51 para 30,70 $\pm$ 3,09; 31,13 $\pm$ 2,93 para 32,27 $\pm$ 3,12, sendo primeiro limiar, segundo limiar e pico, respectivamente), exceto VE/VCO_2 no primeiro limiar, também mostraram diferenças significativas ($p < 0,005$), com aumento no período pós maratona.

TABELA 3 – Dados de espirometria pré e pós maratona (n=74).

	Pré maratona	Pós maratona	p ^{wilcoxon}
FVC (L)	5,04 ± 0,99	5,93 ± 0,84	<0,001*
	4,82 (4,22; 5,69)	5,98 (5,27; 6,48)	
FEV1 (L)	4,26 ± 0,92	5,09 ± 0,72	<0,001*
	4,17 (3,59; 4,63)	4,98 (4,63; 5,52)	
FEV1/FVC	87,49 ± 6,02	88,67 ± 5,51	0,05*
	88 (85; 91)	89 (86; 92)	
PEF (L)	8,86 ± 2,37	11,37 ± 2,35	<0,001*
	9,01 (7,19; 10,02)	11,37 (9,93; 12,93)	

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil25; percentil 75). FVC = capacidade vital forçada; FEV1 = expiração forçada no primeiro segundo; PEF = pico de fluxo expiratório. *p<0,05

TABELA 4 – Variáveis analisadas no teste cardiopulmonar progressivo até a exaustão pré e pós maratona (n = 74).

	Pré maratona	Pós maratona	p ^{wilcoxon}
FC repouso (bpm)	70,53 ± 11,80 68,50 (61,75; 77,25)	77,51 ± 11,61 (69; 86)	77 <0,001*
FC lim1 (bpm)	140,73 ± 17,06 138,5 (130; 151)	138,78 ± 16,15 (129; 150,50)	135 0,705
FC lim2 (bpm)	171,14 ± 14,15 171,50 (164,75; 178,25)	172,99 ± 11,27 (166; 181)	172 0,063
FC pico (bpm)	183,55 ± 10,24 183 (175,75; 178)	184,23 ± 10,44 (178; 190,5)	182 0,164
VO ₂ lim1 (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	33,84 ± 4,77 33,68 (29,66; 37,65)	31,94 ± 3,63 (29,66; 34,35)	31,81 0,0027*
VO ₂ lim2 (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	45 ± 5,46 44,58 (41,46; 48,08)	44,73 ± 5,48 (41,12; 47,09)	43,44 0,957
VO ₂ pico (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	48,55 ± 6,19 48,14 (44,42; 51,41)	47,63 ± 5,82 (43,73; 51,93)	46,83 0,210

Velocidade lim1 (km/h)	9,47 ± 0,89 9 (9; 10)	9,25 ± 0,53 9 (9; 10)	0,117
Velocidade lim2 (km/h)	15,11 ± 1,6 15 (14;16)	15,20 ± 1,94 16 (13;16)	0,261
Velocidade pico (km/h)	18 ± 2 18 (17; 19)	18,09 ± 1,8 18 (17; 19,5)	0,139
VCO ₂ lim1 (ml/min)	2132,5 ± 387,13 2138,5 (1909,5; 1834)	2106,88 ± 369,76 2078 (1834; 2389,5)	0,8555
VCO ₂ lim2 (ml/min)	3656,41 ± 522,01 3621 (3302,5; 3881,25)	3657,16 ± 475,15 3632 (3411,5; 3939,5)	0,9059
VCO ₂ pico (ml/min)	4285,74 ± 553,3 4226,5 (3840,25; 4577)	4246,64 ± 484,02 4246 (3933,5; 4547)	0,3146
VE lim1 (Lpm)	60,07 ± 11,22 60,30 (52,43; 67,20)	60,17 ± 11,09 59,50 (51,45; 68,69)	0,6926
VE lim2 (Lpm)	108,18 ± 18,74 105,8 (95,43; 98,35)	111,69 ± 18,55 109,1 (116,43; 123,20)	0,0207*
VE pico (Lpm)	133,07 ± 21,44 130,05 (116,55; 143,35)	136,95 ± 20,02 135,30 (123,85; 148,9)	0,0337*
FR lim 1 (ipm)	29,06 ± 6,83 28,25 (23,38; 34,73)	29,08 ± 5,88 28,60 (24,70; 32,60)	0,652
FR lim 2 (ipm)	44,02 ± 9 43,40 (37,65; 37,90)	44,94 ± 8,69 45,20 (37,90; 50,50)	0,0905
FR pico (ipm)	53,02 ± 8 52,15 (46,38; 57,65)	54,81 ± 9,79 54,10 (48,80; 61,90)	0,0057
PETO ₂ lim 1 (mmHg)	89,24 ± 5,23 90 (86,5; 89)	91,41 ± 4,6 92 (89; 95)	0,0001*
PETO ₂ lim 2 (mmHg)	97,47 ± 3,44 98 (95; 100)	98,49 ± 7,1 99 (98; 101,5)	<0,001*
PETCO ₂ lim 1 (mmHg)	37,19 ± 2,65 37 (35; 39)	37,07 ± 2,52 37 (35; 39)	0,3035
PETCO ₂ lim 2 (mmHg)	36,46 ± 3,08 36 (35; 38)	35,99 ± 3,18 35 (34; 37)	0,0086*

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). FC = frequência cardíaca; lim 1 = limiar 1; lim 2 = limiar 2; VO₂ = consumo máximo de oxigênio; VCO₂ = volume produzido de gás carbônico; VE = ventilação em incursões por minuto; FR = frequência respiratória; ipm = incursões por minuto; PETO₂ = pressão parcial de oxigênio no final da expiração; PETCO₂ = pressão parcial de gás carbônico no final de expiração. *p<0,05.

Os estudos ecocardiográficos pré e pós maratona foram realizados, nas ultimas três semanas antes da maratona e imediatamente, cerca de 15 minutos após a maratona. Os principais resultados do estudo ecocardiográfico foram comparados antes e após a maratona e estão discriminados na tabela 5.

TABELA 5: Variáveis analisadas no ecocardiograma basal e imediatamente após a maratona (=74).

	Pré maratona	Pós maratona	p ^{wilcoxon}
Aorta (mm)	33,76 ± 2,4 33,5 (32; 35)	33,19 ± 2,56 33 (32; 35)	0,18
AE (mm)	34,15 ± 4,07 35 (32; 36,25)	33,20 ± 3,73 34 (31; 36)	0,178
VD (mm)	28,37 ± 4,24 29 (26; 31)	28,74 ± 3,67 29 (26; 31)	0,552
DDFVE (mm)	49,35 ± 4,36 50 (47; 52)	48,19 ± 3,86 48 (46; 51)	0,005*
DSFVE (mm)	32,48 ± 3,67 33 (30; 35)	31,04 ± 3,15 31 (29; 33)	0,001*
Septo (mm)	9,22 ± 1,18 9 (8; 10)	9,07 ± 1,24 9 (8; 10)	0,317
PPVE (mm)	8,93 ± 1,02 9 (8; 10)	8,84 ± 1,05 9 (8; 10)	0,317
AE/Aorta	1,0146 ± 0,13 1,03 (0,94; 1,10)	1,0054 ± 0,13 1 (0,91; 1,09)	0,322
FE (%)	63,89 ± 5,43	64,68 ± 5,73	0,46

	63 (60,75; 66,25)	63 (61; 68)	
Massa VE (g)	197,24 ± 36,3 197,5 (170; 228)	186,59 ± 40,95 179 (160; 212,5)	0,008*
Septo / PPVE	1,033 ± 0,06 1 (1; 1,11)	1,026 ± 0,67 1 (1; 1,10)	0,317
VDFVE (mL)	117,04 ± 22,26 118 (102; 130)	109,33 ± 19,78 108 (96; 126)	0,001*
Volume sistólico (mL)	74,26 ± 15,54 74 (65; 86,5)	70,70 ± 14,50 70 (60; 79)	0,037*
VSFVE (mL)	42,78 ± 11,24 43 (35; 50,25)	38,64 ± 9,41 39 (31,5; 44,5)	0,002*
Onda E	0,8655 ± 0,15 0,84 (0,78; 0,94)	0,7294 ± 0,16 0,71 (0,61; 0,83)	<0,001*
Onda A	0,5611 ± 0,15 0,52 (0,44; 0,67)	0,6749 ± 0,17 0,63 (0,56; 0,80)	<0,001*
E/A	1,6530 ± 0,51 1,58 (1,22; 2,10)	1,1401 ± 0,36 1,08 (0,87; 1,28)	<0,001*
Velocidade E'	0,1142 ± 0,20 0,11 (0,1; 0,13)	0,1129 ± 0,09 0,10 (0,09; 0,12)	0,001*
Velocidade A'	0,0584 ± 0,01 0,06 (0,05; 0,07)	0,1088 ± 0,18 0,07 (0,05; 0,08)	0,003*
E'/A'	2,1170 ± 0,76 2 (1,58; 2,57)	1,6879 ± 1,05 1,5 (1,14; 2)	<0,001*

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). AE = diâmetro do átrio esquerdo; VD = diâmetro do ventrículo direito; DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; DSVFE = diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo; PPVE = parede posterior do ventrículo esquerdo; FE = fração de ejeção; massa VE = massa do ventrículo esquerdo;

VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo. * $p < 0,05$

A tabela 6 mostra os valores dos marcadores de injúria miocárdica ao longo dos 4 momentos estudados (pré, imediatamente, 24h e 72h após a maratona). A figura 2 mostra graficamente o comportamento desses marcadores nos momentos estudados. Houve correlação linear positiva entre a diferença pós – pré de troponina e DHL ($r=0,285$; $p=0,015$), mioglobina ($r=0,246$; $p=0,037$), CKMB ($r=0,264$; $p=0,025$) e CPK ($r=0,244$; $p=0,039$); assim como entre a diferença pós – pré do DHL e mioglobina ($r=0,521$; $p < 0,001$), CKMB ($r=0,389$; $p=0,001$) e CPK ($r=0,497$; $p < 0,001$); também entre a mioglobina e CKMB ($r=0,722$; $p < 0,001$) e CPK ($r=0,767$; $p < 0,001$), assim como entre a CPK e CKMB ($r=0,879$; $p < 0,001$). Porém, nenhum destes marcadores teve correlação linear com o *brain natriuretic peptide* (BNP) havendo somente correlação cúbica entre a diferença pós – pré de troponina e de BNP ($r^2=0,289$; $p < 0,01$), conforme demonstrado na figura 3.

TABELA 6: Marcadores de injúria miocárdica nos 4 momentos estudados (n=74).

	Pré Maratona	Pós Maratona	24h após a maratona	72h após a Maratona
Troponina (ng/mL)	0,01 ± 0,00 0,01 (0,01; 0,01)	0,11 ± 0,11 0,08 (0,03; 0,14)	0,03 ± 0,11 0,02 (0,01; 0,04)	0,01 ± 0,00 0,01 (0,01; 0,01)
DHL (U/L)	478,91 ± 75,87 474,5 (426; 526,25)	946,42 ± 216,04 907,00 (801,5; 1066)	724,66 ± 189,59 684,5 (600; 827,75)	625,04 ± 169,31 592,00 (522,75; 736)
Mioglobina (ng/mL)	38,62 ± 17,72 35,9 (27,25; 43,7)	1426,3 ± 1320,7 973,5 (624,45; 1837)	276,74 ± 331,39 171,25 (115,6; 305,5)	70,12 ± 52,15 55,4 (36; 81,5)

CKMB (U/L)	18,82 ± 5,46 18,00 (15,00; 21,00)	35,21 ± 15,43 30,00 (26,00; 38,00)	69,71 ± 52,65 55,00 (36,25; 87,75)	26,6 ± 13,27 22,50 (17,00; 33,25)
CPK (U/L)	216,86±189,06 158,00 (120,7; 247,5)	822,82 ± 611,4 635,00 (484,5; 1013,5)	2871,2±2777,1 1566,00 (954,25; 4134)	1008,99±1309,26 600,50 (305,25; 1177,5)
BNP (pg/mL)	7,06 ± 4,9 5,0 (5,0; 5,0)	12,01 ± 10,68 5,0 (5,0; 14,0)	17,82 ± 16,5 15,0 (5,0; 22,02)	13,09 ± 13,55 7,70 (5; 14,57)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil25; percentil 75).

FIGURA 2 – Gráficos de comportamento dos marcadores de injúria miocárdica medidos pré, pós, 24h e 72h após a maratona (n=74).

FIGURA 3 – Correlação entre a diferença dos valores imediatamente após – os valores pré maratona de troponina e BNP ($r^2=0,289$; $p<0,01$).

A partir das correlações encontradas entre os marcadores de injúria miocárdica que representam a ocorrência de lesão celular, considerando que a troponina é o marcador ouro, realizamos uma regressão linear abrangendo esses marcadores correlacionados, conforme mostrado na figura 4 e tabela 7.

FIGURA 4 – Análise de regressão linear entre os marcadores de injúria miocárdica ($n=74$).

TABELA 7 - Análise de regressão linear entre os marcadores de injúria miocárdica (n=74).

Variável	Efeito	Erro Padrão	P-valor
Intercepto	-3,715566	0,5162096	<0,01*
Mioglobina_21	0,001016	0,0004826	<0,05*
CKMB_21	0,086260	0,0570593	0,135
CPK_21	0,000617	0,0012597	0,626
Mioglobina_21;CKMB_21	-0,000049	0,0000239	<0,05*
Mioglobina_21;CPK_21	-0,000001	0,0000004	0,156
CKMB_21;CPK_21	-0,000024	0,0000293	0,409
Mioglobina_21;CKMB_21;CPK_21	0,00000002	0,00000001	<0,01*

* p<0,05

Podemos verificar na tabela 8, os valores de variáveis bioquímicas envolvidas no metabolismo do transporte de oxigênio, como hemoglobina, eritrócitos, hematócrito, ferro, ferritina, bilirrubinas total, direta e indireta, TGO e TGP. O comportamento dessas variáveis ao longo do tempo após a realização da maratona, é demonstrado na figura 5.

TABELA 8 - Variáveis bioquímicas envolvidas no metabolismo do transporte de oxigênio, nos quatro momentos estudados (n=74).

	Pré	Pós	24h	72h
Eritrócitos	5,11 ± 0,38	5,19 ± 0,36	5,09 ± 0,39	4,94 ± 0,39
(10 ⁶ /mm ³)	5,08	5,20	5,10	4,87
	(4,88; 5,40)	(4,98; 5,37)	(4,83; 5,34)	(4,69; 5,21)

	14,98 ± 0,89	14,97 ± 0,89	14,71 ± 0,89	14,45 ± 1,02
Hemoglobina	15,0	14,9	14,6	14,3
(g/dL)	(14,3; 15,6)	(14,3; 15,6)	(14; 15,37)	(13,7; 15,1)
Hematócrito	46,3 ± 2,81	46,55 ± 2,53	45,22 ± 2,80	44,47 ± 3,00
(%)	46,7	46,3	45,15	44,00
	(44,15; 48,05)	(44,85; 48,05)	(43,65; 47,02)	(42,35; 45,9)
Ferro	97,39 ± 30,77	93,88 ± 34,55	112,41 ± 34,41	86,39 ± 30,80
(ug/dL)	90,0	92,0	111,0	79,0
	(76,75; 116,0)	(70,50; 113,5)	(89,75; 130,7)	(63,0; 112,75)
Ferritina	129,70 ± 84,83	153,96 ± 127,2	141,99 ± 88,58	118,3 ± 70,09
(ng/mL)	106,1	129,9	125,0	101,8
	(68,45; 184,1)	(74,1; 184,45)	(77,25; 191,6)	(67,75; 169,9)
Bilirrubina total	0,93 ± 0,54	1,17 ± 0,62	1,27 ± 0,80	0,85 ± 0,51
(mg/dL)	0,80	1,0	1,0	0,80
	(0,60; 1,10)	(0,80; 1,50)	(0,70; 1,58)	(0,50; 1,00)
Bilirrubina indireta	0,60 ± 0,43	0,79 ± 0,49	0,92 ± 0,64	0,41 ± 0,43
(mg/dL)	0,50	0,60	0,70	0,30
	(0,30; 0,73)	(0,50; 0,90)	(0,50; 1,0)	(0,10; 0,50)
Bilirrubina direta	0,33 ± 0,15	0,38 ± 0,18	0,35 ± 0,20	0,45 ± 0,12
(mg/dL)	0,30	0,40	0,30	0,50
	(0,20; 0,40)	(0,20; 0,50)	(0,20; 0,40)	(0,40; 0,50)
TGO	29,93 ± 7,18	53,60 ± 34,62	106,21 ± 76,96	68,05 ± 45,21
(U/L)	28,50	45,0	84,50	57,50
	(24,0; 35,0)	(39,0; 59,0)	(57,0; 132,50)	(36,75; 81,0)
TGP	43,72 ± 10,62	50,99 ± 27,04	59,68 ± 29,19	60,61 ± 25,13
(U/L)	43,0	46,0	53,50	56,0
	(35,0; 49,0)	(40,0; 52,0)	(44,25; 65,75)	(44,0; 69,50)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75).

FIGURA 5 - Comportamento das variáveis bioquímicas envolvidas no metabolismo do transporte de oxigênio (n=74).

Na tabela 9 estão apresentados os valores de marcadores de inflamação no organismo, representados por leucócitos, neutrófilos, linfócitos, alfa 1 glicoproteína ácida e PCR.

TABELA 9 – Marcadores de inflamação nos 4 momentos estudados (n=74).

	Pré	Pós	24h	72h
Leucócitos (mil/mm ³)	5,08 ± 1,26 4,96 (4,11; 5,68)	14,46 ± 3,10 14,50 (12,32; 16,65)	7,64 ± 1,83 7,32 (6,62; 8,87)	5,68 ± 1,53 5,25 (4,69; 6,65)
Neutrófilos (mil/mm ³)	2,97 ± 0,94 2,82 (2,35; 3,49)	12,65 ± 2,97 12,32 (10,57; 14,63)	5,03 ± 1,47 4,93 (4,10; 5,83)	3,33 ± 1,19 3,11 (2,50; 3,79)
Linfócitos (mil/mm ³)	1,63 ± 0,45 1,61 (1,31; 1,87)	1,02 ± 0,44 0,92 (0,70; 1,25)	1,93 ± 0,57 1,80 (1,56; 2,28)	1,77 ± 0,51 1,71 (1,40; 2,04)
Alfa 1 glicoproteína ácida (mg/dL)	68,81 ± 14,00 67,50 (59,0; 74,0)	71,53 ± 12,52 69,00 (63,0; 78,0)	82,13 ± 13,56 81,50 (71,25; 90,0)	81,01 ± 15,67 76,00 (70,7; 91,25)
PCR (mg/dL)	0,11 ± 0,17 0,06 (0,03; 0,12)	0,17 ± 0,29 0,08 (0,05; 0,16)	2,19 ± 0,87 2,10 (1,53; 2,80)	1,01 ± 0,87 0,90 (0,60; 1,29)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75).

Em relação ao aumento dos marcadores de injúria miocárdica, imediatamente após a maratona em relação ao pré maratona, houve correlação de mioglobina, CPK e CKMB com o % da vel. do 2º limiar ($r=-0,282$; $r=-0,435$; $r=-0,426$, respectivamente, com $p<0,01$), a troponina não se mostrou significativa ($r=-0,218$; $p=0,06$) porém com a mesma tendência, a qual poderia ser significativa se a amostra fosse maior, mostrando que os atletas que conseguiram manter uma maior intensidade média durante a prova, foram aqueles que tiveram menor liberação desses marcadores de

injúria no pós prova, com consequente menor diferença pós - pré. Neste mesmo sentido, o % da vel. do 1º limiar teve correlação negativa com a diferença do CPK e CKMB ($r=-0,322$; $r=-0,276$, respectivamente, com $p<0,01$), e o % da vel. pico com a mioglobina ($r=-0,253$; $p<0,05$). Em contrapartida, a diferença da troponina teve correlação negativa com a idade e anos de treinamento ($r=-0,282$, $r=-0,509$, respectivamente, com $p<0,01$) e o BNP correlação positiva com a idade ($r=0,382$; $p=0,001$), estabelecendo uma relação de que os atletas mais jovens e com menor experiência de treinamento são os que liberam mais troponina em resposta a realização de uma maratona, e os mais velhos são os que liberam mais BNP.

Quando considera-se a ausência, presença de um ou dois alelos dos polimorfismos da ECA e do BNP, houve uma correlação entre o polimorfismo do BNP e a liberação de BNP pós maratona ($r=0,274$; $0,020$), mostrando que os atletas com mais alelos deste polimorfismo são aqueles que tem maior liberação deste marcador de injúria miocárdica. Porém, não houve correlação do polimorfismo da ECA com o BNP e com os outros marcadores, assim como também do polimorfismo do BNP com os outros marcadores.

Na tabela 10 estão apresentadas as correlações entre as diferenças pós – pré de troponina e as variáveis analisadas no ecocardiograma de repouso, que caracterizam morfologicamente as adaptações que compõem a entidade denominada coração de atleta. Não houve correlação entre as variáveis ecocardiográficas e a liberação de BNP após a maratona ($p>0,05$).

TABELA 10 – Correlações entre variáveis do ecocardiograma de repouso com a diferença pós – pré de troponina (n=74).

	Troponina
VSFVE	0,300 (0,029*)
Volume sistólico	0,375 (0,006*)
VDFVE	0,409 (0,002*)
Massa VE	0,277 (0,044*)
DDFVE	0,414 (0,002*)

Os valores são expressos em r (valor de p). VSFVE = volume sistólico final do ventrículo esquerdo; VDFVE = volume diastólico final do ventrículo esquerdo; Massa VE = massa do ventrículo esquerdo e DDFVE = diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo. *p<0,05

Ao considerar as modificações encontradas nas variáveis ecocardiográficas, caracterizadas pelas diferenças pós – pré, somente houve correlação da diferença do volume sistólico final do ventrículo esquerdo com a diferença de troponina ($r=-0,291$; $p=0,037$), demonstrando que os atletas que tiveram menores quedas do VSFVE, foram aqueles que liberaram maior troponina após a maratona.

Porém, em relação as alterações após a maratona encontradas no teste cardiopulmonar de exercício, houve correlação da diferença da frequência cardíaca e da ventilação no pico do esforço com a diferença da troponina ($r=-0,244$; $r=-0,263$, respectivamente, com $p<0,05$). As variáveis VE/VO_2 no 1º limiar, VO_2 no 1º limiar e $PetO_2$ no 1º limiar, correlacionaram-se com as diferenças de BNP pós – pré maratona ($r=0,328$; $r=-0,268$; $r=0,232$, respectivamente, com $p<0,05$).

Na tabela 11 estão relacionadas as correlações entre as diferenças pós – pré de troponina e 24h – pré do BNP, com as diferenças pós – pré e 24h – pré das variáveis bioquímicas envolvidas no metabolismo do transporte de oxigênio.

TABELA 11 – Correlações entre marcadores de injúria e variáveis bioquímicas envolvidas no metabolismo do transporte de oxigênio (n=74).

	Troponina 2_1	BNP 3_1
TGO 2_1	0,314 (0,007*)	
Hemoglobina 2_1		-0,281 (0,020*)
Hematócrito 2_1		-0,223 (0,068)
Hematócrito 3_1		-0,224 (0,066)
Eritrócitos 2_1		-0,277 (0,022*)
Eritrócitos 3_1		-0,235 (0,053)

Os valores são expressos em r (valor de p). *p<0,05

Em relação as variáveis relacionadas a processos inflamatórios, houve correlação entre a diferença pós – pré dos neutrófilos e alfa 1 glicoproteína ácida com a diferença pós – pré de troponina ($r=0,231$; $r=0,227$, respectivamente, com $p=0,05$) e dos leucócitos totais pré com a diferença pós – pré de BNP ($r=0,282$; $p=0,016$).

Na tabela 12, são mostradas as correlações das diferenças pós – pré das variáveis do teste cardiopulmonar de exercício com as características psicográficas dos atletas, de treinamento e de realização da maratona, e na tabela 13, as correlações com as variáveis da espirometria de repouso

TABELA 12 – Correlações das características dos atletas com as diferenças das variáveis do teste cardiopulmonar (n=74).

	% da vel. 2º limiar	% da vel. pico
VO ₂ lim 1 (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)		0,245 (0,042*)
VO ₂ lim 2 (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	0,310 (0,009*)	0,241 (0,046*)
VO ₂ max (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	0,333 (0,005*)	0,255 (0,035*)

Os valores são expressos em r (valor de p). VO₂max = consumo máximo de oxigênio; % da vel. 2º limiar = % da velocidade do segundo limiar atingido no teste cardiopulmonar, que representa a velocidade média a qual o maratonista completou a maratona; % da vel. pico = % da velocidade do pico atingido no teste cardiopulmonar, que representa a velocidade média a qual o maratonista completou a maratona. *p<0,05

TABELA 13 - Correlações das diferenças das variáveis do teste cardiopulmonar com as diferenças das variáveis da espirometria (n=74).

	FEV	FEV/FVC	PEF
VO ₂ lim 2 (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	0,277 (0,02*)	0,285 (0,018*)	0,270 (0,025*)
VO ₂ máx (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	0,232 (0,05*)	0,301 (0,012*)	0,331 (0,006*)
VE lim 1 (L/min)	0,081 (0,05*)		
VE lim 2 (L/min)		0,312 (0,009*)	0,249 (0,039*)
VE pico (L/min)		0,296 (0,014*)	

Os valores são expressos em r (valor de p). FVC = capacidade vital forçada; FEV1 = expiração forçada no primeiro segundo; PEF = pico de fluxo expiratório; VO₂max = consumo máximo de oxigênio; VO₂lim 2 = consumo de oxigênio no 2º limiar; VE lim 1 = ventilação no 1º limiar; VE lim 2 = ventilação no 2º limiar; VE pico = ventilação no pico do esforço. *p<0,05

Na tabela 14 estão apresentadas as correlações das diferenças pós – pré das variáveis do teste cardiopulmonar de exercício com as diferenças das variáveis bioquímicas relacionadas ao transporte de oxigênio e das variáveis relacionadas a processo inflamatório.

TABELA 14 – Correlações das diferenças pós – pré das variáveis do teste cardiopulmonar com as variáveis bioquímicas relacionadas ao transporte de oxigênio.

	VO2 lim 1 (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	VO2 lim 2 (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	VO2 pico (mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹)	VE lim2	VE pico	PetO2 lim 2
Hemoglobina 4_3		0,250 (0,044*)				
Bilirrubina total 3_1		-0,268 (0,033*)				
Bilirrubina indireta 3_1		-0,313 (0,012*)				
Bilirrubina direta 4_1			0,261 (0,036*)			
Ferro 3_1		-0,258 (0,041*)				
TGO 3_1		-0,313 (0,012*)				
TGP 4_1		-0,280 (0,023*)				
Alfa 1 glicoproteína ácida 2_1	-0,248 (0,041*)	-0,259 (0,033*)			-0,259 (0,04*)	
Linfócitos 2_1		-0,296 (0,014*)		-0,429 (<0,01*)		-0,249 (0,04*)

Os valores são expressos em r (valor de p). VO₂max = consumo máximo de oxigênio; VO₂lim 2 = consumo de oxigênio no 2º limiar.

Das alterações nas variáveis do ecocardiograma após a maratona e as características dos atletas e treinos, somente encontramos correlação negativa entre a fração de ejeção e a quantidade de maratonas prévias realizadas ($r=-0,376$; $p=0,006$). Em relação aos polimorfismos da ECA e do BNP, não houve correlação com as variáveis do ecocardiograma em repouso, ou com as diferenças das variáveis após a maratona.

As alterações das variáveis bioquímicas relacionadas ao transporte de oxigênio correlacionadas com as características dos atletas, do treinamento e da maratona estão apresentadas na tabela 15.

TABELA 15 – Correlações das diferenças pós – pré das variáveis bioquímicas relacionadas ao transporte de oxigênio com as características psicográficas dos atletas, de treinamento e da realização da maratona ($n=74$).

	Anos de treino	Maratonas prévias	Tempo de prova	% vel. pico	% vel. 2 lim	% vel. 1 lim
Eritrócitos 4_1		-0,222 (0,06*)				
Bilirrubina total 2_1	-0,223 (0,058*)					
Bilirrubina direta 4_1			-0,239 (0,046*)	0,272 (0,023*)		
TGO 2_1				-0,246 (0,036*)	-0,265 (0,023*)	
Ferro 3_1					-0,228 (0,06)	-0,222 (0,06)
Ferro 3_2			0,253 (0,038*)			
Ferro 4_2			0,261 (0,030*)			

Os valores são expressos em r (valor de p). % da vel. 1º limiar = % da velocidade do primeiro limiar atingido no teste cardiopulmonar, que representa a velocidade média

a qual o maratonista completou a maratona; % da vel. 2º limiar = % da velocidade do segundo limiar atingido no teste cardiopulmonar, que representa a velocidade média a qual o maratonista completou a maratona; % da vel. pico = % da velocidade do pico atingido no teste cardiopulmonar, que representa a velocidade média a qual o maratonista completou a maratona. * $p < 0,05$.

Na tabela 16 estão os valores de correlações entre as diferenças das variáveis bioquímicas relacionadas ao transporte de oxigênio com as diferenças das variáveis ecocardiográficas. E por fim, não houve correlação entre as diferenças pós – pré, das variáveis bioquímicas com as variáveis relacionadas a processo inflamatório.

TABELA 16 – Correlações entre as diferenças pós – pré das variáveis bioquímicas relacionadas ao transporte de oxigênio com as diferenças pós – pré das variáveis ecocardiográficas (n=74).

	Hemoglobina 3_1	Hematócrito 3_1	Eritrócitos 3_1
Onda A	-0,293 (0,04*)		
Onda E		0,274 (0,05*)	
Relação E/A	0,361 (0,011*)		
Relação E'/A'			-0,291 (0,042*)

Os valores são expressos em r (valor de p). * $p < 0,05$

6. DISCUSSÃO

Até o presente momento, esse é o primeiro estudo que se propôs analisar as repercussões clínicas resultantes das alterações agudas cardíacas após a realização de uma maratona. Os principais achados foram: a) Houveram alterações estatisticamente significativas em todos os marcadores de injúria miocárdica no período após a maratona, sem retorno aos valores basais 72 horas após a maratona, exceto para troponina; b) Não houve correlação linear entre os marcadores relacionados a isquemia e morte celular e o BNP. Porém, houve correlação cúbica entre o BNP e a troponina, além da correlação entre todos os marcadores de injúria relacionados a isquemia e morte, com efeito baixo deles na troponina, na análise de regressão linear; c) Houve influência da idade e experiência de treinamento na liberação de troponina e BNP, e da intensidade de realização da prova nos outros marcadores; d) Houve influência das características ecocardiográficas na liberação de troponina; e) O aumento das capacidades pulmonares na espirometria de repouso, assim como na ventilação do 2º limiar e pico no teste cardiopulmonar correlacionaram-se significativamente com a queda de hemoglobina ocorrida nos dias após a maratona; f) A redução dos níveis de hemoglobina e hematócrito nos maratonistas, 24 e 72 horas após a maratona, caracterizam a anemia do atleta; g) Não houve correlação entre os polimorfismos da ECA e do BNP e as características ecocardiográficas relacionadas ao coração de atleta, porém há correlação com a liberação de BNP após a maratona.

As alterações ocorridas nas concentrações de troponina I cardíaca são similares às descritas para corredores após exercício de *endurance* pela maior parte dos estudos (SHAVE, R.; BAGGISH; et al., 2010; TRAIperm et al., 2012). Além disso, a rápida recuperação dos níveis de troponinas I cardíacas depois do exercício, confirmada nesse estudo, são indicativos de adaptações fisiológicas e não de respostas patológicas (TRAIperm et al., 2012), pois os corredores não demonstraram sinais clínicos de dano miocárdico ou de infarto agudo do miocárdio, como precordialgia ou síncope (EIJSVogels, T. M.; HOOGERWERF; OUDEGEEST-SANDER; et al., 2014).

Estudos prévios estudaram a correlação da liberação de troponina I cardíaca após maratona com a experiência prévia de treinamento, porém a maior parte deles

considera como experiência prévia de treinamento como a quantidade de maratonas realizadas, os quais a maior parte deles não encontraram nenhuma correlação (HUBBLE et al., 2009), exceto no estudo de FORTESCUE et al. (2007), o qual menos experiência em maratona estava relacionado ao aumento dos níveis de troponina I cardíaca circulante. Somente um estudo considerou o tempo de treinamento em corrida de rua para definir a experiência de treino, como realizado no presente estudo, e o mesmo encontrou forte correlação entre a liberação de troponina I cardíaca e experiência de treino, achados que confirmamos no presente estudo (MEHTA et al., 2012). Ainda confirmando achados prévios, número de maratonistas, volume de treinamento e frequência de treinamento não correlacionaram-se com a liberação de troponina I cardíaca após a realização de uma maratona (HUBBLE et al., 2009). No entanto, idade e níveis de troponina I cardíaca demonstraram correlação inversa, conforme achados de diversos estudos prévios (EIJSSVOGELS, T. M.; HOOGERWERF; MAESSEN; et al., 2014).

As elevações de CPK já é amplamente discutida e confirmada em exercícios que promovam grande estresse fisiológico, indicando intenso estado catabólico da musculatura esquelética, ou seja a ocorrência de rabdomiólise. Rabdomiólise pode ser considerada em atletas com intensa dor muscular, febre e urina escura. A elevação de CPK é evidenciada de 02 a 12 horas após a injúria ou exercício, com pico em um a três dias após (SANCHEZ et al., 2006). O presente estudo evidenciou elevação de CPK imediatamente após a realização da maratona, atingindo valores pico 24 horas após a maratona, e início do retorno aos valores basais apenas 72 horas depois do término da maratona, valores que correlacionam-se com a intensidade de exercício, a qual está relacionada a média da velocidade em relação a % do 2º limiar ventilatório encontrado no teste cardiopulmonar de exercício realizado no período anterior a maratona, em achados concordantes com estudos prévios (PASSAGLIA et al., 2013).

Ainda considerando as alterações nos níveis de marcadores de injúria miocárdica, houve aumento nas concentrações de mioglobina, CK-MB e DHL, consistentes com achados prévios. Níveis elevados de mioglobina e CK-MB após exercício são consideradas de origem músculo esquelética, devido a ocorrência de rabdomiólise relacionada ao esforço e não de origem cardíaca, conforme relatado em diversos estudos (SANCHEZ et al., 2006). Ao considerar a liberação desses

marcadores de injúria como de origem músculo esquelética ou origem cardíaca, a análise de correlação linear foi capaz de mostrar um efeito infinitamente baixo desses biomarcadores com efetiva origem no músculo esquelético e a troponina I cardíaca, sugerindo que essa liberação de troponina I cardíaca seja efetivamente de origem cardíaca, e podendo ser explicada pela ocorrência de uma isquemia miocárdica transitória durante o exercício, devido a prioridade do fluxo sanguíneo para a musculatura esquelética. A ideia de que isquemia miocárdica pode causar liberação de troponina já foi sustentada por alguns estudos prévios, e deve ser considerada na prática clínica e no exercício (STRENG et al., 2014).

Alternativamente, a elevação de BNP após a maratona também é demonstrada em estudos prévios (TRIVAX et al., 2010). Porém, a influência da duração do exercício reportada por autores não foi encontrada no presente estudo (AAGAARD et al., 2012; SERRANO-OSTARIZ et al., 2011). OHBA et al. (2001) foram os primeiros a examinar a resposta do BNP após o exercício prolongado, e propuseram que este fenômeno poderia estar relacionado a necrose subclínica de células miocárdicas, atualmente, estudos mais recentes não dão suporte a esta hipótese, sugerindo que a sobrecarga de volume, o estiramento das fibras musculares assim como fatores relacionados a pré e pós carga possam contribuir para a liberação de BNP após exercício de longa duração (SCHARHAG et al., 2005). Isso por que acredita-se que o aumento do BNP possa servir como um mecanismo cardioprotetor e compensatório contra deterioração ou efeito da regulação do crescimento.

Não encontramos correlação linear entre a liberação de troponina I cardíaca e BNP, achados diferentes de prévios estudos (FU et al., 2010; KLAPCINSKA et al., 2013). Porém, nosso achado corrobora com as teorias previamente apresentadas, em que a liberação de BNP está relacionada a resposta do aumento do trabalho cardíaco e a troponina relacionada a uma isquemia miocárdica transitória, caracterizando dois mecanismos relacionados porém, não lineares, conforme resultados obtidos com correlação cúbica entre esses dois marcadores.

Similarmente ao estudo de O'HANLON et al. (2010), a liberação dos biomarcadores cardíacos não está associada a mudanças na função sistólica e diastólica cardíaca após a maratona, mostrando que alterações agudas na função

cardíaca e a presença destes biomarcadores cardíacos não estão relacionadas (O'HANLON et al., 2010).

Sobre as alterações que ocorrem na função miocárdica após a maratona, visualizada no ecocardiograma, estudos relatam alterações na fração de ejeção após exercícios extenuantes, fenômeno que não foi observado no presente estudo (O'KEEFE et al., 2012; SHAVE, R.; OXBOROUGH, 2012). Porém, queda no volume sistólico e relação E/A depois da realização da maratona foi observada, em concordância com prévios achados que relatam uma modesta redução na função sistólica do ventrículo esquerdo e no enchimento diastólico, após exercício prolongado (TIAN et al., 2012).

Está claro que o treinamento físico está associado com alterações na morfologia cardíaca, incluindo aumento no diâmetro do ventrículo esquerdo, espessura da parede septal e massa ventricular, comumente descrito como coração de atleta (PLUIM et al., 2000). Contudo, determinantes do aumento da cavidade do ventrículo esquerdo e da parede septal em atletas competitivos não é claramente definida, sendo que nos anos mais recentes muitas investigações sugerem um importante papel de fatores genéticos no remodelamento do ventrículo esquerdo e hipertrofia miocárdica. Em 1990, Montgomery et al. (1990) demonstraram pela primeira vez, alterações nas dimensões do ventrículo esquerdo induzidas pelo treinamento físico diretamente influenciada pela ausência (deleção do alelo, ou D) ou presença (inserção do alelo, I) no gene da enzima conversora de angiotensina, sendo DD ou DI os alelos que influenciavam e predispunham ao aumento da massa do ventrículo esquerdo (MONTGOMERY; WOODS, 1999). Achados similares foram obtidos por diversos outros estudos, onde indivíduos com os alelos DD ou DI tinham significativas alterações na massa do ventrículo esquerdo em resposta ao exercício (FATINI et al., 2000; RIZZO et al., 2003). No presente estudo não fomos capazes de reproduzir tais achados assim, os atletas com mais deleções, DI ou DD não apresentaram maiores massas ventriculares e septo interventricular de forma significativa, não havendo desta forma correlação entre o polimorfismo da enzima conversora de angiotensina e o aumento das cavidades cardíacas, situação que deve ser efetivamente considerada, uma vez que de acordo com a estimativa de JAMSHIDI et al. (2002) o polimorfismo da enzima conversora de angiotensina é responsável somente por cerca de 8 % do total da variância nas dimensões do

ventrículo esquerdo em indivíduos treinados , uma vez que o remodelamento cardíaco em função do treinamento físico tem causa multifatorial com importante influência de fatores ambientais (PELLICCIA; THOMPSON, 2006).

Também não encontramos relação entre o polimorfismo do BNP e as características morfológicas do coração destes atletas, em especial hipertrofia ventricular esquerda e índice de massa ventricular, apesar de haver correlação entre o polimorfismo do BNP e a liberação de BNP após a realização da maratona. Prévios estudos, que trabalhavam com pacientes hipertensos demonstraram haver relação entre os níveis de BNP e a hipertrofia ventricular esquerda, assim como com, maior índice de massa ventricular (ALMEIDA et al., 2003). Porém a mensuração do BNP na avaliação da hipertrofia adaptativa, o denominado coração de atleta, ainda não é bem estabelecida e não possui critérios claros (PAGOURELIAS et al., 2010).

Em contra partida, a indução de hemólise relacionada ao exercício foi descrita pela primeira vez há mais de 120 anos (YUSOF et al., 2007). Hemólise usualmente refere-se a uma condição clínica durante a qual a taxa de destruição de glóbulos vermelhos está aumentada. Circunstância que pode estar presente promovida por exercício extenuante (DANG, 2001). No presente estudo encontramos uma redução da hemoglobina e hematócrito 24 e 72 horas após a maratona, com concomitante aumento de ferro e ferritina, assim como de bilirrubinas totais e indiretas nas 24 horas após a maratona, caracterizando a anemia do atleta. De acordo com YUSOF et al. (2007) esta hemólise pode resultar de 1) Anormalidades intrínsecas dos conteúdos dos eritrócitos como hemoglobina ou enzimas modificadas; 2) Alterações na membrana com respeito a estrutura do citoesqueleto, permeabilidade ou conteúdo de proteína e/ou lipídeo; 3) Extrinsecamente, baseado em anticorpos séricos, trauma na circulação, agentes infecciosos ou processos inflamatórios.

De acordo com ROBINSON, CRISTANCHO & BÖNING (2006) a principal teoria relacionada a causa da hemólise em atletas é o trauma mecânico plantar, suportada pelos baixos valores de haptoglobina durante e altos valores de ferro sérico depois do exercício, especialmente em indivíduos não treinados. Alguns de nossos achados suportam essa teoria, apesar de não havermos dosado haptoglobina, as diferenças nos valores de ferro entre 24 horas após a maratona e

imediatamente após, e entre 72 horas após a maratona e imediatamente após, mostraram se relacionadas com o tempo de prova ($r=0,253$ e $r=0,261$, respectivamente), mostrando que quanto maior o tempo de prova, ou seja mais destreinado o atleta, maiores os aumentos nas valores de ferro 24 e 72 horas após a maratona; assim como a correlação da diferença entre os valores de 72 horas após a maratona e pré maratona de eritrócitos e o número de maratonas prévias realizadas, demonstrando que quanto mais maratonas prévias o corredor realizou, menor foi a redução no número de eritrócitos.

A teoria relacionada a hemólise desencadeada pelo desenvolvimento de processo inflamatório não foi suportada pelo presente estudo, uma vez que não houve correlação entre as variáveis bioquímicas relacionadas ao transporte de oxigênio como: eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, ferro, ferritina, bilirrubinas total, direta e indireta, e as variáveis que indicam processo inflamatório como: leucócitos, neutrófilos, linfócitos, proteína C reativa e alfa 1 glicoproteína ácida.

A representação clínica e prática desta anemia do atleta é representada pela correlação da diferença na hemoglobina entre 24 e 72 horas após a maratona e a diferença do VO_2 no 2º limiar pós maratona – pré maratona, mostrando que essa anemia tende a provocar uma alteração na capacidade cardiopulmonar, o que não ocorre devido a compensação advinda dos pulmões com aumento da capacidade de expiração forçada no primeiro segundo, capacidade vital forçada, e no pico de fluxo expiratório demonstrados na espirometria de repouso no período após a maratona, com correlação do aumento do FEV1 com as alterações no VO_2 e aumento de ventilação no 2º limiar e pico do esforço nos testes cardiopulmonares após a maratona, mecanismo que sustenta os valores do VO_2 no 2º limiar e pico do esforço. Achados que diferem dos estudos de KASIKCIOGLU et al. (2006), os quais encontraram redução do consumo de oxigênio no pico do esforço, no período após a realização de uma maratona, no caso, um dia após a maratona. Em contra partida, Dressendorfer et al (1985) reportaram um aumento na frequência cardíaca, apesar de seus sujeitos não mostrarem nenhuma deterioração na performance em períodos de fadiga após treinamento excessivo, achados que vão de encontro com os do presente estudo (VERDE et al., 1992).

Com esses achados é possível deduzir que 15 dias após a maratona ainda há fadiga, com repercussões sistêmicas, alterações hematológicas e compensação pulmonar porém, sem repercussões na capacidade cardiopulmonar do indivíduo ou na *performance*.

Quanto a reposta inflamatória ao exercício é sabido que maratonistas exibem uma resposta inflamatória aguda durante a corrida, envolvendo citocinas pró inflamatórias e proteína C reativa (WILHELM et al., 2014).

Acredita-se que durante e após as sessões de treinamento físico, células como linfócitos, macrófagos e células NK apresentam inúmeras alterações funcionais e metabólicas comprometendo a resposta imunológica e inflamatória (GLEESON, 2007b; NIEMAN; HENSON; DAVIS; et al., 2006; NIEMAN; HENSON; DUMKE; et al., 2006; NIEMAN et al., 2009; NIEMAN et al., 2001), principalmente nos exercícios físicos realizados de modo intenso e extenuante (MALM, 2006). Na competição de maratona as maiores alterações ocorrem nas células “*natural killer*”, nos macrófagos e nos neutrófilos (NIEMAN, 1997). Durante os exercícios físicos intenso e moderado, são observados o aumento do número de células NK, neutrófilos, linfócitos T ($CD4^+$ e $CD8^+$) e linfócitos B ($CD 19^+$) no plasma, caracterizando-se uma leucocitose que decorre da mobilização dessas células para a circulação sanguínea. Acredita-se que a transferência de linfócitos do compartimento intravascular do baço para a circulação contribua para o aumento do número de linfócitos circulantes (GLEESON; BISHOP, 2005; PEDERSEN; TOFT, 2000; SIMPSON et al., 2007). No presente estudo, encontramos, em conformidade com a literatura o aumento de leucócitos e neutrófilos imediatamente após a maratona (ROBSON-ANSLEY et al., 2007), assim como, uma elevação tardia dos valores de proteína C reativa e alfa 1 glicoproteína ácida, 24 horas após a maratona (WILHELM et al., 2014).

Além disso, os exercícios físicos intensos e extenuantes causam micro lesões musculares promovendo a liberação de substâncias quimioatraentes e citocinas neste tecido, responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos e macrófagos para a resposta inflamatória na fase aguda musculares (PEAKE et al., 2005; PIZZA et al., 1995; POWERS; JACKSON, 2008). Neste sentido, encontramos relação entre a liberação de troponina e a liberação de neutrófilos e alfa 1 glicoproteína ácida.

Análises mais profundas quanto ao processo inflamatório não foram possíveis uma vez que não analisamos as citocinas inflamatórias.

7. CONCLUSÃO

Baseado nos resultados e nas limitações do presente estudo, podemos concluir que:

- a) Há aumento dos marcadores de injúria miocárdica, os quais têm relação entre si, com baixo efeito na troponina, exceto quando trata-se do BNP, o qual parece estar relacionado a outro mecanismo;
- b) O BNP e a troponina apresentam uma relação cúbica, mostrando fazer parte de um mesmo processo porém, de forma independente. Processo no qual, ambos estão relacionados a idade do maratonista;
- c) Ocorre uma leve disfunção miocárdica após a maratona porém, sem repercussões clínicas;
- d) Os polimorfismos do BNP e da ECA não estão relacionados ao desenvolvimento do coração de atleta porém, o polimorfismo do BNP relaciona-se a liberação de BNP após a maratona;
- e) A anemia do atleta ocorreu e relacionou-se com alterações na capacidade cardiopulmonar no período após a maratona, que ocorrem de acordo com a intensidade de realização da maratona.

REFERÊNCIAS

- AAGAARD, P.; SAHLEN, A.; BRAUNSCHWEIG, F. Performance trends and cardiac biomarkers in a 30-km cross-country race, 1993-2007. **Med Sci Sports Exerc**, v. 44, n. 5, p. 894-9, May 2012.
- ADAMS, J. E., 3RD et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. **Circulation**, v. 88, n. 1, p. 101-6, Jul 1993.
- ALBERTS, B.; LEWIS, J. **Biologia Molecular da Celula**. Artes Medicas, 2010. ISBN 9788536320663.
- ALMEIDA, P. et al. Peptídeo Natriurético Tipo B e Hipertrofia Ventricular Esquerda em Hipertensos [24]. **Rev Port Cardiol**, v. 22, n. 3, p. 327-336, 2003.
- ALVES, G. B. **Influência do polimorfismo do gene da ECA e do angiotensinogênio na hipertrofia miocárdica e melhora da capacidade funcional provocados pelo treinamento físico**. 2007. Universidade de São Paulo
- ALVES, J. A. B.; PIERANTI, O. P. O estado e a formulação de uma política nacional de esporte no Brasil. **RAE eletrônica**, v. 6, p. 0-0, 2007.
- ANDERSON, J. R. et al. Comparison of two strategies for myocardial management during coronary artery operations. **Ann Thorac Surg**, v. 58, n. 3, p. 768-72; discussion 772-3, Sep 1994.
- APPLE, F. S. Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I. **Clin Chem**, v. 45, n. 1, p. 18-20, Jan 1999.
- BAA. Boston Athletic Association. 2014. Disponível em: < <http://www.baa.org> >.
- BARBANTI, V. J. **Formação de Esportistas**. MANOLE, 2005. ISBN 9788520423110.
- BARLETTA, G. et al. Effects of exercise on natriuretic peptides and cardiac function in man. **Int J Cardiol**, v. 65, n. 3, p. 217-25, Aug 1998.
- BARTZELIOTOU, A. I. et al. Circulating levels of adhesion molecules and markers of endothelial activation in acute inflammation induced by prolonged brisk exercise. **Clin Biochem**, v. 40, n. 11, p. 765-70, Jul 2007.
- BISHOP, P. A.; JONES, E.; WOODS, A. K. Recovery from training: a brief review: brief review. **J Strength Cond Res**, v. 22, n. 3, p. 1015-24, May 2008.
- BJORNSTAD, H. H. et al. Long-term assessment of electrocardiographic and echocardiographic findings in Norwegian elite endurance athletes. **Cardiology**, v. 112, n. 3, p. 234-41, 2009.
- BOINSKI, S.; GARBER, P. A. **On the move: how and why animals travel in groups**. University of Chicago Press, 2000. ISBN 0226063402.
- BRAMBLE, D. M.; LIEBERMAN, D. E. Endurance running and the evolution of Homo. **Nature**, v. 432, n. 7015, p. 345-52, Nov 18 2004.

BRAUNWALD, E. et al. **Tratado de doenças cardiovasculares**: São Paulo: Elsevier 2006.

BRITO, F. S. D. et al. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre teste ergométrico. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 78, p. 01-17, 2002.

BROWER, G. L. et al. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function. **Eur J Cardiothorac Surg**, v. 30, n. 4, p. 604-10, Oct 2006.

BRUNNER, E.; LANGER, F. Nonparametric analysis of ordered categorical data in designs with longitudinal observations and small sample sizes. **Biometrical Journal**, v. 42, n. 6, p. 663-675, 2000.

BUENO, S. RELAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO DA ECA E APTIDÃO AERÓBIA. **ACTA BRASILEIRA DO MOVIMENTO HUMANO-Revista de Educação Física**, v. 3, n. 2, p. 43-57, 2013.

CALO, L. et al. Echocardiographic findings in 2261 peri-pubertal athletes with or without inverted T waves at electrocardiogram. **Heart**, Nov 7 2014.

CALVIERI, C.; RUBATTU, S.; VOLPE, M. Molecular mechanisms underlying cardiac antihypertrophic and antifibrotic effects of natriuretic peptides. **J Mol Med (Berl)**, v. 90, n. 1, p. 5-13, Jan 2012.

CHRISTENSEN, D. L. et al. Normalization of elevated cardiac, kidney, and hemolysis plasma markers within 48 h in Mexican Tarahumara runners following a 78 km race at moderate altitude. **Am J Hum Biol**, v. 26, n. 6, p. 836-43, Nov 2014.

COSTELLO-BOERRIGTER, L. C. et al. The effect of the brain-type natriuretic peptide single-nucleotide polymorphism rs198389 on test characteristics of common assays. **Mayo Clin Proc**, v. 86, n. 3, p. 210-8, Mar 2011.

DA SILVA, V. P. et al. Heart Rate Variability Indexes as a Marker of Chronic Adaptation in Athletes: A Systematic Review. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, Nov 26 2014.

DANG, C. V. Runner's anemia. **JAMA**, v. 286, n. 6, p. 714-6, Aug 8 2001.

DAWSON, E. A. et al. Changes in vascular and cardiac function after prolonged strenuous exercise in humans. **J Appl Physiol (1985)**, v. 105, n. 5, p. 1562-8, Nov 2008.

DE LUNA, A. B. Cardiac electrophysiology [1–10]. In: (Ed.). **Textbook of Clinical Electrocardiography**: Springer, 1987. p.1-29. ISBN 089838835X.

DEITRICK, R. W. Intravascular haemolysis in the recreational runner. **Br J Sports Med**, v. 25, n. 4, p. 183-7, Dec 1991.

DIAS, R. G. et al. Polimorfismos genéticos determinantes da performance física em atletas de elite. **Rev Bras Med Esporte**, v. 13, n. 3, p. 209-16, 2007.

DOUGLAS, P. S. et al. Different effects of prolonged exercise on the right and left ventricles. **J Am Coll Cardiol**, v. 15, n. 1, p. 64-9, Jan 1990.

EIDER, J. et al. The association between D allele of the ACE gene and power performance in Polish elite athletes. **Science & Sports**, v. 28, n. 6, p. 325-330, 2013.

EIJSSVOGELS, T. et al. Effect of prolonged walking on cardiac troponin levels. **Am J Cardiol**, v. 105, n. 2, p. 267-72, Jan 15 2010.

EIJSSVOGELS, T. M. et al. Predictors of cardiac troponin release after a marathon. **J Sci Med Sport**, Jan 2 2014.

EIJSSVOGELS, T. M. et al. The impact of exercise intensity on cardiac troponin I release. **Int J Cardiol**, v. 171, n. 1, p. e3-4, Jan 15 2014.

FATINI, C. et al. RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. **Med Sci Sports Exerc**, v. 32, n. 11, p. 1868-72, Nov 2000.

FITZMAURICE, T. F. et al. False increase of cardiac troponin I with heterophilic antibodies. **Clin Chem**, v. 44, n. 10, p. 2212-4, Oct 1998.

FOOTE, R. S. et al. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. **J Am Coll Cardiol**, v. 44, n. 10, p. 1980-7, Nov 16 2004.

FOSTER, C. Monitoring training in athletes with reference to overtraining syndrome. **Med Sci Sports Exerc**, v. 30, n. 7, p. 1164-8, Jul 1998.

FRIEDL, W. et al. Relationship between natriuretic peptides and hemodynamics in patients with heart failure at rest and after ergometric exercise. **Clin Chim Acta**, v. 281, n. 1-2, p. 121-6, Mar 1999.

FU, F. H. et al. Impact of a 21-km run on cardiac biomarkers in adolescent runners. **Journal of Exercise Science & Fitness**, v. 8, n. 2, p. 61-66, 2010.

GEORGE, K. et al. The endurance athletes heart: acute stress and chronic adaptation. **Br J Sports Med**, v. 46 Suppl 1, p. i29-36, Nov 2012.

GHORAYEB, N.; DIOGUARDI, G. S. **Tratado de Cardiologia do Exercício e do Esporte**. Atheneu, 2007.

GLEESON, M. Immune function in sport and exercise. **J Appl Physiol (1985)**, v. 103, n. 2, p. 693-9, Aug 2007a.

_____. Immune function in sport and exercise. **J Appl Physiol**, v. 103, n. 2, p. 693-9, Aug 2007b.

GLEESON, M.; BISHOP, N. C. The T cell and NK cell immune response to exercise. **Ann Transplant**, v. 10, n. 4, p. 43-8, 2005.

GODOY, L. **Os Olímpicos - Deuses e Jogos Gregos**. Editora Meca, 2012. ISBN 9788588579521.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. **Cecil - Tratado de Medicina Interna, 2v**. ELSEVIER (MEDICINA), ISBN 9788535213935.

GROGAN, R. Run, Pheidippides, Run! The story of the Battle of Marathon. **Br J Sports Med**, v. 15, n. 3, p. 186-9, Sep 1981.

HALSON, S. L.; JEUKENDRUP, A. E. Does overtraining exist? An analysis of overreaching and overtraining research. **Sports Med**, v. 34, n. 14, p. 967-81, 2004.

HESSEL, M. H. et al. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. **Pflugers Arch**, v. 455, n. 6, p. 979-86, Mar 2008.

HESSEL, M. H. et al. Release kinetics of intact and degraded troponin I and T after irreversible cell damage. **Exp Mol Pathol**, v. 85, n. 2, p. 90-5, Oct 2008.

HOFFMAN, J. R.; KAMINSKY, M. Use of performance testing for monitoring overtraining in elite youth basketball players. **Strength & Conditioning Journal**, v. 22, n. 6, p. 54, 2000.

HOOGSTEEEN, J. et al. Left atrial and ventricular dimensions in highly trained cyclists. **Int J Cardiovasc Imaging**, v. 19, n. 3, p. 211-7, Jun 2003.

HUANG, W. S. et al. Circulating brain natriuretic peptide values in healthy men before and after exercise. **Metabolism**, v. 51, n. 11, p. 1423-6, Nov 2002.

HUBBLE, K. M. et al. Cardiac troponin increases among marathon runners in the Perth Marathon: the Troponin in Marathons (TRIM) study. **Med J Aust**, v. 190, n. 2, p. 91-3, Jan 19 2009.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L. Practical assessment of body composition. **Physical of Sport Med**, v. 19, p. 76-90, 1985.

JACKSON, A. S.; POLLOCK, M. L. Generalized equations for predicting body density of men. 1978. **Br J Nutr**, v. 91, n. 1, p. 161-8, Jan 2004.

JUNIOR, H. V. BNP em Pacientes com Insuficiência Cardíaca: não usar de mais nem de menos. **Rev SOCERJ**, v. 21, n. 5, p. 335-337, 2008.

KASIKCIOGLU, E. et al. Cardiac fatigue and oxygen kinetics after prolonged exercise. **Int J Cardiol**, v. 108, n. 2, p. 286-8, Apr 4 2006.

KATUS, H. A. et al. Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonreperfused myocardial infarction. **Am J Cardiol**, v. 67, n. 16, p. 1360-7, Jun 15 1991.

KATZ, A. M. **Fisiologia do coração**. Guanabara-Koogan, 1996. ISBN 9788527703543.

KLAPCINSKA, B. et al. Metabolic responses to a 48-h ultra-marathon run in middle-aged male amateur runners. **Eur J Appl Physiol**, v. 113, n. 11, p. 2781-93, Nov 2013.

KNEBEL, F. et al. Exercise-induced changes of left ventricular diastolic function in postmenopausal amateur marathon runners: assessment by echocardiography and cardiac biomarkers. **Eur J Prev Cardiol**, v. 21, n. 6, p. 782-790, Sep 24 2012.

KOC, M. et al. Usefulness of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide increase with exercise for predicting cardiovascular mortality in patients with heart failure. **Am J Cardiol**, v. 101, n. 8, p. 1157-62, Apr 15 2008.

- KONIG, D. et al. Myocardial stress after competitive exercise in professional road cyclists. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 10, p. 1679-83, Oct 2003.
- KORFF, S.; KATUS, H. A.; GIANNITSIS, E. Differential diagnosis of elevated troponins. **Heart**, v. 92, n. 7, p. 987-93, Jul 2006.
- KRAEMER, W. J. et al. Changes in exercise performance and hormonal concentrations over a big ten soccer season in starters and nonstarters. **J Strength Cond Res**, v. 18, n. 1, p. 121-8, Feb 2004.
- KRATZ, A. et al. Effect of marathon running on hematologic and biochemical laboratory parameters, including cardiac markers. **Am J Clin Pathol**, v. 118, n. 6, p. 856-63, Dec 2002.
- LARRABEE, R. C. Leucocytosis after violent Exercise. **J Med Res**, v. 7, n. 1, p. 76-82, Jan 1902.
- LATUNDE-DADA, G. O. Iron metabolism in athletes--achieving a gold standard. **Eur J Haematol**, v. 90, n. 1, p. 10-5, Jan 2013.
- LIEBERMAN, D. E.; BRAMBLE, D. M. The evolution of marathon running : capabilities in humans. **Sports Med**, v. 37, n. 4-5, p. 288-90, 2007.
- LIPPI, G. et al. Foot-strike haemolysis after a 60-km ultramarathon. **Blood Transfus**, v. 10, n. 3, p. 377-83, Jul 2012.
- LOWBEER, C. et al. Serum cardiac troponin T, troponin I, plasma BNP and left ventricular mass index in professional football players. **J Sci Med Sport**, v. 10, n. 5, p. 291-6, Oct 2007.
- MAIRBAURL, H. Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. **Front Physiol**, v. 4, p. 332, 2013.
- MAKARYUS, A. N.; MAKARYUS, M. N.; HASSID, B. Falsely elevated cardiac troponin I levels. **Clin Cardiol**, v. 30, n. 2, p. 92-4, Feb 2007.
- MALM, C. Susceptibility to infections in elite athletes: the S-curve. **Scand J Med Sci Sports**, v. 16, n. 1, p. 4-6, Feb 2006.
- MANZI, V. et al. Dose-response relationship of autonomic nervous system responses to individualized training impulse in marathon runners. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 296, n. 6, p. H1733-40, Jun 2009.
- MARTH, P. D.; WOODS, R. R.; HILL, D. W. Influence of time of day on anaerobic capacity. **Percept Mot Skills**, v. 86, n. 2, p. 592-4, Apr 1998.
- MEHTA, R. et al. Post-exercise cardiac troponin release is related to exercise training history. **Int J Sports Med**, v. 33, n. 5, p. 333-7, May 2012.
- MINGELS, A. M. et al. Cardiac troponin T elevations, using highly sensitive assay, in recreational running depend on running distance. **Clin Res Cardiol**, v. 99, n. 6, p. 385-91, Jun 2010.
- MONTGOMERY, H.; WOODS, D. The genetics of physical fitness. **Br J Sports Med**, v. 33, n. 6, p. 375, Dec 1999.

MOTTRAM, P. M.; HALUSKA, B. A.; MARWICK, T. H. Response of B-type natriuretic peptide to exercise in hypertensive patients with suspected diastolic heart failure: correlation with cardiac function, hemodynamics, and workload. **Am Heart J**, v. 148, n. 2, p. 365-70, Aug 2004.

MUJICA, I. et al. Creatine supplementation does not improve sprint performance in competitive swimmers. **Med Sci Sports Exerc**, v. 28, n. 11, p. 1435-41, Nov 1996.

NEILAN, T. G. et al. Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. **Eur Heart J**, v. 27, n. 9, p. 1079-84, May 2006.

NEWSHOLME, E.; LEECH, T.; DUESTER, G. Corrida: ciência do treinamento e desempenho. **São Paulo: Phorte**, 2006.

NIE, J. et al. Serum cardiac troponin response in adolescents playing basketball. **Int J Sports Med**, v. 29, n. 6, p. 449-52, Jun 2008.

NIEMAN, D. C. Exercise, infection, and immunity. **Int J Sports Med**, v. 15 Suppl 3, p. S131-41, Oct 1994a.

_____. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. **Med Sci Sports Exerc**, v. 26, n. 2, p. 128-39, Feb 1994b.

_____. Risk of upper respiratory tract infection in athletes: an epidemiologic and immunologic perspective. **J Athl Train**, v. 32, n. 4, p. 344-9, Oct 1997.

NIEMAN, D. C. et al. Blood leukocyte mRNA expression for IL-10, IL-1Ra, and IL-8, but not IL-6, increases after exercise. **J Interferon Cytokine Res**, v. 26, n. 9, p. 668-74, Sep 2006.

NIEMAN, D. C. et al. Relationship between salivary IgA secretion and upper respiratory tract infection following a 160-km race. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 46, n. 1, p. 158-62, Mar 2006.

NIEMAN, D. C. et al. n-3 polyunsaturated fatty acids do not alter immune and inflammation measures in endurance athletes. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 19, n. 5, p. 536-46, Oct 2009.

NIEMAN, D. C. et al. Cytokine changes after a marathon race. **J Appl Physiol**, v. 91, n. 1, p. 109-14, Jul 2001.

NIEMAN, D. C.; PEDERSEN, B. K. Exercise and immune function. Recent developments. **Sports Med**, v. 27, n. 2, p. 73-80, Feb 1999.

O'HANLON, R. et al. Troponin release following endurance exercise: is inflammation the cause? a cardiovascular magnetic resonance study. **J Cardiovasc Magn Reson**, v. 12, p. 38, 2010.

O'KEEFE, J. H. et al. Potential adverse cardiovascular effects from excessive endurance exercise. **Mayo Clin Proc**, v. 87, n. 6, p. 587-95, Jun 2012.

OHBA, H. et al. Effects of prolonged strenuous exercise on plasma levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in healthy men. **Am Heart J**, v. 141, n. 5, p. 751-8, May 2001.

OLIVEIRA, S. N. D. Lazer sério e envelhecimento: loucos por corrida. 2010.

PAGOURELIAS, E. D. et al. Efficacy of various "classic" echocardiographic and laboratory indices in distinguishing the "gray zone" between athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy: a pilot study. **Echocardiography**, v. 30, n. 2, p. 131-9, Feb 2013.

PAGOURELIAS, E. D. et al. Brain natriuretic peptide and the athlete's heart: a pilot study. **Int J Clin Pract**, v. 64, n. 4, p. 511-7, Mar 2010.

PASSAGLIA, D. G. et al. Acute effects of prolonged physical exercise: evaluation after a twenty-four-hour ultramarathon. **Arq Bras Cardiol**, v. 100, n. 1, p. 21-8, Jan 2013.

PAVLIK, G. et al. Echocardiographic characteristics of male athletes of different age. **Br J Sports Med**, v. 35, n. 2, p. 95-9, Apr 2001.

PEAKE, J. M. et al. Plasma cytokine changes in relation to exercise intensity and muscle damage. **Eur J Appl Physiol**, v. 95, n. 5-6, p. 514-21, Dec 2005.

PEDERSEN, B. K.; TOFT, A. D. Effects of exercise on lymphocytes and cytokines. **Br J Sports Med**, v. 34, n. 4, p. 246-51, Aug 2000.

PEDOE, D. T.; FOUNDATION, B. H. **Marathon Medicine**. Royal Society of Medicine Press, 2001. ISBN 9781853154607.

PELLICCIA, A.; THOMPSON, P. D. The genetics of left ventricular remodeling in competitive athletes. **J Cardiovasc Med (Hagerstown)**, v. 7, n. 4, p. 267-70, Apr 2006.

PETIBOIS, C. et al. Biochemical aspects of overtraining in endurance sports : the metabolism alteration process syndrome. **Sports Med**, v. 33, n. 2, p. 83-94, 2003.

PIZZA, F. X. et al. Exercise-induced muscle damage: effect on circulating leukocyte and lymphocyte subsets. **Med Sci Sports Exerc**, v. 27, n. 3, p. 363-70, Mar 1995.

PLUIM, B. M. et al. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. **Circulation**, v. 101, n. 3, p. 336-44, Jan 25 2000.

POWERS, S. K.; JACKSON, M. J. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. **Physiol Rev**, v. 88, n. 4, p. 1243-76, Oct 2008.

REDPATH, C. J.; BACKX, P. H. Atrial fibrillation and the athletic heart. **Curr Opin Cardiol**, v. 30, n. 1, p. 17-23, Jan 2015.

RIZZO, M. et al. ACE I/D polymorphism and cardiac adaptations in adolescent athletes. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 12, p. 1986-90, Dec 2003.

ROBACH, P. et al. Hemolysis induced by an extreme mountain ultra-marathon is not associated with a decrease in total red blood cell volume. **Scand J Med Sci Sports**, v. 24, n. 1, p. 18-27, Feb 2014.

ROBINSON, Y.; CRISTANCHO, E.; BONING, D. Intravascular hemolysis and mean red blood cell age in athletes. **Med Sci Sports Exerc**, v. 38, n. 3, p. 480-3, Mar 2006.

ROBSON-ANSLEY, P. J.; BLANNIN, A.; GLEESON, M. Elevated plasma interleukin-6 levels in trained male triathletes following an acute period of intense interval training. **European journal of applied physiology**, v. 99, n. 4, p. 353-360, 2007.

ROTH, H. J. et al. Cardiospecificity of the 3rd generation cardiac troponin T assay during and after a 216 km ultra-endurance marathon run in Death Valley. **Clin Res Cardiol**, v. 96, n. 6, p. 359-64, Jun 2007.

RUXTON, G. D.; WILKINSON, D. M. Endurance running and its relevance to scavenging by early hominins. **Evolution**, v. 67, n. 3, p. 861-7, Mar 2013.

SALGADO, J. V. V.; CHACON-MIKAHIL, M. Corrida de rua: análise do crescimento do número de provas e de praticantes. **Conexões**, v. 4, n. 1, p. 90-9, 2006.

SANCHEZ, L. D.; CORWELL, B.; BERKOFF, D. Medical problems of marathon runners. **Am J Emerg Med**, v. 24, n. 5, p. 608-15, Sep 2006.

SARAVIA, S. G. et al. Cardiac troponin T release and inflammation demonstrated in marathon runners. **Clin Lab**, v. 56, n. 1-2, p. 51-8,

SAYED-TABATABAEI, F. et al. ACE polymorphisms. **Circulation Research**, v. 98, n. 9, p. 1123-1133, 2006.

SCHARHAG, J. et al. Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. **Am Heart J**, v. 150, n. 6, p. 1128-34, Dec 2005.

SCHARHAG, J. et al. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increases in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil**, v. 13, n. 3, p. 388-97, Jun 2006.

SERRANO-OSTARIZ, E. et al. The impact of exercise duration and intensity on the release of cardiac biomarkers. **Scand J Med Sci Sports**, v. 21, n. 2, p. 244-9, Apr 2011.

SHAVE, R. et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. **J Am Coll Cardiol**, v. 56, n. 3, p. 169-76, Jul 13 2010.

SHAVE, R. et al. Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. **Med Sci Sports Exerc**, v. 39, n. 12, p. 2099-106, Dec 2007.

SHAVE, R.; OXBOROUGH, D. Exercise-induced cardiac injury: evidence from novel imaging techniques and highly sensitive cardiac troponin assays. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 54, n. 5, p. 407-15, Mar-Apr 2012.

SHAVE, R. et al. Cardiac troponin I is released following high-intensity short-duration exercise in healthy humans. **Int J Cardiol**, v. 145, n. 2, p. 337-9, Nov 19 2010.

SHAVE, R. E. et al. Effect of prolonged exercise in a hypoxic environment on cardiac function and cardiac troponin T. **Br J Sports Med**, v. 38, n. 1, p. 86-8, Feb 2004.

SHI, Q. et al. Degradation of cardiac troponin I in serum complicates comparisons of cardiac troponin I assays. **Clin Chem**, v. 45, n. 7, p. 1018-25, Jul 1999.

SIEGEL, S. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. 1956.

SIMPSON, R. J. et al. High-intensity exercise elicits the mobilization of senescent T lymphocytes into the peripheral blood compartment in human subjects. **J Appl Physiol**, v. 103, n. 1, p. 396-401, Jul 2007.

SMITH, L. L. Tissue trauma: the underlying cause of overtraining syndrome? **J Strength Cond Res**, v. 18, n. 1, p. 185-93, Feb 2004.

SPRIET, L. L. Regulation of substrate use during the marathon. **Sports Med**, v. 37, n. 4-5, p. 332-6, 2007.

STAGNO, K. M.; THATCHER, R.; VAN SOMEREN, K. A. A modified TRIMP to quantify the in-season training load of team sport players. **J Sports Sci**, v. 25, n. 6, p. 629-34, Apr 2007.

STEENBERG, A. et al. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 285, n. 2, p. E433-7, Aug 2003.

STICKLAND, M. K. et al. Effects of prolonged exercise to exhaustion on left-ventricular function and pulmonary gas exchange. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 142, n. 2-3, p. 197-209, Sep 15 2004.

STRENG, A. S. et al. Cardiac troponin in ischemic cardiomyocytes: intracellular decrease before onset of cell death. **Exp Mol Pathol**, v. 96, n. 3, p. 339-45, Jun 2014.

TIAN, Y. et al. The kinetics of highly sensitive cardiac troponin T release after prolonged treadmill exercise in adolescent and adult athletes. **J Appl Physiol (1985)**, v. 113, n. 3, p. 418-25, Aug 2012.

TIMERMAN, A.; SERRANO, C. V.; STEFANINI, E. **Tratado de cardiologia SOCESP**. Manole, 2009. ISBN 9788520428023.

TRAIPERM, N. et al. Cardiac troponins in young marathon runners. **Am J Cardiol**, v. 110, n. 4, p. 594-8, Aug 15 2012.

TRAPPE, S. Marathon runners: how do they age? **Sports Med**, v. 37, n. 4-5, p. 302-5, 2007.

TRIVAX, J. E. et al. Acute cardiac effects of marathon running. **J Appl Physiol (1985)**, v. 108, n. 5, p. 1148-53, May 2010.

URHAUSEN, A.; KINDERMANN, W. Diagnosis of overtraining: what tools do we have? **Sports Med**, v. 32, n. 2, p. 95-102, 2002.

URHAUSEN, A. et al. Clinical significance of increased cardiac troponins T and I in participants of ultra-endurance events. **Am J Cardiol**, v. 94, n. 5, p. 696-8, Sep 1 2004.

VAANANEN, H. K. et al. Serum carbonic anhydrase III and myoglobin concentrations in acute myocardial infarction. **Clin Chem**, v. 36, n. 4, p. 635-8, Apr 1990.

VERDE, T.; THOMAS, S.; SHEPHARD, R. J. Potential markers of heavy training in highly trained distance runners. **Br J Sports Med**, v. 26, n. 3, p. 167-75, Sep 1992.

WAKSHLAG, J. J. et al. The influence of high-intensity moderate duration exercise on cardiac troponin I and C-reactive protein in sled dogs. **J Vet Intern Med**, v. 24, n. 6, p. 1388-92, Nov-Dec 2010.

WHYTE, G. et al. Impact of marathon running on cardiac structure and function in recreational runners. **Clin Sci (Lond)**, v. 108, n. 1, p. 73-80, Jan 2005.

WILHELM, M. et al. Inflammation and atrial remodeling after a mountain marathon. **Scand J Med Sci Sports**, v. 24, n. 3, p. 519-25, Jun 2014.

WILSON, M. et al. Biological markers of cardiac damage are not related to measures of cardiac systolic and diastolic function using cardiovascular magnetic resonance and echocardiography after an acute bout of prolonged endurance exercise. **Br J Sports Med**, v. 45, n. 10, p. 780-4, Aug 2011.

WIN, H. K. et al. Percent change in B-type natriuretic peptide levels during treadmill exercise as a screening test for exercise-induced myocardial ischemia. **Am Heart J**, v. 150, n. 4, p. 695-700, Oct 2005.

WU, H. J. et al. Effects of 24 h ultra-marathon on biochemical and hematological parameters. **World J Gastroenterol**, v. 10, n. 18, p. 2711-4, Sep 15 2004.

YEO, K. T. et al. Can exercise-induced changes in B-type natriuretic peptides be used to detect cardiac ischemia? **J Card Fail**, v. 11, n. 5 Suppl, p. S59-64, Jun 2005.

YUSOF, A. et al. Exercise-induced hemolysis is caused by protein modification and most evident during the early phase of an ultraendurance race. **J Appl Physiol (1985)**, v. 102, n. 2, p. 582-6, Feb 2007.

ZAID, G. et al. Diagnostic accuracy of serum B-type natriuretic peptide for myocardial ischemia detection during exercise testing with spect perfusion imaging. **Int J Cardiol**, v. 117, n. 2, p. 157-64, Apr 25 2000.

ZINGG, M. A. et al. Analysis of participation and performance in athletes by age group in ultramarathons of more than 200 km in length. **Int J Gen Med**, v. 6, p. 209-20, 2013.

ANEXO 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
 ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE
 Comitê de Ética em Pesquisa

Formulário E

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TÍTULO DO ESTUDO: MARCADORES DE INJÚRIA MIOCÁRDICA EM ATLETAS APÓS EXERCÍCIOS DE LONGA DURAÇÃO

CENTROS: Escola de Educação Física e Esporte – USP, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade Nove de Julho

INVESTIGADOR: Dra. Maria Augusta Peduti Dal'Molin Kiss

NÚMERO DO PACIENTE: _____ **INICIAIS DO PACIENTE:** _____

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

Nome completo _____

Sexo ☐ Masculino
☐ Feminino

RG _____

Data de nascimento _____

Endereço completo _____

CEP _____

Fone _____

e-mail _____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do Projeto de Pesquisa

MARCADORES DE INJÚRIA MIOCÁRDICA EM ATLETAS APÓS EXERCÍCIOS DE LONGA DURAÇÃO

2. Pesquisador Responsável

Dra. Maria Augusta Peduti Dal'Molin Kiss

3. Cargo/Função

Professora

4. Avaliação do risco da pesquisa:

☐ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO BAIXO ☐ RISCO MÉDIO ☐ RISCO MAIOR |
 (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

5. Duração da Pesquisa

03 meses

ANEXO 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido (continuação).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE
Comitê de Ética em Pesquisa

Formulário E

III - EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO INDIVÍDUO OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, DE FORMA CLARA E SIMPLES, CONSIGNANDO: OBJETIVO DESTA ESTUDO

Você está sendo convidado para participar deste estudo porque, pretendemos verificar a alteração de enzimas marcadoras de injúria miocárdica, além de alterações de morfologia e função do coração em corredores maratonistas, após a Maratona Internacional de São Paulo, e correlacionar com o nível de treinamento e alterações relativas ao coração do atleta do maratonista.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Caso você queira participar deste estudo, primeiramente você será convidado a participar de uma avaliação inicial composta por uma consulta médica, avaliação física, teste cardiopulmonar e eletrocardiograma de 12 derivações; posteriormente serão realizados, mais 7 momentos: 24 horas antes da maratona, com coleta de sangue, ressonância magnética, ecocardiograma e bioimpedância elétrica; imediatamente antes da maratona, bioimpedância elétrica e medida de peso; imediatamente após a maratona, coleta de sangue, bioimpedância elétrica, medida de peso, ecocardiograma, ressonância magnética e eletrocardiograma; 72 horas após a maratona, coleta de sangue; 3 a 15 dias, teste cardiopulmonar e eletrocardiograma; 30 dias após a maratona, ecocardiograma

RISCOS E DESCONFORTOS

Os riscos e desconfortos provenientes do projeto para os voluntários serão mínimos, havendo apenas desconforto no momento da retirada da amostra de sangue e ressaltamos que o aparecimento de hematoma é uma ocorrência possível e natural. Além disso, esclareço que, em concordância com o projeto, os voluntários que forem diagnosticados como alérgicos para o contraste utilizado no exame de ressonância magnética serão excluídos do estudo. Por isso, não haverá risco do desenvolvimento de processos anafiláticos. Para os pesquisadores envolvidos, os riscos e desconfortos serão nulos, pois não serão utilizados produtos radioativos ou mesmo células/animais geneticamente modificados.

BENEFÍCIOS POTENCIAIS

Com relação às vantagens, o projeto além de poder gerar relevantes informações científicas, favorecerá a continuação do aprendizado e formação da proponente. Para os participantes, o projeto gerará informações referentes ao seu quadro clínico do ponto de vista cardiovascular e dados para monitorização e aprimoramento do treinamento desportivo. Não haverá benefício financeiro

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

Se você aceitar participar deste estudo, todos os seus registros serão verificados pela equipe de pesquisa em busca de dados para o estudo.

Assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você está dando permissão para que isso seja feito. Sua identidade será mantida em segredo quando os resultados do estudo forem publicados, pois, você está autorizando os seus dados a serem publicados em revistas, artigos e serem tema de debates e aulas. As

ANEXO 1 – Termo de consentimento livre e esclarecido (continuação).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE
Comitê de Ética em Pesquisa

Formulário E

informações coletadas durante o estudo serão armazenadas em um computador, mas seu nome não.

Você será informado sobre quaisquer novos achados importantes que se tornarem disponíveis durante o estudo que possam influenciar seu desejo de continuar ou não a participar do estudo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA E CONSENTIMENTO

Sua participação neste estudo é voluntária. Você pode se recusar a participar ou pode desistir, a qualquer momento durante o estudo, sem ter que dar explicações. Isso não mudará a qualidade de atendimento que você estará recebendo muito menos em qualquer tipo de penalidade.

Os membros da equipe de pesquisa podem encerrar sua participação no programa de pesquisa após análise das razões pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. O motivo será explicado a você e pode ser devido a alguma alteração médica que pode colocá-lo em risco de outras complicações se continuar a participar, cancelamento do estudo pela coordenação do estudo, por você não cumprir as orientações dadas pela equipe de pesquisa ou outras questões administrativas.

Ressaltamos a disponibilidade de assistência médica no HU, HCFMUSP e Dante Pazzanese de Cardiologia, por eventuais dados à saúde, decorrentes da pesquisa, ou quaisquer alterações encontradas no decorrer da pesquisa que necessitem acompanhamento médico.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

A pesquisadora responsável Dra. Maria Augusta Peduti Dal Molin Kiss tel. 3091- ou sua orientanda a Profa Msda. Ana Paula Sierra tel 981873864, irão responder todas as dúvidas que você possa ter sobre sua participação neste estudo. Em caso de dúvidas ou preocupações quanto ao seus direitos como participante deste estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo ou do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia nos telefones 3091-3097 e 5085-6040, respectivamente. Uma cópia deste termo será entregue para você.

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Li e compreendi este termo de consentimento e todas as minhas dúvidas foram resolvidas. Recebi explicações sobre o objetivo da pesquisa, os procedimentos de estudo a que serei submetido e os possíveis riscos e desconfortos e os benefícios que posso apresentar. As alternativas à minha participação neste estudo também foram discutidas. Portanto, concordo voluntariamente em fornecer meu consentimento para participar deste estudo clínico.

São Paulo, ____/____/____

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome legível)

ANEXO 2 – Anamnese médica

Avaliação Cardiológica inicial do Atleta

Data: _____

1. Filiação:

Nome: _____

Sexo: _____ Raça: _____ Nascimento: _____

Idade: _____

2. Antecedentes:

A)Pessoais Esportivos:

Esporte Praticado:

Início:

Posição:

horas/ semana treino:

B) Pessoais Patológicos:

☐ Sopro Cardíaco	☐ Dislipidemia	☐ H.A.S.
☐ Hiperglicemia/ Diabetes	☐ Obesidade	☐ Área endêmica de Dça Chagas
☐ Tabagismo	☐ Sedentarismo	☐ Dieta Hipercalórica / gordurosa
☐ Personalidade tipo A	☐ Hx. Reumatismo	☐ Sintomatologia cardiológica prévia
☐ Desaprovação médica prévia para prática de atividade esportiva		

Nota: _____

C) Familiares Patológicos:

- ☐ Doença arterial coronariana
- ☐ História familiar de doença cardiovascular (masculino <55 anos / feminino , 65 anos)
- ☐ Morte súbita em familiares com idade menor que 35 anos
- ☐ Outras cardiopatias

Nota: _____

3. Anamnese:

- ☐ Desconforto / dor torácica relacionada com esforço físico
- ☐ Síncope, pré síncope, lipotímia ou mal-estar intenso
- ☐ palpitações, “falhas nos batimentos” e taquicardia considerada não fisiológica
- ☐ Dispnéia (“falta de ar”) em baixo ou moderados esforços
- ☐ Ortopnéia e/ou dispnéia paroxística noturna
- ☐ Fadiga não relacionado com esforço físico

Nota: _____

ANEXO 2 – Anamnese médica (continuação).

4. Exame Físico

A) Exame Físico Geral:

Mucosas: ☐ Coradas ☐ DescoradasCianose: ☐ Sim ☐ NãoHidratação: ☐ Presente ☐ AusenteTemperatura: ☐ Febril ☐ Afebril

Outros: _____

B) Exame Físico Cardiológico:

FC: _____ Ritmo Cardíaco: _____

Pressão Arterial: M.S.E. _____ MSD: _____ MM.II. _____

Pulsos Periféricos: _____

Síndrome de Marfan: ☐ Não ☐ Sim _____

Ausculta Cardíaca: _____

Carótidas: Pulsos ☐ Presentes☐ Simétricos☐ Diminuído (Esq // Dir)Sopros ☐ Ausentes☐ Esquerda☐ Direita☐ Bilateral

C) Exame Físico Pulmonar:

☐ Murmúrio Vesicular Presente Bilateral Sem Ruídos Adventícios☐ Sibilância: Local _____☐ Crepitanes: Local _____

Tipo _____

D) Exame Físico Articular:

☐ Normal☐ Alterado: _____

ANEXO 3 – Anamnese de treinamento

Nome: _____
 Email: _____ Telefones: _____

Treina há quanto tempo? _____
 Já treinou com assessoria? Qto tempo? _____
 Qual o tempo nos 10 km? _____
 Últimas provas de 10 km que realizou: _____

Quantas maratonas já realizou? Quais? _____

Melhor e pior tempo em maratona? _____
 Treina quantas vezes por semana? _____
 Volume de treino e intensidade de treino semanal: _____

Local de preferência para treinar? _____
 Melhor dia e horário para treino? _____

Realiza outras atividades esportivas além da corrida? _____

Frequência e distribuição semanal:

SEGUNDA	TERÇA	QUARTA	QUINTA	SEXTA	SÁBADO	DOMINGO

Dobras

Subscapular	
triceps	
peitoral	
axilar media	
suprailíaca	
abdomen	
coxa	
perna	

Perímetros

torax	
cintura	
abdomen	
quadril	
coxa	
braço	
antebraço	
perna	

Peso: _____

Estatura: _____

Abdomen		Flexão			Flexibilidade	
---------	--	--------	--	--	---------------	--

Av postural