UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Maratona: mecanismos e processos envolvidos na fadiga
cardiopulmonar após maratona

Ana Paula Rennó Sierra

SÃO PAULO
2019

ANA PAULA RENNÓ SIERRA

Maratona: mecanismos e processos envolvidos na fadiga
cardiopulmonar após maratona

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

Área de Concentração: Estudos
Biodinâmicos da Educação Física
e Esporte

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

São Paulo

2019

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: SIERRA, Ana Paula Rennó

Título: Maratona: mecanismos e processos envolvidos na fadiga cardiopulmonar após maratona

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

Data: __/__/__

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Maria Augusta por aceitar me orientar e me dar a honra de ser sua última aluna 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 grandes 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 que estiveram ao meu lado.

Ao meu marido Marino, companheiro, amigo, parceiro, que sempre me ajudou e possibilitou que esse sonho tornasse realidade, estando sempre ao meu lado com a nossa filha. À minha filha Anna Sophie, que nasceu no meio desse processo, aguentou ainda no útero coletas da maratona, inclusive quase nasceu na maratona. Minha pequena Anna Sophie que esteve ao meu lado durante todo o processo, às vezes pedindo um pouco mais de atenção ao qual eu estava dando ao software de estatística ou aos artigos, ou às vezes simplesmente deitando quietinha ao meu lado, para me fazer companhia nestes momentos de escrita e reflexão.

Agradeço a Maria Fernanda Cury Boaventura, amiga que a pesquisa me deu desde o mestrado, e a qual hoje me acompanha e seguimos juntas nestas coletas, análises, publicações e ao final na vida também.

Agradeço a Jessica Vieira pelo apoio e companheirismo em todos esses anos, e por todo o auxílio neste trabalho e em todas as nossas pesquisas. Agradeço também os colegas colaboradores deste trabalho, Cesar Zocoler, Leandro de Oliveira, Rodrigo Oliveira, Prof Dr. Rodolfo Paula Vieira e Prof. Dr. João Bosco Pesquero.

Agradeço a Yescom, em nome do Thadeus Kassabian que sempre me apoiou com estrutura e auxílio em tudo o que foi necessário durante esses mais de 12 anos de pesquisa com a Maratona Internacional de São Paulo. À GerarMed, com o Sávio, Rogério, Adonias e Álvaro Gonzales, e à TEB, em nome do Percival, Mauricio, Wilson, Eduardo e Fred, pelo apoio e auxílio com os equipamentos, sem os quais essas pesquisas não seriam possíveis.

Um agradecimento especial aos atletas, pela participação, compreensão e até auxílio durante todo o projeto. Por não desistirem, comparecerem a todas as coletas. 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. Sem vocês tudo isso seria em vão e espero que realmente esse trabalho possa ter contribuído para a vida esportiva de vocês e que ainda venha a contribuir mais no futuro.

RESUMO

SIERRA, APR. **Maratona:** mecanismos e processos envolvidos na fadiga cardiopulmonar após maratona. 2019. 128 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2019.

O objetivo desse estudo foi analisar os sistemas e processos envolvidos nas alterações cardiopulmonares decorrentes da realização de uma maratona. Para tanto, 81 maratonistas homens, que participaram da XXI Maratona Internacional de São Paulo foram submetidos aos seguintes procedimentos: anamnese, avaliação clínica, variabilidade da frequência cardíaca e teste cardiopulmonar nas quatro semanas que antecederam a maratona. 24 horas antes, foi realizada coleta de sangue, prova de função pulmonar, escarro induzido, avaliação do óxido nítrico no ar exalado e teste de urina tipo 1. Imediatamente antes da maratona, foi aferido peso e sinais vitais. Imediatamente após a maratona, os atletas foram submetidos a medida de peso, coleta de sangue, prova de função pulmonar, escarro induzido, avaliação do óxido nítrico no ar exalado e teste de urina tipo 1. 24, 72 horas e 15 dias após a maratona, os atletas foram submetidos a coleta de sangue, prova de função pulmonar, avaliação do óxido nítrico no ar exalado e teste de urina tipo 1. No último momento do estudo, entre três e quinze dias após a maratona, teste cardiopulmonar e variabilidade da frequência cardíaca. Os principais resultados foram: Os principais achados deste estudo foram: a) houveram alterações significativas nos eletrólitos imediatamente após a maratona, que mantiveram-se até 15 dias após a maratona, exceto para o potássio que não mostrou alteração imediatamente após porém, mostrou-se alterado 15 dias após; b) ocorreu lesão renal aguda após maratona, com aumento de ureia e creatinina, que mantem-se até 24 horas após a maratona, acompanhadas de hematuria e leucocitúria na urina tipo 1 imediatamente após; c) houve um aumento dos marcadores bioquímicos de hemólise, imediatamente e 24 horas após a maratona, assim como da eritropoietina 72 horas após a maratona; d) os atletas apresentaram anemia do atleta, com queda da hemoglobina e eritrócitos 24 após a maratona, que permaneceram alteradas até 72 horas e 15 dias após, respectivamente; e) houve um aumento da concentração dos marcadores de injúria miocárdica pós maratona, com retorno da troponina aos valores basais 24 horas e o BNP 72 horas após a maratona; f) houve um aumento da inflamação sistêmica; g) ocorre uma inflamação tecidual no pulmão, caracterizada pelo aumento da celularidade no escarro, além de aumento das citocinas inflamatórias também no escarro. Seguida de uma imunossupressão pulmonar 24 e 72 horas após a maratona, caracterizada pela redução importante do óxido nítrico no ar exalado neste período; h) houve redução da capacidade pulmonar pós maratona que permaneceu até 72 horas depois, mantendo as alterações de pico de fluxo expiratório até 15 dias após a maratona; i) os maratonistas apresentaram queda na capacidade cardiopulmonar caracterizada por queda do VO_2 e VCO_2 no primeiro limiar e pico, assim como da ventilação no pico do esforço, para a mesma carga de exercício; j) por fim, ao avaliar o sistema nervoso autônomo, houve um aumento da ativação simpática no período de três a 15 dias após a maratona, período em que também ocorreu maior quantidade de arritmias ventriculares durante o teste cardiopulmonar.

Palavras-chave: *endurance*; teste cardiopulmonar; inflamação pulmonar; troponinas cardíacas; capacidade cardiopulmonar; anemia do atleta.

ABSTRACT

SIERRA, APR. **Marathon:** mechanisms and processes involved in cardiopulmonary fatigue. 2019. 128 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo. Ano.

The aim of this study was analyse the systems and processes involved in cardiopulmonary changes after a marathon. Therefore, 81 marathoners, which participate in the XII International Marathon of São Paulo underwent the following procedures: anamnesis, physical examination, fitness assessment, heart rate variability and a cardiopulmonary exercise testing. 24 hours before the marathon, a blood collect, induced sputum, nitric oxide in exhaled air, lung function and urine test was held in the four weeks before marathon. Immediately before the marathon athletes underwent measurement of weight and vital signs. Immediately after the marathon, athletes underwent measurement of weight, vital sings, blood collect, lung function, induced sputum, nitric oxide in exhaled air and urine test. 24, 72 hours and 15 days after marathon athletes underwent measurement of blood collect, lung function, nitric oxide in exhaled air and urine test. In the last moment of the study between 3 and 15 days after marathon the athletes underwent heart rate variability and cardiopulmonary exercise test. The main results were: a) There were statistically significant changes in electrolytes immediately after marathon which maintained until 15 days after marathon, except for potassium which was altered only 15 days after marathon; b) kidney injury occur after marathon presenting increased values of urea and creatinine maintained 24 hours after marathon, with haematuria and leukocyturia in urine analysis immediately after marathon; d) athletes presented athletes anaemia, decreased values of haemoglobin and erythrocytes 24 hours after marathon maintained changes 72 hours and 15 days after marathon, respectively; e) an increased occurred in injury cardiac biomarkers after marathon, although cardiac troponins return to basal levels 24 hours and BNP 72 hours after marathon; f) a systemic inflammation occurred; g) and a tissue inflammation occurred in lungs characterized by an increased cellularity and cytokines in sputum. After this time occurred a lung immunosuppression 24 and 72 hours after marathon characterized by an in important decreased in exhaled nitric oxide in this period; h) a lung function showed a decreased values after marathon which maintained until 72 hours after for the most part of the variables and for expiratory peak of flow until 15 days after marathon; i) marathoners presented decrease in cardiopulmonary capacity, characterized by decreased in VO_2 and VCO_2 in the first threshold and peak of exercise and for ventilation in the peak; j) Lastly in the system nervous evaluation occurred a sympathetic activation three days until 15 days after marathon, period that occurred an increased number of ventricular arrhythmias during cardiopulmonary exercise test.

SUMÁRIO

	Página
RESUMO.....	ii
ABSTRACT.....	iii
LISTA DE TABELAS.....	v
LISTA DE FIGURAS.....	vi
LISTA DE ANEXOS.....	vii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS	2
3 REVISÃO DE LITERATURA	3
3.1 Marcadores de injúria miocárdica e exercícios de endurance.....	4
3.2 Fadiga Cardiopulmonar e Maratona	6
3.3 Sistema nervoso autônomo e exercício	7
3.4 Inflamação e exercício.....	11
3.5 Anemia do atleta	13
3.6 Insuficiência renal aguda e exercícios de endurance.....	16
4 MATERIAIS E MÉTODOS	20
4.1 Amostra	20
4.2 Desenho experimental	20
4.3 Testes e medidas	21
4.3.1 Anamnese e exame físico	21
4.3.2 Dados de prova	22

4.3.3 Eletrocardiograma de 12 derivações e Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)	22
4.3.4 Teste cardiopulmonar de exercício	24
4.3.5 Registro de arritmias	26
4.3.6 Sinais Vitais	26
4.3.7 Avaliação da composição corporal por bioimpedânciometria	26
4.3.8 Prova de função pulmonar	27
4.3.9 Análise de óxido nítrico no ar exalado	27
4.3.10 Análise da celularidade no escarro induzido	28
4.3.11 Análise das citocinas inflamatórias no escarro induzido	28
4.3.12 Análises laboratoriais	29
4.4 Análise estatística	32
5 RESULTADOS	34
6 DISCUSSÃO	64
7 CONCLUSÕES	79
REFERÊNCIAS	81
ANEXOS	93

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Classificação de insuficiência renal aguda	16
TABELA 2	Dados antropométricos e características de treinamento dos corredores (n=81).	34
TABELA 3	Sinais vitais após a maratona (n=81)	35
TABELA 4	Comportamento dos eletrólitos ao longo dos cinco momentos estudados (n=81)	36
TABELA 5	Comportamento da função renal ao longo dos cinco momentos do estudo (n=81)	37
TABELA 6	Marcadores de hemólise ao longo dos 5 momentos do estudo (n=81)	40
TABELA 7	Comportamento das variáveis bioquímicas envolvidas no metabolismo de transporte de oxigênio (n=81)	42
TABELA 8	Análise dos componentes da urina, ao longo dos 5 momentos estudados (n=81)	44
TABELA 9	Comportamento dos marcadores de injúria miocárdica (n=81)	46
TABELA 10	Marcadores inflamatórios ao longo dos 5 momentos do estudo (n=81)	47
TABELA 11	Análise das citocinas inflamatórias no soro imediatamente após a maratona (n=81)	48
TABELA 12	Análise das citocinas inflamatórias no escarro induzido imediatamente após a maratona (n=81)	49
TABELA 13	Análise da celularidade no escarro induzido após maratona (n=81)	51
TABELA 14	Comportamento do óxido nítrico no ar exalado ao longos dos cinco momentos do estudo (n=81)	52
TABELA 15	Prova de função pulmonar nos 5 momentos do estudo (n=81)	54

TABELA 16	Variáveis do teste cardiopulmonar no primeiro limiar (n=81)	56
TABELA 17	Variáveis do teste cardiopulmonar no segundo limiar (n=81)	58
TABELA 18	Variáveis do teste cardiopulmonar no pico do esforço (n=81)	60
TABELA 19	Índices da variabilidade da FC pré e pós maratona (n=81)	62

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Adaptado de (PETEJOVA; MARTINEK, 2014).	18
FIGURA 2	Posicionamento dos eletrodos do eletrocardiograma de 12 derivações, de acordo com Mason-Likar (Welinder et al., 2004).	23
FIGURA 3	Comportamento dos marcadores de função renal, ureia e creatinina, ao longo dos cinco momentos do estudo.	38
FIGURA 4	Comportamentos dos marcadores de hemólise intravascular, nos cinco momentos do estudo.	39
FIGURA 5	Comportamento das variáveis do hemograma, que permaneceram alteradas 15 dias após a maratona.	41
FIGURA 6	Hematúria e leucocitúria após maratona.	43
FIGURA 7	Comportamento dos marcadores de injúria miocárdica de maior especificidade.	45
FIGURA 8	Comportamento das citocinas inflamatórias IL10 e IL 12p40 no escarro e no soro.	50
FIGURA 9	Comportamento da celularidade no escarro induzido após maratona.	52
FIGURA 10	Análise do óxido nítrico no ar exalado ao longo dos 5 momentos do estudo.	53
FIGURA 11	Avaliação da capacidade pulmonar ao longo dos 5 momentos do estudo.	55

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1	Termo de consentimento livre e esclarecido	93
ANEXO 2	Anamnese médica	96
ANEXO 3	Anamnese de treinamento	98
ANEXO 4	Artigo publicado: Reduction in Post-Marathon Peak Oxygen Consumption Sign of Cardiac Fatigue in Amateur Runners	99
ANEXO 5	Artigo publicado: Impact of Hot Environment on Fluid and Electrolyte Imbalance, Renal Damage, Hemolysis, and Immune Activation Postmarathon	
ANEXO 6	Artigo publicado: Impairment on Cardiopulmonary Function after Marathon Role of Exhaled Nitric Oxide	
ANEXO 7	Artigo publicado: Association Between Hematological Parameters and Iron Metabolism Response After Marathon Race and ACTN3 Genotype	

1 INTRODUÇÃO

O exercício aeróbico prolongado, como as corridas de longa duração (eg. maratona), produz um estresse suprafisiológico que pode ter impacto na homeostase do atleta. Depleção dos substratos energéticos, aumento progressivo da temperatura corporal, desequilíbrio hidroeletrólítico e dano muscular extenso são consequências comuns dessa prática.

Kasikcioglu e colaboradores, em um estudo publicado em 2006, encontraram redução no consumo de oxigênio no pico do esforço após exercícios de *endurance*. Estes autores sugerem que tal achado possa ter decorrido de uma desaceleração na cinética do oxigênio muscular após o exercício prolongado (KASIKCIOGLU et al., 2006). No mesmo sentido, Verde e colaboradores registraram redução da capacidade de difusão pulmonar após o exercício de longa duração, a qual persiste por um período após a realização do mesmo (MILES et al., 1983). No entanto, as modificações que ocorrem no sistema de entrega de oxigênio aos tecidos após o exercício ainda não são claras.

Ainda nesse âmbito, os marcadores cardíacos, cuja liberação é induzida por infarto agudo do miocárdio ou insuficiência cardíaca, têm aumento documentado acima de seus limites de referência depois de exercícios de *endurance* como maratonas e ultramaratonas (KIM, Y. J. et al., 2015).

Além dos danos ao tecido muscular, outros potenciais efeitos deletérios da realização de exercício de longa duração ainda incluem desidratação, anormalidades eletrolíticas e rabdomiólise (MCCULLOUGH et al., 2011). O exercício ainda é gatilho de várias respostas fisiológicas como estresse oxidativo e inflamação, algumas das quais podem ter papel na hemólise intravascular (ROBACH et al., 2014).

Dessa forma, a manifestação em conjunto dessas alterações pulmonares, hematológicas, metabólicas e renais após exercício de longa duração, provocou discussões acerca não só das causas, mas também dos

possíveis efeitos no sistema cardiovascular e no organismo como um todo, além das características de prova, as quais podem estar relacionadas a essas alterações.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Analisar os sistemas e processos envolvidos nas alterações cardiopulmonares decorrentes da realização de uma maratona.

2.2 Objetivos específicos

Serão objetivos específicos deste projeto de pesquisa:

1. Analisar o nível de associação da carga de exercício, dada pela intensidade e tempo de prova, com as respostas cardiovasculares após a maratona.

2. Verificar se houve retorno aos padrões basais das alterações cardiopulmonares 15 dias após a maratona.

3. Analisar o comportamento das alterações inflamatórias e funcionais pulmonares de forma aguda e até 15 dias após a maratona.

4. Analisar se há relação entre as alterações pulmonares e cardíacas no período até 15 dias após a maratona.

5. Verificar se há relação entre as alterações renais agudas, imediatamente após maratona e a anemia do atleta no período entre 72 horas e 15 dias após maratona.

6. Verificar se há relação entre a anemia do atleta no período entre 72 horas e 15 dias após a maratona e as alterações na capacidade cardiopulmonar no mesmo período.

3 REVISÃO DE LITERATURA

As corridas de longa distância, nos últimos anos, aumentaram em popularidade entre pessoas de todas as idades, tornando estilo de vida de milhares de pessoas a participação em corridas de longa distância, como as maratonas, além de hábitos de treinamento que buscam atingir máxima performance e alcançar objetivos pessoais (SIERRA; BENETTI; et al., 2015).

O treinamento, no seu conceito mais simples, é definido por estresses agudos impostos ao organismo de forma regular, com o objetivo de gerar incrementos crônicos na capacidade fisiológica do indivíduo (BISHOP; JONES; WOODS, 2008). Todas as alterações relativas ao exercício possuem uma estreita relação entre carga, volume e intensidade do exercício ao qual o praticante é submetido, gerando alterações positivas ou negativas (FOSTER, 1998).

O treinamento envolvendo altas sobrecargas é normalmente acompanhado de discreta fadiga e reduções agudas na *performance*, mas quando é seguido por favoráveis períodos de recuperação, resulta em supercompensação metabólica, ou seja, aumento da capacidade aeróbica e força muscular (LEHMANN; FOSTER; KEUL, 1993). Mesmo com o objetivo de atingir sempre adaptações metabólicas mais elevadas pelos atletas, não temos garantia de que esse tipo de treinamento resulte em aumento no desempenho esportivo dos atletas (HALSON; JEUKENDRUP, 2004).

Dessa forma, o objetivo primário dos treinadores de atletas de alta performance é entregar um programa de treinamento bem controlado, em termos de influências positivas e negativas, para garantir que a máxima performance seja atingida (AUBRY et al., 2014). Contudo, se o balanço entre

o apropriado estresse do treinamento e apropriada recuperação é interrompido, uma resposta anormal ao treinamento pode ocorrer e um estado de *overreaching* funcional pode se desenvolver e associar-se a respostas cardiopulmonares comprometidas (LE MEUR et al., 2014).

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). Essas alterações estão amplamente relacionadas às modificações nos diversos sistemas do organismo por conta do incremento do estresse.

É claro que os eventos de *endurance* como as maratonas, proporcionam benefícios à saúde; contudo, a incidência de morte súbita cardíaca durante as maratonas implica um elemento de risco.

3.1 Marcadores de injúria miocárdica e exercícios de endurance

Considerando ainda 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), BNP (*brain natriuretic peptide*) e atividade da enzima conversora de angiotensina, possibilita a investigação das influências negativas dos exercícios de longa duração no sistema cardiovascular (KASIKCIOGLU et al., 2006; WHYTE et al., 2005).

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 (FRIEDL et al., 1999).

Não há estoques de BNP no organismo, por isso é considerado um excelente marcador de disfunção miocárdica e predisposição ao remodelamento cardíaco. Este é liberado na corrente sanguínea através da

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 níveis de BNP tornam-se elevados em estados patológicos como na insuficiência cardíaca e síndrome coronariana aguda. Estudos também encontraram evidências 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). Em indivíduos saudáveis, na realização de exercício de *endurance*, os níveis de BNP no plasma tem aumento significativo (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. Quando ocorre algum dano no tecido muscular cardíaco, pode-se encontrar na corrente sanguínea alguns dos componentes proteicos que se relacionam com o processo de contração-relaxamento, no caso, as troponinas. 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). Dessa 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. et al., 2010).

Achados prévios do nosso grupo sugerem que o exercício de *endurance* está relacionado com a liberação dos marcadores como troponinas cardíacas e BNP, contudo, não refletindo uma situação clínica de injúria do coração, mas um alto estresse temporário na parede miocárdica (SIERRA; GHORAYEB; et al., 2015). Achados corroborados pela literatura demonstram que estes biomarcadores estão relacionados à intensidade e duração do exercício, assim como a maior liberação está relacionada a atletas mais jovens (BENDA et al., 2015; EIJSVOGELS, T. M. et al., 2015).

3.2 Fadiga Cardiopulmonar e Maratona

Algum grau de disfunção miocárdica transitória (“fadiga cardíaca”) pode ser observado ao longo de vários dias após exercício prolongado. Tal quadro pode ser evidenciado em indivíduos saudáveis por meio de estudos de imagem específicos e da análise de biomarcadores cardíacos no sangue periférico (KASIKCIOGLU et al., 2006; STICKLAND et al., 2004). Prejuízo na troca dos gases pulmonares e redução na capacidade de difusão pulmonar após exercício aeróbico intenso e prolongado sugerem que este pode induzir prejuízo funcional respiratório persistente, mesmo após o término do exercício (STICKLAND et al., 2004).

Diferentes autores sugerem que a alteração na troca de gases pulmonares pós-exercício intenso e prolongado é influenciada pelo sistema cardiovascular. Entretanto, essa relação ainda não foi bem estabelecida (STICKLAND et al., 2003).

Em nossos estudos prévios, encontramos redução no consumo de oxigênio (VO_2) pico após teste cardiopulmonar de exercício realizado de três a quinze dias após a maratona, achado que tem sido sugerido por alguns autores como decorrência de uma desaceleração na cinética do oxigênio muscular após o exercício prolongado (KASIKCIOGLU et al., 2006; SIERRA; SILVEIRA; et al., 2016). No mesmo sentido, Miles et al. registraram redução da capacidade de difusão pulmonar após o exercício de longa duração, a qual persiste por um período após a realização do mesmo (MILES et al., 1983).

Ainda em estudos prévios, em conjunto com a queda do VO_2 pico, observamos a ocorrência de redução do pulso de oxigênio (PO_2) no pico do esforço, no período pós-maratona, o que pode ser um achado sugestivo de algum grau de “fadiga cardíaca”. Com a queda do PO_2 nos testes pós-maratona, a redução no inotropismo cardíaco parece exercer um papel preponderante sobre a queda do VO_2 nesse período. Aliás, esse parece ter

sido o fator que mais contribuiu para a queda do VO_2 , visto que a frequência cardíaca de pico se manteve semelhante nos dois testes. Além disso, apesar de ocorrer um “benefício” parcial demonstrado pela compensação pulmonar, com maior eficiência ventilatória e otimização na utilização de O_2 para produzir o mesmo esforço, há evidência de redução no débito cardíaco no período após a maratona. A partir desses achados, podemos especular uma piora da *performance* do miocárdio após o estresse da maratona (SIERRA; SILVEIRA; et al., 2016).

Apesar do interesse crescente sobre os efeitos cardiovasculares e pulmonares que ocorrem após uma maratona, poucos são os estudos disponíveis empregando o teste cardiopulmonar de exercício (TCPE) como uma ferramenta para essa avaliação.

3.3 Sistema nervoso autônomo e exercício

O coração é um órgão que apresenta células com ritmicidade própria, capazes de gerar potenciais de ação, responsáveis pelo estabelecimento da frequência cardíaca, cujo controle é feito pelo Sistema Nervoso Autônomo. Este, por sua vez, está dividido em uma área denominada simpática que atua sobre o miocárdio e uma parassimpática, cuja interação se dá sobre o nó sinoatrial, miocárdio atrial e nó atrioventricular. Modificações na frequência cardíaca são esperadas como respostas normais do organismo a estímulos fisiológicos e ambientais como: respiração, exercício físico, estresses, alterações hemodinâmicas, metabólicas, sono e desordens induzidas por doenças (LOPES; DE OLIVEIRA; MAX, 2013).

Apesar da frequência cardíaca ser relativamente estável, o tempo entre dois batimentos, intervalos R-R, pode deferir substancialmente. A variação em tempo entre os batimentos é definida como variabilidade autonômica ou variabilidade da frequência cardíaca (ACHTEN; JEUKENDRUP, 2003).

Resultados de estudos nos levam a concluir que as regiões de alta frequência (HF) estão entre 0,15 e 0,50 Hz e são mediadas somente pelo

sistema nervoso parassimpático, com a respiração sendo o estímulo primário do ritmo. A região de baixa frequência (LF) está entre 0,04 e 0,15 Hz e é mediada por ambos, sistema nervoso simpático e parassimpático, e as flutuações parecem estar relacionadas com a atividade barorreflexa, regulação da temperatura e estresse cardiovascular. Por fim, os componentes de muito baixa frequência (VLF) estão na faixa abaixo de 0,04 Hz, e não são atribuídos a nenhum mecanismo fisiológico, permanecendo a discussão sobre sua regulação (CARTER; BANISTER; BLABER, 2003).

Em relação às métricas do domínio do tempo, o RMSSD é reconhecido como método mais apropriado para quantificar a variabilidade da frequência cardíaca a curto prazo, e é um índice de modulação cardíaca vagal (CICCONE, et. al., 2017). Diversos estudos mostram que pacientes cardíacos estão com risco aumentado se o seu valor de SDNN for menor que 50-70 ms, com alto risco para complicações fatais (BAUER et al., 2017).

A descoberta da relação entre o sistema nervoso autônomo e mortalidade por doenças cardiovasculares tornou necessária a realização de estudos acerca do aumento da atividade simpática e redução da atividade parassimpática, condição encontrada em diversas patologias do sistema cardiovascular (LOPES et al., 2013).

Do ponto de vista médico, uma redução do tônus cardíaco vagal e/ou relativo aumento na atividade simpática são associados com um aumento no risco de desenvolvimento de doença cardiovascular, incluindo hipertensão, arritmias cardíacas e/ou morte súbita cardíaca (BOTTEK et al., 2016).

Reduções de SDNN, VLF e LF são previamente demonstradas como preditores de mortalidade por todas as causas em população pós-infarto do miocárdio e em pacientes epiléticos com retirada da droga antiepilética. A redução da VLF é altamente associada com morte por arritmias. Kenneback et. al., 1997, demonstraram redução da variabilidade da FC com a retirada de drogas antiepiléticas, com um aumento de 10 vezes na quantidade de extrasístoles ventriculares, sugerindo aumento na instabilidade elétrica cardíaca (KENNEBACK et al., 1997).

Os efeitos do exercício nos índices de variabilidade da frequência cardíaca têm sido investigados em diversas ocasiões. Porém, diversos estudos que usaram a análise espectral para investigar o efeito crônico do exercício de *endurance* na atividade do sistema nervoso autônomo demonstraram resultados inconclusivos. Contudo, a maior parte dos estudos dá suporte à teoria de que o treinamento de *endurance* aumenta a variabilidade da frequência cardíaca, aumenta a atividade parassimpática e assim, contribui para a bradicardia (CARTER et al., 2003).

Portanto, a prática regular de atividade física tem sido referida como um fator de incremento no tônus vagal como consequência das adaptações fisiológicas ocorridas devido ao aumento do trabalho cardíaco, uma vez que há uma redução da sensibilidade dos receptores beta. Assim, a elevação da modulação parassimpática induz a uma estabilidade elétrica do coração, ao passo que a atividade simpática elevada aumenta a vulnerabilidade do coração e o risco de eventos cardiovasculares.

Dessa forma, podemos afirmar que o treinamento de longa duração, influencia na maneira como o sistema nervoso autônomo controla a função cardíaca, uma vez que esse tipo de treinamento aumenta a atividade parassimpática e diminui a atividade simpática do coração em repouso (CARTER et al., 2003).

Alta variabilidade da frequência cardíaca está associada com altos valores de VO_2 máximo, enquanto baixa variabilidade é associada com aumento da mortalidade, incidência de novos eventos cardíacos e risco de morte súbita em pacientes assintomáticos. A monitoração da frequência cardíaca tornou-se uma ferramenta comum nos esportes de *endurance* (VANDERLEI et al., 2009).

Os índices mais comumente utilizados para variabilidade da frequência cardíaca em avaliações esportivas são: o desvio padrão de sucessivos intervalos RR (SDNN), o qual se refere à atividade autonômica cardíaca global e o *root mean square difference of successive normal RR intervals* (RMSSD), o qual isola a modulação parassimpática no nó sinusal.

Adicionalmente, oscilações na LF e HF também indicam predominância das atividades simpáticas e parassimpática no nó sinusal, respectivamente. (PROIETTI et al., 2017).

Quando abordado o domínio do tempo, a maioria dos estudos com indivíduos treinados tem valores significativamente maiores dos intervalos RR, SDNN, PNN50 e RMSSD, quando comparada com seus sedentários controle.

A variabilidade da frequência cardíaca tem sido utilizada extensivamente como uma ferramenta não invasiva para monitorar o *status* de treinamento e adaptações fisiológicas em indivíduos moderadamente treinados e atletas (PROIETTI et al., 2017). Por outro lado, a regulação do controle cardiovascular pelo sistema nervoso autônomo tem sido utilizada para detectar o acúmulo de fadiga induzida pelo treinamento, que pode ocorrer durante períodos de treinamento intenso sem recuperação adequada (BORRESEN; LAMBERT, 2008; BUCHHEIT et al., 2009).

Todos os programas de treinamento consistem em três componentes chaves: frequência das sessões de exercício, duração e intensidade de cada sessão. A soma desses componentes foi previamente descrita como impulso de treinamento (TRIMP). O impulso de treinamento tem como objetivo uma adaptação positiva do treinamento e melhora da performance. Contudo, sabe-se que excessivos impulsos de treinamento podem resultar em deterioração da performance e no desenvolvimento da síndrome do excesso de treinamento. Frequentemente há uma linha tênue entre o impulso de treinamento ótimo e aquele que vai deteriorar a performance (BELLENGER et al., 2017).

Em esportes competitivos, o aumento da performance é afetado pela alternância de períodos prolongados de intensivo treinamento e curtos períodos de relativo repouso. A intensa fase de treinamento, também chamada de *overreaching* está associada à redução da variabilidade da frequência cardíaca, mas a interpretação desses resultados ainda é complexa (KIM, C. S. et al., 2017).

Em estudo prévio, com um grupo em treinamento e um grupo controle, o grupo treinado mostrou um aumento no RMSSD e PNNSO, índices de domínio do tempo, indicando alteração parassimpática, após período de treinamento em indivíduos fumantes (KIM, C. S. et al., 2017).

3.4 Inflamação e exercício

As citocinas são potentes moduladores funcionais da imunidade celular alterando a função dos neutrófilos (AKGUL; MOULDING; EDWARDS, 2001). Os neutrófilos têm um importante papel na depuração do dano tecidual induzido pelo exercício, além de serem um efector inflamatório e imunorreguladores celulares (MOOREN et al., 2012). Neutrofilia tem sido associada com hipóxia e neutropenia, prejudicando a defesa inata e aumentando a susceptibilidade à infecção.

Em condições inflamatórias, o recrutamento de neutrófilos é iniciado por moléculas da família das selectinas, que facilitam a circulação celular, seguida da ativação quimiotática de integrinas, que interagem com ICAM, levando à migração transendotelial. Após o extravasamento, a precisa regulação dos neutrófilos é essencial para a resolução da inflamação e contribui diretamente para a patogênese de muitas doenças infecciosas e inflamatórias (SANTOS et al., 2016).

Os exercícios físicos intensos e extenuantes promovem a liberação de mediadores inflamatórios e marcadores de injúria muscular (cardíaca e esquelética) levando a uma imunoestimulação exacerbada, seguida de uma imunossupressão conhecida como síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória.

Esses exercícios causam microlesões musculares, promovendo a liberação de substâncias quimioatraentes e citocinas nesse tecido, responsáveis pelo recrutamento de neutrófilos e macrófagos para a resposta

inflamatória na fase aguda (POWERS; JACKSON, 2008); (PEAKE, J.; NOSAKA; SUZUKI, 2005)).

Estudos prévios sugerem que a ativação e infiltração de neutrófilos ocorrem após a lesão muscular induzida pelo exercício ((CABRINI; NAHMOD; GEFFNER, 2010)). Dessa forma, uma das características da resposta imune após microlesões musculares é a prolongada neutrofilia e o prejuízo da função dos neutrófilos (LIPPI; SANCHIS-GOMAR; et al., 2012).

A fadiga induzida pela maratona ocorre em consequência da inflamação e alterações imunológicas (SUGAMA et al., 2013). Os maratonistas exibem uma resposta inflamatória aguda durante e imediatamente após a corrida, envolvendo mediadores inflamatórios. IL-6 é a primeira citocina presente na circulação durante o exercício, seguida por citocinas anti-inflamatórias como IL-1ra, IL-4 e IL-10. IL-4 e IL-10, que previnem inflamações nos tecidos lesionados, mas também causam estados de imunossupressão após exercício (BANFI et al., 2008).

A modulação dos processos inflamatórios induzida pelo exercício físico ocorre pelo aumento da produção e ação de peptídeos opióides, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), glicocorticoides e catecolaminas, liberados na circulação em consequência da intensa atividade do eixo hipotálamo – hipófise e sistema nervoso simpático durante a realização do exercício físico. Durante o exercício prolongado ocorre um aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-2 e anti-inflamatórias IL-1ra e IL-10 e da proteína C-reativa (STEENBERG, 2003). Sugere-se que a IL-6 é sintetizada e secretada pelo músculo e leva ao aumento na secreção de cortisol, e liberação das citocinas anti-inflamatórias IL1-ra, as quais inibem o efeito pró-inflamatório da IL-1 beta e IL-10; e de proteína C-reativa durante o exercício prolongado (GLEESON, 2007; STEENBERG et al., 2000).

Os linfócitos Th2, monócitos e células B são os principais produtores de IL-10, o qual junto com IL-4 pode inibir a produção de citocinas por células Th1 (GLEESON; BISHOP, 2005). O exercício extenuante diminui a porcentagem de células Th1 na circulação, ao passo que a porcentagem de

células Th2 não sofre alterações (LANCASTER et al., 2004). Ambos, cortisol e adrenalina, suprimem a produção de citocinas pelas células Th1, ao passo que IL-6 estimula diretamente a produção de citocinas pelas células Th2. Células Th1 conduzem o sistema imune para proteção contra patógenos intracelulares, tais como vírus. Como no exercício há um aumento da IL-6 derivada do músculo, e esta inibe a ação das células Th1, há uma diminuição na proteção contra vírus, tornando os atletas mais susceptíveis a infecções do trato respiratório superior (ITRS). Já as células Th2 podem ter papel benéfico por suprimir a capacidade do sistema imune de induzir dano tecidual e inflamação (GLEESON, 2007).

3.5. Anemia do atleta

Uma vez que o exercício ainda é gatilho de várias respostas fisiológicas como estresse oxidativo e inflamação, verificamos que algumas delas podem ter papel na hemólise intravascular. Hemólise usualmente refere-se a uma condição clínica durante a qual a taxa de destruição das células vermelhas do sangue está aumentada (LIPPI; SCHENA; et al., 2012).

Em indivíduos saudáveis, o exercício extremo pode promover hemólise, e provocar um fenômeno denominado “anemia do atleta”. Nesse cenário, a hemoglobina é primariamente degradada por meio da hemólise intravascular, sendo sugerido que a principal causa de o exercício produzir hemólise seja devido ao stress mecânico sofrido pelas células vermelhas circulantes no sangue, resultado da batida do pé e/ou das compressões da musculatura nos capilares (ROBACH et al., 2014).

Contudo, a efetiva contribuição desse mecanismo na anemia do atleta é ainda desconhecida, e fatores outros que a batida do pé também são propostos (LIPPI et al., 2012). Por exemplo, estresse oxidativo e inflamação desencadeados pelo exercício também parecem ter importante papel na ocorrência da hemólise. Portanto, mecanismos envolvendo vasodilatação e vasoconstrição podem ter um importante papel nessa hemólise intravascular ligada ao exercício (ROBACH et al., 2014).

As células vermelhas do sangue carregam oxigênio, sendo assim, a quantidade de oxigênio no sangue tem, portanto, uma função linear como o hematócrito. Hematócrito é a porcentagem do volume das células vermelhas no sangue, valores normais para homens estão em média em 45% (39-50%). Os níveis de hematócritos dependem da produção de eritropoietina pelos rins, a qual é regulada pela tensão arterial de oxigênio, assim, uma queda da tensão de oxigênio leva a um aumento na produção de eritropoietina. Essa resposta fisiológica é atenuada quando a viscosidade plasmática é maior que o normal, indicando que um mecanismo de controle de *feedback* existe quando aumenta a viscosidade do sangue e há prejuízo na capacidade de transporte de oxigênio (REINHART, 2016).

Com o aumento do hematócrito, no entanto, aumenta exponencialmente a viscosidade do sangue e, consequentemente, a resistência do fluxo. A habilidade do sistema circulatório de entregar oxigênio aos tecidos aumenta com o aumento do hematócrito até o ponto em que a resistência do fluxo prepondera e a entrega de oxigênio se reduz. (STARK; SCHUSTER, 2012).

Dessa forma, não é surpresa que o sucesso dos atletas de nível olímpico tem como uma das características altos valores de VO_2 máximo. Espera-se, em um atleta de alta performance, que além de um hematócrito em nível próximo ao nível considerado ótimo, a massa total de hemoglobina seja extraordinariamente alta, sendo a hemoglobina um dos maiores determinantes da capacidade de transporte de oxigênio, pode-se assumir que esta é intimamente relacionada com a performance máxima do atleta. Assim, não é surpresa que atletas de sucesso em nível olímpico têm como uma das características altos valores de VO_2 máximo (TREFF et al., 2014).

A significância biológica do transporte de oxigênio pela hemoglobina é bem ilustrada pela anemia, na qual o decréscimo de hemoglobina também reduz a *performance* frente ao exercício, apesar do compensatório aumento do débito cardíaco, assim como da melhora da *performance* aeróbica devido ao aumento de hemoglobina total (MAIRBAURL, 2013).

Tradicionalmente, a alta prevalência de anemia e de deficiência de ferro em atletas é entendida como relacionada a uma dieta inadequada de ingestão de ferro, aumento na perda de ferro ou a combinação dos dois fatores. Atletas de *endurance* têm altas taxas de *turnover* de ferro secundárias a perdas no suor, sangramento gastrointestinal, hematúria e hemólise. O *status* de ferro é resultado do balanço entre a taxa de eritropoiese e a quantidade de estoque de ferro. A hepcidina, um peptídeo hormonal descoberto recentemente, pode ter um significativo papel na regulação do ferro, na qual a inflamação crônica causa *up-regulation* dos níveis de hepcidina, conduzindo à redução da disponibilidade de ferro e redução na absorção intestinal (PARKS; HETZEL; BROOKS, 2017)

Sandström et al., 2017, reportaram em seu estudo, uma mais alta concentração de hepcidina em jovens atletas quando comparados com não atletas, de forma não aguda, interferindo na absorção de ferro e, portanto, no metabolismo do ferro, formação de hemoglobina e transporte de oxigênio (SANDSTROM et al., 2017)

Apesar da disponibilidade de muitos indicadores do *status* do ferro, alguns parâmetros como ferritina, capacidade total de ligação de ferro e hepcidina podem sofrer mudanças como resposta de fase aguda do exercício, o qual torna difícil a avaliação do *status* do ferro (MALCZEWSKA-LENCZOWSKA et al., 2017).

A eritropoietina é uma glicoproteína de 30,4 kDA encontrada na circulação e pode direta ou indiretamente influenciar na musculatura esquelética e celular satélites. A eritropoietina é secretada pelos rins e é o fator predominante de regulação das células vermelhas do sangue devido à estimulação da proliferação e diferenciação das células progenitoras eritróides, principalmente de maneira dependente da hipóxia. A eritropoietina também pode aumentar a captação máxima de oxigênio (VO_2 máx) e a capacidade de *endurance* aumentando as células vermelhas do sangue (HOEDT et al., 2016). O mecanismo envolvido na liberação aguda de eritropoietina após exercício de longa duração ainda não é conhecido.

3.6. Insuficiência renal aguda e exercícios de endurance

Além dos danos ao tecido muscular, outros potenciais efeitos deletérios da realização de exercício de longa duração ainda incluem desidratação, anormalidades eletrolíticas e rabdomiólise. Mais comumente, danos menos severos de órgãos podem ocorrer durante exercício extremo, o qual, se repetido ao longo do tempo, pode ter significância a longo prazo, incluindo lesão renal (HODGSON et al., 2017b). O grau dos danos aos quais os órgãos são submetidos não é completamente conhecido.

Contudo, sabe-se que severa desidratação pode levar à uremia pré-renal e esta pode ser precursor de lesão renal aguda (MCCULLOUGH et al., 2011). A falência pré-renal pode ser resultado de hipoperfusão renal transitória, sendo uma resposta funcional a um rim intacto estruturalmente (PATCHAN; PATCHAN; MULLER, 2012).

O conceito de lesão renal aguda, classifica a injúria renal com base em alterações nas medidas de creatinina sérica comparadas com os valores basais e/ou alterações na produção de urina (Tabela 1) (KHWAJA, 2012). Atualmente é claro que a injúria renal, definida como insuficiência renal aguda, coloca os pacientes em risco a longo prazo tanto em relação à morbidade como à mortalidade (LASSNIGG et al., 2008).

TABELA 1 - Classificação de insuficiência renal aguda

AKIN	RIFLE	KDIGO
I	Risco	I
> 150 a 200 % creatinina	> 1,5 creatinina Ou ↓ > 25% TFG	> 150 – 200 % creatinina
II	Injúria	II
> 200% a 300 % creatinina	> 2X creatinina ↓ 50 % TFG	> 200 – 300 % creatinina
III	Falência	III

> 300 % creatinina

> 3X creatinina

> 300 % creatinina

↓ > 75 % TFG

Perda

Falha renal aguda
persistente

Adaptado de (KHWAJA, 2012)

Rabdomiólise denota a injúria muscular devido à quebra (liberação) de células musculares esqueléticas. Clinicamente é caracterizado por dor local, fraqueza e inchaço muscular com extravasamento de conteúdo sarcoplasmático na circulação como: creatina quinase, mioglobina e aspartato aminotransferase (APELAND et al., 2017).

Os miócitos podem sofrer lesão de muitas formas diferentes, por exemplo, por trauma mecânico, hipóxia, drogas, toxinas, infecções e desidratação. A liberação de mioglobina derivada de mioglobina muscular circulante proveniente da injúria muscular é filtrada nos rins, transmitindo uma cor vermelha à urina e causando lesão renal aguda (DAVID, 2000).

Três mecanismos diferentes de toxicidade renal pela mioglobina são usualmente reportados como vasoconstrição renal, formação de trajetos intratubulares e a toxicidade direta da mioglobina para as células tubulares renais. A vasoconstrição renal é causada pela redução do fluxo sanguíneo renal, devido ao extravasamento excessivo de fluido extracelular das células musculares danificadas, e por ativação secundária do sistema renina-angiotensina-aldosterona (PETEJOVA; MARTINEK, 2014).

FIGURA 1 – Adaptado de (PETEJOVA; MARTINEK, 2014).

O primeiro estudo que documentou alterações renais foi realizado em 1941, quando foram descritas mioglobinúria, hematúria e albuminúria em maratonistas, já o primeiro relato de caso de insuficiência renal aguda complicada na década de 1960 (PETEJOVA; MARTINEK, 2014).

Estudos avaliaram mudanças na função renal em atletas, incluindo corredores de longa distância, e encontraram aumentos transitórios de creatinina sérica, cistatina C e ureia, indicando disfunção renal após a realização de uma maratona, e retornando aos valores basais em duas semanas de *follow-up* (HEWING et al., 2015).

Contudo, o exercício de longa duração, pode reduzir a taxa de filtração glomerular em até 50%, por meio do aumento na liberação de catecolaminas e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (MCALLISTER, 1998). Sendo assim, nesse cenário esportivo, é amplamente reconhecido que a desidratação severa pode causar azotemia pré-renal e esta pode ser precursora de lesão renal aguda em uma variedade de cenários (MCCULLOUGH et al., 2011). Na área clínica, existem numerosas causas potenciais específicas para a injúria renal aguda, mas um número de fatores isolados ou em combinação pode exacerbar essa condição. Dentre esses fatores podemos citar: inadequada ingestão hídrica, excessivas perdas, rabdomiólise e uso de medicamentos como anti-inflamatórios não esteroides (HODGSON et al., 2017b; SEEDAT et al., 1989).

De acordo com o levantamento de Hodgson e colaboradores, em 17 estudos avaliados, nos quais foram realizadas medidas de creatinina, após maratonas e ultramaratonas, houve um aumento médio de 29 $\mu\text{mol/L}$, o que é classificado como estágio I de injúria renal aguda. Em todos os estudos, houve retorno aos padrões basais 48 horas após a prova. Já estudos envolvendo meia maratona reportaram menores aumentos nos níveis de creatinina, com recuperação da taxa de filtração glomerular em 6 horas em um dos estudos (HODGSON et al., 2017b).

Novos biomarcadores sanguíneos e na urina podem detectar injúria renal aguda antes do aumento da creatinina sérica, incluindo *neutrophil gelatinase-associated* (NGAL), *kidney injury molecule-1* (KIM-1) e cistatina c, secretados pelas células tubulares renais quando ocorre injúria (MCCULLOUGH et al., 2011).

NGAL é uma proteína de fase aguda largamente produzida pelos túbulos renais, sendo também regulada em outras condições patológicas. A cistatina c é um biomarcador efetivo de filtração glomerular, correlacionado diretamente com a taxa de filtração glomerular e independente da massa muscular. Estudos prévios mostram aumento desses biomarcadores de injúria renal em corredores após maratona, em um maior número e magnitude do que o aumento de creatinina, demonstrando liberação precoce

desses marcadores, devido à injúria renal após exercício (DHARNIDHARKA; KWON; STEVENS, 2002; LIPPI; SANCHIS-GOMAR; et al., 2012). Adicionalmente, dados recentes mostram que a presença desses biomarcadores no contexto de injúria renal aguda prediz um pior prognóstico em doentes em estado crítico e possivelmente podem ser capazes de identificar o grupo de atletas que requer um acompanhamento mais próximo após exercícios de longa duração.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostra

Oitenta e um indivíduos do sexo masculino, corredores de rua, saudáveis, livres de doença cardiovascular, metabólica, hematológica ou neuromuscular pré-existente e tratamento farmacológico, com idades entre 18 e 60 anos, no mínimo um ano de treinamento de corrida, e uma meia maratona prévia no último ano, em fase de treinamento para participação na XXI Maratona Internacional de São Paulo, foram convidados a participar voluntariamente deste estudo. Foram excluídos corredores em uso de fármacos para tratamento e controle de doenças crônicas, assim como indivíduos fumantes. Após explicação aos indivíduos de todas as fases do estudo e da leitura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO I), os participantes assinaram o termo que foi submetido junto com os procedimentos adotados no presente estudo aos comitês de ética do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), Escola de Educação Física e Esporte da USP (EEFE-USP), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Universidade Nove de Julho (UNINOVE) e Universidade Cruzeiro do Sul (UNICSUL).

4.2 Desenho experimental

Todos os sujeitos foram submetidos a procedimentos e avaliações em oito momentos, com duração de seis semanas. No primeiro momento, que

ocorreu nas quatro semanas que antecederam a Maratona Internacional de São Paulo de 2015, foram realizados anamnese e exame físico, que foram empregados na caracterização da amostra assim como na exclusão de sujeitos com doenças preexistentes. Também foram realizados nesse momento eletrocardiograma de 12 derivações com análise de variabilidade da frequência cardíaca, bem como prova de função pulmonar e um teste cardiopulmonar de exercício máximo. No segundo momento, 24 horas antes da maratona, foram realizadas avaliação da composição corporal por bioimpedânciometria, avaliação dos sinais vitais, prova de função pulmonar, avaliação do óxido nítrico no ar exalado (NOEX), coleta de escarro induzido, coleta de sangue e urina, jato médio. No terceiro momento, imediatamente antes da maratona, os atletas foram submetidos a medida de peso, frequência cardíaca (FC), saturação e pressão arterial (PA). No quarto momento, imediatamente após a maratona, os atletas foram submetidos a medida de peso, FC, PA, coleta de sangue, urina, escarro induzido, avaliação do óxido nítrico no ar exalado e prova de função pulmonar em uma tenda equipada, localizada imediatamente após a linha de chegada da maratona (100m após a linha de chegada). No quinto e sexto momentos (24 e 72 h após a maratona), os atletas foram submetidos a avaliação dos sinais vitais, coleta de sangue e urina, avaliação do óxido nítrico no ar exalado e prova de função pulmonar. No sétimo momento, entre três e quinze dias após a maratona, foram realizados novamente eletrocardiograma de 12 derivações com análise da variabilidade da frequência cardíaca, prova de função pulmonar e teste cardiopulmonar de exercício. No oitavo e último momento (15 dias após a maratona), foram realizadas avaliação dos sinais vitais, coleta de sangue e urina, avaliação do óxido nítrico no ar exalado e prova de função pulmonar.

4.3 Testes e Medidas

4.3.1 Anamnese e exame físico

Na anamnese, com 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 utilizada 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). Todos os corredores incluídos neste estudo foram submetidos a avaliação clínica, com exame físico completo no início do estudo (primeiro momento).

4.3.2 Dados de prova

Os tempos de conclusão de maratona dos corredores do estudo foram obtidos da base de dados eletrônica (www.yescom.com.br) a qual contém o tempo bruto e tempo líquido de conclusão da maratona, número de peito, faixa etária, colocação geral e da faixa etária. O tempo individual de conclusão da maratona registrado no evento foi automaticamente mensurado usando um sistema de chip individual de identificação por radio frequência.

4.3.3 Eletrocardiograma de 12 derivações e Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

Para realização do eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações de repouso, foram obedecidas as regras de preparo do paciente com tricotomia no local da colocação dos eletrodos, limpeza da pele com álcool 70% e esscarificação com lixa d'água nº 400. A colocação dos eletrodos foi realizada de acordo com a modificação proposta por Mason-Likar para monitorização com 12 derivações (FIGURA 2).

FIGURA 2 – Posicionamento dos eletrodos do eletrocardiograma de 12 derivações, de acordo com Mason-Likar (Welinder et al., 2004)

Após a colocação dos eletrodos e cabos do eletrocardiograma, o indivíduo foi conduzido a uma maca e foi instruído a não conversar, não se mexer excessivamente e permanecer acordado. O registro foi realizado com o equipamento de eletrocardiograma da marca *TEB®* (Tecnologia Eletrônica Brasileira) (São Paulo, Brasil), modelo ECGPC a uma frequência amostral de 800Hz com resolução temporal de um ms. O eletrocardiograma foi gravado durante 15 minutos de repouso, no primeiro e sétimo momentos do estudo.

Posteriormente a realização do protocolo, o registro obtido foi armazenado em um computador dentro do software ECGPC da mesma marca do equipamento e posteriormente analisado, com o sistema de análise de variabilidade da frequência cardíaca do mesmo software. As gravações foram inicialmente submetidas a um filtro automático do software que detecta artefatos e batimentos ectópicos, os quais, após inspeção visual nos registros, foram excluídos pelo analisador.

A análise da VFC foi realizada nos domínios do tempo e da frequência minuto a minuto. No domínio do tempo foram analisadas as seguintes variáveis: SDNN (desvio padrão dos intervalos R-R normais), NN50 (intervalos R-R adjacentes maiores que 50 ms), pNN50 (porcentagem dos intervalos R-R adjacentes maiores que 50 ms), rMSSD (raiz quadrada da média da soma do quadrado das diferenças da variabilidade de intervalos R-R normais adjacentes) e índice triangular. No domínio da frequência foram

analisadas as seguintes variáveis: VLF (componente de muito baixa frequência da FC), LF (componente de baixa frequência da FC), HF (componente de alta frequência da FC) e a razão LF/HF (relação baixa frequência / alta frequência).

4.3.4 Teste cardiopulmonar de exercício

Os testes cardiopulmonares de exercício (TCP) foram realizados no período noturno duas horas após leve lanche, no primeiro momento do estudo, durante as quatro semanas que antecederam a maratona. 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 ou tomar café 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). O controle dos dados de temperatura e pressão barométrica da sala no momento dos exames foram realizados com um equipamento denominado Ambistik da marca *Geratherm*® (Bad Kissingen, Alemanha).

O teste cardiopulmonar, teste incremental até o limite de tolerância, foi realizado em esteira rolante da marca *TEB*® (São Paulo, Brasil) modelo APEX 200 acoplada a analisador de gases modelo Ergostik, da marca *Geratherm*® (Bad Kissingen, Alemanha), 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 por meio 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. Foi realizada calibração do analisador de gases usando mistura de gases padronizada (oxigênio, dióxido de carbono e nitrogênio) antes de cada teste (16,01% de O₂, 5% de CO₂ e balanço de nitrogênio), de acordo com a normatização de técnicas e equipamentos para realização de exames em ergometria e ergoespirometria. A calibragem do tempo de atraso para a análise da amostra de ar expirada foi realizada de acordo com as especificações do fabricante. Esse tempo de atraso é de aproximadamente 500ms e automaticamente considerado nos cálculos das trocas gasosas. A calibração do fluxo de ar da turbina foi realizada com uma seringa graduada de três litros (*Geratherm*®, Alemanha).

Antes do início do teste os atletas permaneceram dois minutos em repouso, em pé, com registro dos dados metabólicos durante o segundo minuto. Após período de repouso e registros eletrocardiográficos iniciais, 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. A fase de recuperação adotada foi passiva com duração de seis minutos após o término do esforço. 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 pico 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, atingimento da frequência cardíaca máxima predita pela idade (220-idade) ou razão de trocas respiratórias maior que 1,10. A velocidade do VO₂ pico foi estabelecida como a velocidade máxima em que o VO₂ pico foi alcançado. Os limiares foram estabelecidos pelo método V-Slope e conferidos visualmente mediante os dois pontos de inflexão da curva de ventilação. Foram utilizados os valores de VE/VCO₂ slope e OUES calculados pelo software. Os testes foram realizados no primeiro e sétimo momentos do estudo.

4.3.5 Registro de arritmias

Durante o teste cardiopulmonar, no primeiro e sétimo momentos do estudo, foi realizado o registro eletrocardiográfico contínuo desde o repouso, até o sexto minuto de recuperação. Após os exames, um avaliador experiente realizou a revisão do traçado eletrocardiográfico de todo o exame e foi determinado a ocorrência de arritmias cardíacas, o tipo de arritmias, supraventricular ou ventricular, monomórficas, polimórficas, isoladas, aos pares, bigeminadas ou presença de taquicardia.

4.3.6 Sinais Vitais

Foram aferidos peso, frequência cardíaca, saturação e pressão arterial nos momentos pré-maratona e imediatamente após a maratona. A frequência cardíaca e saturação foram aferidas por meio de oxímetro de pulso da marca Geratherm® (Alemanha). 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, e o peso foi aferido em balança da Geratherm® (Alemanha).

4.3.7 Avaliação da composição corporal por bioimpedânciometria

A bioimpedância elétrica da marca *BIODYNAMICS CORPORATION®* (Estados Unidos da America) modelo Biodynamics 310e foi executada do lado direito do corpo, com o indivíduo em decúbito dorsal, com membros afastados, em uma superfície não-condutora. Foram utilizados quatro eletrodos, sendo dois 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.

4.3.8 Prova de função pulmonar

Inicialmente, em repouso, foi realizada a manobra de curva fluxo-volume da espirometria, no equipamento modelo Spyrostik, da marca *Geratherm*® (Bad Kissingen, Alemanha). A manobra iniciou com uma inspiração forçada, seguida de uma expiração forçada, com força máxima no primeiro segundo, mantendo-se a expiração por pelo menos seis segundos. As manobras foram repetidas três vezes de forma satisfatória, e o valor utilizado foi o melhor dos três obtidos. 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). A espirometria foi realizada nos seguintes momentos: primeiro, segundo, quarto, quinto, sexto, sétimo e oitavo.

4.3.9 Análise de óxido nítrico no ar exalado

No segundo, quarto, quinto, sexto e sétimo momentos do estudo, foi realizada a medida do óxido nítrico no ar exalado utilizando um aparato (canhão) com uma válvula de fluxo e um bocal acoplados, além de um saco/balão de Mylar de 1,5 litro. Solicitou-se ao voluntário que soprasse a um fluxo controlado de 12 litros por minuto (visualizando a válvula de fluxo) por um período de oito segundos. Após esse período, retirou-se o saco/balão de Mylar do canhão e fechou-se rapidamente. O balão foi esvaziado conectado ao analisador de óxido nítrico (NO Analyzer, GE, Sievers), o qual utiliza a técnica de quimioluminescência para a medida dos níveis de óxido nítrico exalado. Para calibração do equipamento utilizou-se um cilindro de óxido nítrico com concentração conhecida. Os resultados foram expressos em partes de óxido nítrico por bilhão.

4.3.10 Análise da celularidade no escarro induzido

As análises do escarro induzido foram realizadas pelo Laboratório de Imunologia Pulmonar e do Exercício.

O escarro foi induzido e processado pelo método descrito por Pavord et al.1997. O procedimento foi iniciado por meio da inalação de solução salina em concentrações crescentes de 3%, 4% e 5%, cada uma dessas inalada por 7 min, sucessivamente até a última concentração ou até uma queda de VEF₁ 20% em relação ao valor basal, após a inalação foi dado um intervalo de 10 minutos. Para a nebulização da solução salina, foi utilizado um nebulizador ultrassônico - Pulmosonic Star Bivolt - Soniclear. Após cada período de inalação, o VEF₁ foi medido para garantir a segurança do teste, sendo que a concentração da solução salina não foi aumentada caso ocorresse uma queda do VEF₁ >10% em relação ao valor basal ou se ocorressem sintomas. Foi solicitado ao paciente tossir e cuspir após 5, 10, 15 e 20 minutos de indução ou sempre que tiver vontade de fazê-lo, sendo que o volume de escarro para as análises foi o volume ao final da indução.

Após a coleta, o escarro foi processado dentro de no máximo 1 hora. O escarro foi centrifugado a 1000 giros durante sete minutos, a 4° C para separar o sobrenadante das frações celulares, as quais foram divididas em alíquotas de 2,0 ml e congeladas a -10°C. O botão celular foi ressuspensionado em 1 ml de PBS+DTT e uma alíquota foi utilizada para a contagem do número total de células na Câmara de Neubauer (hematocitômetro) e também para a confecção da lâmina de cytopspin, coradas com Diff Quick (Sigma-Aldrich, São Paulo, Brasil) para a contagem diferencial. A contagem diferencial foi realizada segundo os critérios morfológicos, e foram contadas 300 células por lâmina.

4.3.11 Análise das citocinas inflamatórias no escarro induzido

Os níveis das citocinas inflamatórias Interleucina (IL)1- α , IL-6, IL-10, IL-12p40, IL-17, IL-23, IL-33 e TSLP foram determinadas no sobrenadante do escarro induzido através do método ELISA (“enzyme linked immuno sorbent assay”) utilizando o kit DuoSet da R&D System (Minneapolis, USA). Os orifícios das placas foram cobertos com anticorpo e incubados “overnight” à 4°C. Posteriormente, os orifícios foram lavados três vezes com tampão de lavagem (0,05% de Tween 20 em PBS, pH de 7,4) e bloqueados com diluente de ensaio (1% de albumina em PBS, pH de 7,4). Posteriormente, acrescentou-se o padrão e amostra, seguindo de incubação por 2 horas a temperatura ambiente. Os orifícios foram lavados e cobertos com solução de detecção. As placas foram incubadas, lavadas e para a detecção foram acrescentados a entre de solução de substrato (mistura de H₂O₂ e tetramethylbenzidine) e incubados durante 20 minutos em ambiente escuro a temperatura ambiente. A reação foi interrompida com de “*stop buffer*” (2N H₂SO₄). Posteriormente, a leitura foi realizada a 450 nm e 550 nm (para correção do comprimento de onda) utilizando o espectrofotômetro Spectra MAX plus (Molecular Devices).

4.3.12 Análises laboratoriais

Foram realizadas coletas de sangue 24 horas antes, imediatamente após, 24, 72 horas e 15 dias após a maratona. As coletas de sangue 24 horas antes, 24, 72 horas e 15 dias 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 material descartável. Após assepsia local com álcool foram realizadas coletas de sangue na veia antecubital do antebraço com escalpe 21 ou 23 e canhão para encaixe dos tubos e preservação das veias dos pacientes.

4.3.12.1 Análises bioquímicas

No laboratório AFIP do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, foram realizados os seguintes exames: hemograma, ureia, creatinina, sódio, potássio, magnésio, cálcio, bilirrubinas total, direta e indireta, TGO, TGP, GGT, DHL, creatino-fosfoquinase (CPK), CKMB massa, ferro, ferritina, transferrina, saturação de transferrina, PCR, troponina cardíaca I, eritropoietina, pro NT-BNP e mioglobina. As dosagens foram realizadas segundo descrito abaixo:

1. Hemograma: realizado em sangue total colhido em tubo contendo EDTA, por método citoquímico/isovolumétrico.
2. 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.
3. 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.
4. Sódio: realizada em amostra de soro, por método de potenciometria eletrodo íon-específico. Com valores de referência de 137 a 145 mmol/L.
5. Potássio: realizada em amostra de soro, por método de potenciometria eletrodo íon-específico. Com valores de referência de 3,5 a 5,1 mmol/L.
6. Magnésio: realizada em amostra de soro, por método colorimétrico de ponto final – QS. Com valores de referência de 1,6 a 2,6 mg/dL.
7. Cálcio: realizada em amostra de soro, por método colorimétrico de ponto final – QS. Com valores de referência de 8,4 a 11 mg/dL.
8. 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.
9. Dosagem sérica de TGO/AST (Transaminase Glutâmico Oxalacética): 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Dosagem sérica de Creatino Fosfoquinase (CPK): 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. Dosagem sérica de transferrina: realizada em amostra de soro colhida em tubo seco, com ativador de coágulo com gel, por método de imunoturbidimetria. Com valores de referência de 170 a 340 mg/dL.

18. 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-cinetico de ponto fixo – QS. Com valores de referência inferior a 1,0 mg/dL.

19. Dosagem sérica de Troponina I: 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.

20. Eritropoietina: realizada em amostra de soro por método de ensaio imunoquimioluminométrico (I.C.M.A). Com valores de referência de 4,3 a 29 mUI/mL.

21. 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.

22. 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.

Em relação às análises na urina, jato médio, foi realizado o exame de urina tipo 1 com fitas reagentes por método manual e automação-citometria de fluxo.

4.3.12.2 Análises de citocinas inflamatórias

Após coleta e preparo da amostra, os níveis das citocinas inflamatórias IL1-ra, IL-6, IL-10, IL-12p40, IL-17, IL-23, IL-33 e TSLP foram determinadas no soro através do método ELISA (“enzyme linked immuno sorbent assay”) utilizando o kit DuoSet da R&D System (Minneapolis, USA). A metodologia utilizada para tais análises seguiu o mesmo padrão e procedimentos utilizados para análise no escarro induzido (item 4.3.11).

4.4 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do *software* SPSS versão 26.0 (SPSS Inc., Chicago IL, 2013), macros desenvolvidas no *Microsoft Excel* 2011 e *software* Prisma. A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov*, o qual rejeitou a normalidade para a maior parte das variáveis.

As medidas das variáveis sanguíneas, da prova de função pulmonar, do teste cardiopulmonar, variabilidade da frequência cardíaca, óxido nítrico no ar exalado, celularidade no escarro induzido, avaliação física e anamnese de treinamento dos 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, o NO exalado, prova de função pulmonar, sinais vitais, análises de urina e escarro induzido, foram avaliadas nos maratonistas em cinco momentos (tempos) consecutivos: antes da maratona, imediatamente após, 24, 72 horas e 15 dias 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, variabilidade da frequência cardíaca e eletrocardiograma foram avaliadas em dois momentos, sendo aplicado o teste de Wilcoxon (SIEGEL, 1956).

Por fim, 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 os maiores (ou os menores) valores das variáveis dos testes cardiopulmonares. Essas 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.

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 foi menor que 5%.

5 RESULTADOS

Participaram do presente estudo, 81 indivíduos do sexo masculino, maratonistas, saudáveis, sem doenças crônicas pré existentes e níveis pressóricos dentro dos limites da normalidade, que participaram da XXI Maratona Internacional de São Paulo. A idade, os dados antropométricos e dados relacionados ao treinamento, estão presentes na tabela 2.

TABELA 2 – Dados antropométricos e características de treinamento dos corredores (n=81).

	Media $\pm$ DP	Mediana (Percentil 25; Percentil 75)
Idade (anos)	38,96 $\pm$ 8,66	40 (32; 44)
Altura (m)	1,74 $\pm$ 0,06	1,74 (1,68; 1,78)
Peso (kg)	74,41 $\pm$ 9,87	73,5 (67,95; 80,30)
IMC (kg/m ²)	24,64 $\pm$ 2,55	24,25 (22,83; 26,34)
% de gordura (%)	19,81 $\pm$ 4,95	19,9 (16,75; 23,1)
PAS (mmHg)	130,3 $\pm$ 11,8	130 (120; 140)
PAD (mmHg)	79,4 $\pm$ 8,3	80 (70; 85)
FC repouso (bpm)	63,63 $\pm$ 10,58	62 (55,5; 70)
Quantidade de treinos semanais	4,38 $\pm$ 1,27	4 (3; 5)
Volume semanal de treino (km)	56,51 $\pm$ 19,88	60 (40; 65)

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

Os sinais vitais pré e pós maratona estão expressos na tabela 3. A média de tempo gasto para completar a maratona foi de $258,79 \pm 41,06$ minutos. O peso corpóreo apresentou um decréscimo significativo de $74,52 \pm 9,89$ para $72,64 \pm 9,38$ kg, demonstrando que houve um grau de desidratação ao longo da maratona. Em relação a pressão arterial sistólica, diastólica e saturação, também houve redução significativa após a prova em relação a imediatamente antes da prova, conforme demonstrado na tabela 3.

TABELA 3 – Sinais vitais após a maratona (n=81).

	Media $\pm$ DP	Mediana (Percentil 25; Percentil 75)
Peso pré (kg)	$74,52 \pm 9,89$	73,55 (67,5; 81,07)
Peso pós (kg)	$72,64^* \pm 9,38$	71,7 (67,5; 81,07)
Saturação pré (%)	$98,02 \pm 0,65$	98 (98; 98)
Saturação pós (%)	$96,95 \pm 0,99$	97 (96; 98)
PAS pré (mmHg)	$123,31 \pm 12,93$	120 (110; 130)
PAS pós (mmHg)	$79,39^* \pm 8,88$	80 (70; 90)
PAD pré (mmHg)	$111,06 \pm 14,42$	110 (100; 120)
PAD pós (mmHg)	$73,38^* \pm 10,46$	70 (70; 80)

Os valores são expressos em médias $\pm$ desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). PAS repouso = pressão arterial sistólica de repouso; PAD repouso = pressão arterial diastólica de repouso. (*p<0,05)

Na tabela 4 mostramos os valores dos eletrólitos ao longo dos 5 momentos do estudo (pré, imediatamente, 24h, 72h e 15 dias após a maratona). Podemos notar que o sódio apresentou um aumento imediatamente, 24 e 72 horas horas após, mantendo níveis acima dos valores basais até 15 dias após a maratona, o magnésio mostrou comportamento diferente apresentando queda imediatamente após, sem capacidade total de retorno aos valores basais até 15 dias após a maratona.

Por outro lado, o potássio, só um aumento significativo 15 dias após a maratona, e o cálcio aumentou imediatamente após, seguido de queda que permaneceu até 15 dias após a maratona.

TABELA 4 – Comportamento dos eletrólitos ao longo dos cinco momentos estudados (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona	24h após maratona	72h após maratona	15 dia após maratona
Sódio (mmol/L)	138,97 ± 1,49 139 (138; 140)	139,78 ± 2,1 140* (139; 141)	140,04 ± 1,61 140* (139; 141)	141,32 ± 1,31 141* ^{§¶} (140; 142)	141,34 ± 1,61 141* ^{§¶} (140; 142)
Potássio (mmol/L)	4,45 ± 0,28 4,4 (4,3; 4,6)	4,37 ± 0,43 4,3 (4,1; 4,6)	4,45 ± 0,27 4,4 (4,2; 4,6)	4,74 ± 0,59 4,6 [¶] (4,3; 4,7)	4,74 ± 0,59 4,6* ^{§¶} (4,32; 4,9)
Magnésio (mg/dL)	2,2 ± 0,13 2,2 (2,1; 2,3)	1,78 ± 0,18 1,8* (1,7; 1,9)	2,1 ± 0,15 2,1* [§] (2,0; 2,2)	2,18 ± 0,14 2,2 ^{§¶} (2,1; 2,3)	2,16 ± 0,14 2,2* ^{§¶} (2,1; 2,3)
Cálcio (mg/dL)	9,62 ± 0,36 9,65 (9,4; 9,87)	9,86 ± 0,51 9,8* (9,5; 10,2)	9,52 ± 0,36 9,5* [§] (9,3; 9,7)	9,42 ± 0,36 9,4* ^{§¶} (9,2; 9,7)	9,34 ± 0,90 9,4* ^{§¶} (9,2; 9,7)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré, § p<0,05 em relação ao pós, ¶ p<0,05 em relação 24 horas após e ^Φ p<0,05 em relação ao 72 horas.

Ao analisarmos, na tabela 5, o comportamento da função renal destes maratonistas, nos 5 momentos estudados, notamos que há um aumento imediato da ureia e creatinina, com redução 24 horas após, chegando a

valores menores que os basais 72 horas e 15 dias após a maratona (Figura 3).

TABELA 5 – Comportamento da função renal ao longo dos cinco momentos do estudo (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona	24h após maratona	72h após maratona	15 dia após maratona
Ureia (mmol/L)	138,97 ± 1,49 139 (138; 140)	139,78 ± 2,1 140* (139; 141)	140,04 ± 1,61 140* (139; 141)	141,32 ± 1,31 141* ^{§¶} (140; 142)	141,34 ± 1,61 141 ^{§¶} (140; 142)
Creatinina (mmol/L)	0,99 ± 0,13 1,0 (0,9; 1,1)	1,43 ± 0,33 1,4* (1,2; 1,6)	1,02 ± 0,15 1,0 [§] (0,9; 1,1)	0,94 ± 0,13 0,9* ^{§¶} (0,9; 1,0)	0,94 ± 0,13 0,9* ^{§¶} (0,9; 1,0)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré, [§] p<0,05 em relação ao pós, [¶] p<0,05 em relação 24 horas após e ^Φ p<0,05 em relação ao 72 horas.

FIGURA 3 – Comportamento dos marcadores de função renal, ureia e creatinina, ao longo dos cinco momentos do estudo. * $p < 0,05$ em relação ao pré, § $p < 0,05$ em relação ao pós, ¶ $p < 0,05$ em relação 24 horas após e Φ $p < 0,05$ em relação ao 72 horas.

As variáveis consideradas como marcadores de hemólise, foram avaliadas antes, imediatamente após, 24h, 72h e 15 dias após a maratona e são mostradas na figura 4 e Tabela 6.

FIGURA 4 – Comportamentos dos marcadores de hemólise intravascular, nos cinco momentos do estudo. * $p < 0,05$ em relação ao pré, § $p < 0,05$ em relação ao pós, ¶ $p < 0,05$ em relação 24 horas após e ⊕ $p < 0,05$ em relação ao 72 horas.

TABELA 6 - Marcadores de hemólise ao longo dos 5 momentos do estudo

	Pré Maratona	Pós Maratona	24h após maratona	72h após maratona	15 dia após maratona
Ferritina (ng/mL)	128,87 ± 85,28 118,3 (61; 174)	161,66 ± 116,45 131,7* (79; 202)	149,34 ± 90,72 134* (81; 194)	130,63 ± 77,8 109,9* ^{§¶} (69; 179)	123,45 ± 83,04 107,4* ^{§¶Φ} (59; 166)
Sat. De transfer rina (%)	44,7±16,19 44,4 (34; 53)	43,7±14,4 42,4 (35; 52)	55,07±18,08 55,7* [§] (41; 66)	38,57±13,73 37,4* ^{§¶} (27; 48)	39,11±13,6 4 35,3* ^{§¶} (31; 45)
Eritropo ietina (mUI/m L)	9,98±3,57 9,4 (7; 12)	10,76±4,8 8 9,6 (8; 13)	12,46±10,22 10,6 [§] (7; 15)	13,27±7,01 12* [§] (9; 15)	11,45±6,40 11* ^Φ (9; 13)
Ferro (ug/dL)	111,76 ± 40,93 110 (83; 130)	119,39 ± 41,32 115 (93; 147)	134,29 ± 41,81 134* [§] (105; 160)	91,01 ± 31,93 91* ^{§¶} (65; 111)	96,80 ± 33,69 87,5* ^{§¶} (72; 119)
Bilirrubina total (mg/dL)	0,89±0,43 0,8 (0,6; 1)	1,05±0,46 0,9* (0,8; 1)	1,09±0,43 1* [§] (0,8; 1,2)	0,76±0,30 0,7* ^{§¶} (0,6; 0,8)	0,82±0,33 0,8 ^{§¶} (0,6; 1)
Bilirrubina direta (mg/dL)	0,33±0,09 0,3 (0,3; 0,4)	0,39±0,12 0,4* (0,3; 0,4)	0,33±0,07 0,3 [§] (0,3; 0,3)	0,31±0,08 0,3* ^{§¶} (0,3; 0,3)	0,35±0,07 0,3 ^{§Φ} (0,3; 0,4)
Bilirrubina indireta (mg/dL)	0,55±0,42 0,4 (0,3; 0,7)	0,66±0,40 0,6* (0,4; 0,7)	0,77±0,41 0,7* [§] (0,5; 0,9)	0,45±0,29 0,4* ^{§¶} (0,3; 0,5)	0,48±0,31 0,4* ^{§¶} (0,3; 0,6)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré, [§] p<0,05 em relação ao pós, [¶] p<0,05 em relação 24 horas após e ^Φ p<0,05 em relação ao 72 horas.

Na tabela 7, estão apresentadas as variáveis bioquímicas envolvidas no metabolismo de transporte de oxigênio, nos cinco momentos estudados, com destaque para as variáveis em que 15 dias após ainda não retornam aos valores basais (Figura 5).

FIGURA 5 – Comportamento das variáveis do hemograma, que permaneceram alteradas 15 dias após a maratona. * p<0,05 em relação ao pré, § p<0,05 em relação ao pós, ¶ p<0,05 em relação 24 horas após e Φ p<0,05 em relação ao 72 horas.

TABELA 7 – Comportamento das variáveis bioquímicas envolvidas no metabolismo de transporte de oxigênio (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona	24h após maratona	72h após maratona	15 dia após maratona
Eritrócitos (10 ⁶ /mm ³)	5,34±0,38 5,32 (5,1; 5,5)	5,23±0,40* 5,21* (4,9; 5,6)	5,02±0,43 4,94* [§] (4,7; 5,2)	4,97±0,41 4,91* [§] (4,7; 5,2)	5,08±0,4 5,06* ^{§¶Φ} (4,8; 5,3)
Hemoglobina (g/dL)	15,2±0,96 15 (14,6;15,8)	15,08±1,07 15,1 (14,4;15,8)	14,26±0,96 14,25* [§] (13,6;14,9)	14,26±0,88 14,35* [§] (13,6;14,8)	14,99±0,90 15,20 ^{¶Φ} (14,3; 15,7)
Hematócrito (%)	46,88±2,68 47,1 (45,1;48,8)	45,92±3,04 45,9* (44,3;47,7)	44,05±2,84 44* [§] (42,0;45,5)	44,63±2,93 44,9* [§] (42,4;46,4)	44,73±2,55 45,1* ^{§¶} (43,0; 46,7)
VCM (fl)	88,08±4,79 88,7 (86; 90,6)	87,94±4,83 88,4 (85,4;90,8)	87,96±4,81 88,5 (85; 90,8)	90,02±5,47 90,7* ^{§¶} (87,5;93,5)	88,06±4,87 88,7 ^Φ (85,6; 90,9)
HCM (pg)	28,55±1,7 28,8 (27,9;29,7)	28,89±1,72 29,2* (28,2;29,7)	28,49±1,72 28,8 [§] (27,6;29,5)	28,78±1,78 29* ^{§¶} (28; 29,8)	29,55±1,85 29,9* ^{§¶Φ} (28,7; 30,8)
CHCM (g/dL)	32,41±0,7 32,3 (31,9; 33)	32,84±0,78 32,7* (32,3;33,3)	32,37±0,54 32,4 [§] (32; 32,7)	31,97±0,84 32,15* ^{§¶} (31,2;32,6)	33,53±0,71 33,5* ^{§¶Φ} (33; 34,1)
RDW (%)	12,47±0,68 12,3 (12; 12,8)	12,66±0,61 12,5* (12,3; 13)	12,72±0,62 12,6* [§] (12,3; 13)	12,77±0,57 12,7* [§] (12,5;13,1)	12,46±0,62 12,3 ^{§¶Φ} (12; 12,9)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré, [§] p<0,05 em relação ao pós, [¶] p<0,05 em relação 24 horas após e ^Φ p<0,05 em relação ao 72 horas.

Foi realizada a análise da urina tipo 1, a qual demonstrou alteração não somente na densidade e pH da urina como também hematúria, leucocitúria e cetonúria, imediatamente após (figura 6 e Tabela 8).

FIGURA 6 – Hematúria e leucocitúria após maratona. * $p < 0,05$ em relação ao pré, § $p < 0,05$ em relação ao pós, ¶ $p < 0,05$ em relação 24 horas após e Φ $p < 0,05$ em relação ao 72 horas.

TABELA 8 – Análise dos componentes da urina, ao longo dos 5 momentos estudados (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona	24h após maratona	72h após maratona	15 dia após maratona
Urina densidade	1015,25 ± 6,21 1015 (1010;1020)	1019,70 ± 5,32 1020* (1017;1020)	1012,40 ± 6,77 1010* [§] (1010;1015)	1013,16 ± 7,06 1010* [§] (1006;1020)	1015,39 ± 7,73 1015 ^{§¶} (1015;1020)
Urina ph	5,61 ± 0,69 5 (5; 6)	5,23 ± 0,47 5* (5; 5)	5,58 ± 0,64 6 [§] (5; 6)	5,89 ± 0,72 6* ^{§¶} (5; 6)	5,57 ± 0,68 5 ^{§Φ} (5; 6)
Urina proteína (mg/dL)	3,20 ± 13,18 0 (0; 0)	1,97 ± 11,98 0 (0; 0)	7,14 ± 16,05 0 (0; 0)	2,45 ± 8,15 0 (0; 0)	4,34 ± 10,62 0 (0; 0)
Urina cetona (mL)	0 ± 0 0 (0; 0)	0,11 ± 0,35 0* (0; 0)	0,01 ± 0,11 8 [§] (0; 0)	0 ± 0 0 [§] (0; 0)	0 ± 0 0 [§] (0; 0)
Urina leucócitos (mL)	4175,00 ± 12657,88 2000 (1000;2750)	7185,18 ± 16213,5 2000* (1000;5000)	2883,11 ± 7245,64 1000 [§] (1000;3000)	3842,10 ± 14659,74 1000 [§] (1000;2000)	2342,10 ± 2727,28 1125 [§] (1000;2187)
Urina hemácias (mL)	1225,00 ± 795,16 1000 (1000;1000)	51197,53 ± 138845,99 1000* (1000;48000)	4051,94 ± 13027,19 1000* [§] (1000;1000)	2789,47 ± 8470,05 1000* ^{§¶} (1000;1750)	2394,74 ± 8711,80 1000* ^{§¶} (1000;1000)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré, [§] p<0,05 em relação ao pós, [¶] p<0,05 em relação 24 horas após e ^Φ p<0,05 em relação ao 72 horas.

A tabela 9 mostra os valores dos marcadores de injúria miocárdica ao longo dos cinco momentos estudados (pré, imediatamente, 24h, 72h e 15 dias após a maratona). A figura 7 mostra graficamente o comportamento dos marcadores de injúria miocárdica de maior especificidade em relação a dano miocárdico, nos momentos estudados.

FIGURA 7 – Comportamento dos marcadores de injúria miocárdica de maior especificidade. * $p < 0,05$ em relação ao pré, § $p < 0,05$ em relação ao pós, ¶ $p < 0,05$ em relação 24 horas após e Ⓟ $p < 0,05$ em relação ao 72 horas.

TABELA 9 – Comportamento dos marcadores de injúria miocárdica (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona	24h após maratona	72h após maratona	15 dia após maratona
DHL (U/L)	480,49 ± 104,13 467 (420; 503)	955,16 ± 267,75 901* (786; 1053)	681,62 ± 174,30 638*§ (559; 760)	606,00 ± 147,87 571*§¶ (497; 660)	517,49 ± 139,20 493*§¶Φ (446; 565)
Mioglobina (ng/mL)	46,45 ± 50,84 37 (32; 45)	1047,76 ± 702,74 874* (559; 1415)	183,81 ±157,25 129*§ (90; 230)	68,97 ± 104,61 46*§¶ (35; 66)	71,46 ± 149,96 45*§¶ (33; 59)
CPK (U/L)	266,74 ± 735,23 148 (100; 241)	679,60 ± 1151,12 445* (362; 684)	2070,29 ± 2012,34 1341*§ (906; 2687)	915,45 ± 1670,23 445*¶ (243; 898)	461,99 ± 1985,68 171*§¶Φ (118; 267)
CPK MB Massa (U/L)	1,73 ± 1,79 1 (0,9; 2)	4,97 ± 3,69 4* (3; 6)	13,21 ± 13,68 8*§ (6; 15)	3,30 ± 2,41 3*§¶ (2; 4)	2,26 ± 1,50 2*§¶Φ (1; 3)
Troponina (ng/mL)	0,02 ± 0,01 0,02 (0,01; 0,04)	0,09 ± 0,18 0,05* (0,02; 0,08)	0,03 ± 0,05 0,02§ (0,01; 0,04)	0,02 ± 0,02 0,01*§¶ (0,01; 0,03)	0,02 ± 0,01 0,01*§¶ (0,01; 0,02)
Pró BNP (pg/mL)	38,35 ± 24,04 32 (25; 43)	115,96 ± 90,35 83* (52; 164)	89,58 ± 54,40 72*§ (51; 114)	47,78 ± 36,65 38*§¶ (30; 58)	40,67 ± 24,08 34*§¶ (26; 47)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré, § p<0,05 em relação ao pós, ¶ p<0,05 em relação 24 horas após e Φ p<0,05 em relação ao 72 horas

Para análise do processo inflamatório induzido pela maratona analisamos as variáveis do hemograma relacionadas ao sistema imunológico, conforme apresentado na tabela 10.

TABELA 10 – Marcadores inflamatórios ao longo dos 5 momentos do estudo (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona	24h após maratona	72h após maratona	15 dia após maratona
Leucócitos (Mil/mm ³)	6,04±1,26 5,9 (5,0; 6,8)	15,48±3,46 15,67* (13,0; 17,9)	7,21±1,65 6,97* [§] (6,1; 8,3)	5,52±1,07 5,53* ^{§¶} (4,6; 6,2)	58,89±460,55 6,19 ^{§¶Φ} (4,9; 7,1)
Neutrófilos (Mil/mm ³)	3,42±0,99 3,39 (2,68; 4,1)	13,39±3,37 13,34* (11,1; 15,5)	4,61±1,38 4,45* [§] (3,5; 5,4)	3,16±0,85 3,13* ^{§¶} (2,6; 3,7)	3,60±1,08 3,49 ^{§¶Φ} (2,8; 4,2)
Linfócitos totais (Mil/mm ³)	1,99±0,51 1,94 (1,7; 2,3)	1,35±0,46 1,34* (1; 1,6)	1,93±0,50 1,94 [§] (1,6; 2,3)	1,77±0,45 1,80* ^{§¶} (1,4; 2,1)	1,86±0,47 1,82* ^{§¶} (1,5; 2,2)
Monócitos (Mil/mm ³)	0,37±0,12 0,34 (0,3; 0,4)	0,69±0,38 0,66* (0,4; 0,8)	0,47±0,15 0,44* [§] (0,4; 0,5)	0,35±0,10 0,34 ^{§¶} (0,3; 0,4)	0,35±0,11 0,34 ^{§¶} (0,3; 0,4)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré, [§] p<0,05 em relação ao pós, [¶] p<0,05 em relação 24 horas após e ^Φ p<0,05 em relação ao 72 horas.

A análise das citocinas inflamatórias, antes e imediatamente após a maratona foi realizada no soro (Tabela 11) e no escarro (Tabela 12), com o

objetivo de comparar o comportamento inflamatório tecido específico (figura 8). Ainda em vista esta questão de processo inflamatório e resposta pulmonar à maratona, apresentamos na tabela 13 e 14, respectivamente, a resposta da celularidade no escarro induzido e do óxido nítrico no ar exalado.

TABELA 11 – Análise das citocinas inflamatórias no soro imediatamente após a maratona (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona
IL1 RA (pg/mL)	172,12 ± 71,29 163 (117; 222)	452,14 ± 198* 440 (267; 601)
IL6 (pg/mL)	63,74 ± 88,03 41(30; 41)	92,12 ± 57,16* 84 (49; 119)
IL10 (pg/mL)	44,69 ± 44,09 34 (26; 44)	117,64 ± 144,05* 99 (71; 127)
IL12 (pg/mL)	237,78 ± 58,02 223 (193; 272)	427,56± 201,12* 376 (292; 461)
IL17 (pg/mL)	156,31± 97,00 156 (89; 190)	142,15 ± 52,88 135 (113; 157)
IL23 (pg/mL)	2237,59 ± 1120,03 2113 (1687; 2408)	1608,60 ± 1199,42* 1243 (837; 1906)
IL33 (pg/mL)	317,09 ± 273,49 225 (178; 304)	1821,20 ± 9886,19* 505 (336; 781)
TSLP (pg/mL)	65,47 ± 40,43 53 (40; 81)	168,31 ± 103,10* 147 (84; 226)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré maratona.

TABELA 12 – Análise das citocinas inflamatórias no escarro induzido imediatamente após a maratona (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona
IL1 RA (pg/mL)	8987,24 ± 6913,12 12713 (646; 14950)	7119,71 ± 7394,06 1297 (1159; 15030)
IL6 (pg/mL)	460,76 ± 1311,80 77 (39; 137)	801,93 ± 3109,94 70 (48; 114)
IL10 (pg/mL)	40,21 ± 97,46 18 (12; 37)	15,20 ± 9,30* 14 (8; 19)
IL12 (pg/mL)	852,26 ± 1302,18 428 (302; 745)	277,47 ± 136,70* 257 (185; 348)
IL17 (pg/mL)	142,76 ± 74,25 131 (78; 194)	114,19 ± 50,21* 109 (82; 133)
IL23 (pg/mL)	1726,27 ± 1171,78 1490 (882; 2267)	1007,46 ± 218,79* 1015 (914; 1122)
IL33 (pg/mL)	147,83 ± 92,94 126 (114; 142)	342,65 ± 534,91* 236 (183; 339)
TSLP (pg/mL)	36,96 ± 94,68 23 (12; 40)	40,01 ± 130,22* 14 (11; 23)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré maratona.

FIGURA 8 – Comportamento das citocinas inflamatórias IL10 e IL 12p40 no escarro e no soro. * $p < 0,05$ em relação ao pré maratona.

TABELA 13 – Análise da celularidade no escarro induzido após maratona (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona
Células Totais (x10 ⁴ /mL)	125,54 ± 141,2 75 (25; 175)	251,7 ± 252,64* 175 (75; 312)
Neutrófilos (x10 ⁴ /mL)	0,5 ± 1,44 0 (0; 0,2)	16,09 ± 35,62* 1,9 (0; 16)
Macrófagos (x10 ⁴ /mL)	9,16 ± 21,53 0,75 (0; 4,7)	36,69 ± 79,48* 9,58 (3,3; 33,92)
Linfócitos (x10 ⁴ /mL)	6,19 ± 20,50 0 (0; 2)	18,25 ± 32,73* 4,3 (0,7; 21,4)
Células epiteliais (x10 ⁴ /mL)	102,71 ± 120,57 59,96 (24,8; 135,6)	176,31 ± 182,78* 104,8 (42,5; 219)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré maratona.

FIGURA 9 – Comportamento da celularidade no escarro induzido após maratona. * $p < 0,05$ em relação ao pré maratona.

TABELA 14 – Comportamento do óxido nítrico no ar exalado ao longos dos cinco momentos do estudo (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona	24h após maratona	72h após maratona	15 dia após maratona
NOe	35,30±24,3	29,58±16,1	11,13±10,8	12,60±10,8	39,62±23,32
x	28,35	24,35	8	10,55*§	32,4 §¶Φ
(ppb)	(19,8; 42,5)	(19,3; 35,9)	8,2*§ (3,6; 16,7)	10,55*§ (5,27; 16,9)	(24,2; 45,4)

NOex = óxido nítrico no ar exalado. Os valores são expressos em médias $\pm$ desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * $p < 0,05$ em relação ao pré, § $p < 0,05$ em relação ao pós, ¶ $p < 0,05$ em relação 24 horas após e Φ $p < 0,05$ em relação ao 72 horas.

FIGURA 10 – Análise do óxido nítrico no ar exalado ao longo dos 5 momentos do estudo. * $p < 0,05$ em relação ao pré, § $p < 0,05$ em relação ao pós, ¶ $p < 0,05$ em relação 24 horas após e Φ $p < 0,05$ em relação ao 72 horas.

Após análise das variáveis marcadoras de processo inflamatório sistêmico e pulmonar, realizamos as análises da função pulmonar e cardiopulmonar, através da prova de função pulmonar (tabela 15) e teste cardiopulmonar de exercício completo (tabela 16,17 e 18), com ênfase para as variáveis de análise direta da fisiologia dos sistemas (figura 11 e 12).

Tabela 15 – Prova de função pulmonar nos 5 momentos do estudo (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona	24h após maratona	72h após maratona	15 dias após
FVC (L)	4,98 ± 0,91 5 (4; 5)	4,82 ± 1,03 5 (4; 5)*	4,83 ± 0,80 5 (4; 5)* [§]	4,85 ± 0,71 4 (4; 5)* [§]	4,87 ± 0,65 5 (4; 5) ^{§¶}
FEV1 (L)	3,98 ± 0,74 4 (3; 4)	3,91 ± 0,90 4 (3; 4)*	3,81 ± 0,73 4 (3; 4)*	3,83 ± 0,58 4 (3; 4)*	3,87 ± 0,61 4 (3; 4) [¶]
FEV1/ FVC (%)	80,06±5,59 80 (77; 83)	81,30 ± 6,25 82 (78; 86)*	79,08±8,63 81 (76;84) [§]	79,23 ± 6,47 79 (75; 83) ^{§¶}	79,39±6,65 80 (76;83) [§]
FEV3 (L)	4,74 ± 0,91 5 (5; 5)	4,64 ± 1,02 4 (4; 5)*	4,60 ± 0,76 4 (4; 5)*	4,60 ± 0,70 4 (4; 5)*	4,61 ± 0,64 4 (5; 5) ^{§¶}
FEV6 (L)	4,94±0,91 5 (4; 5)	4,81 ± 1,03 4(4; 5)*	4,80 ± 0,80 5 (4; 5)*	4,80 ± 0,71 5 (5; 5)*	4,82 ± 0,65 5 (4; 5) ^{§¶}
PEF (l/s)	10,51±2,36 10 (9; 12)	9,54 ± 2,28 9 (8; 11)*	9,45 ±2,08 9 (8; 11)*	9,567 ±1,94 9 (8; 11)*	9,99 ± 2,07 10 (8; 11)*
MEF25 (l/s)	1,74 ± 0,93 1 (1; 2)	1,80 ± 0,81 1 (1; 2)	1,64 ±0,65 1 (1; 2)	1,71 ± 1,05 1 (1; 2) ^{§¶}	1,65 ± 0,83 1 (1; 2) [§]
MEF50 (l/s)	4,71 ± 1,59 4 (4; 5)	4,96 ± 1,83 4 (4; 6)	4,46 ±1,46 4 (4; 5) [§]	4,54 ± 1,48 4 (3; 5)* [§]	4,55 ± 1,43 8 (3; 5) [§]
MEF75 (l/s)	8,49 ± 2,09 8 (7; 9)	8,02 ± 2,15 8 (7; 9)	7,78 ±2,23 7 (6; 9)*	7,93 ± 2,33 7 (6; 9)*	7,98 ± 2,06 8 (6; 9)*

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré, [§] p<0,05 em relação ao pós, [¶] p<0,05 em relação 24 horas após e ^Φ p<0,05 em relação ao 72 horas.

FIGURA 11 – Avaliação da capacidade pulmonar ao longo dos 5 momentos do estudo. * $p < 0,05$ em relação ao pré, § $p < 0,05$ em relação ao pós, ¶ $p < 0,05$ em relação 24 horas após e §¶ $p < 0,05$ em relação ao 72 horas.

TABELA 16 – Variáveis do teste cardiopulmonar no primeiro limiar (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona
Tempo (min:seg)	01:38 ± 00:36 01:33 (01:13; 01:50)	01:34 ± 00:40 01:26 (01:10; 01:46)
Velocidade (km/h)	9,25 ± 0,74 9 (9; 9)	9,18 ± 0,78* 9 (9; 9)
VO2 (L/min)	2,41 ± 0,38 2,39 (2,1; 2,7)	2,32 ± 0,31* 2,31 (2,1; 2,5)
VO2 (ml/min/Kg)	32,44 ± 3,99 32,4 (29,6; 35,2)	31,38 ± 3,44* 31,5 (29,1; 34)
VCO2 (L/min)	1,85 ± 0,34 1,82 (1,65; 2,1)	1,81 ± 0,30 1,8 (1,6; 2)
RER (-)	0,76 ± 0,06 0,76 (0,72; 0,82)	0,78 ± 0,07 0,77 (0,72; 0,84)
Ventilação (L/min)	53,84 ± 10,14 54 (47; 60)	52,88 ± 10,02 52 (46; 58)
Pulso O2 (ml/bat)	18,73 ± 4,19 18,25 (15,8; 20,7)	18,05 ± 2,95 17,6 (16; 19,6)
PetO2 (mmHg)	98,1 ± 6,6 99,5 (95,2; 102)	101,21 ± 5,86* 102 (98; 106)
PetCO2 (mmHg)	40,22 ± 3,44 40 (38,2; 42)	40,16 ± 2,91 40 (38; 42)
VE/VCO2 (-)	27,7 ± 2,56 27,6 (25,6; 29,4)	27,6 ± 2,46 27,5 (25,9; 29,2)

VE/VO ₂	21,19 ± 2,67	21,52 ± 3,08
(-)	21 (19,5; 22,8)	21,4 (19,4; 23,6)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré.

TABELA 17 – Variáveis do teste cardiopulmonar no segundo limiar (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona
Tempo (min:seg)	09:08 ± 02:05 09:01 (07:34; 10:39)	09:20 ± 02:10 08:59 (07:48; 10:46)
Velocidade (km/h)	16,6 ± 2,22 16,5 (15; 18)	16,83 ± 2,31 16 (15; 18)
VO2 (L/min)	3,92 ± 0,58 3,85 (3,5; 4,3)	3,86 ± 0,51 3,87 (3,5; 4,2)
VO2 (ml/min/Kg)	52,94 ± 6,46 52,15 (48,8; 57,2)	52,17 ± 5,99 51,1 (48; 56,2)
VCO2 (L/min)	3,82 ± 0,59 3,75 (3,4; 4,2)	3,74 ± 0,48 3,76 (3,4; 4,1)
RER (-)	0,97 ± 0,04 0,97 (0,95; 1,0)	0,97 ± 0,04 0,97 (0,94; 1,0)
Ventilação (L/min)	118,86 ± 20,40 115 (105,2; 134)	115,95 ± 17,56 115 (103; 127)
Pulso O2 (ml/bat)	23,12 ± 6,47 22,6 (19,9; 25,77)	22,38 ± 3,30 22,2 (19,7; 24,4)
PetO2 (mmHg)	108,7 ± 5,36 110 (105,2; 112)	111,03 ± 3,85* 111 (109; 113)
PetCO2 (mmHg)	38,24 ± 4,12 38 (36; 40)	38,21 ± 3,73 38 (36; 41)
VE/VCO2 (-)	29,95 ± 3,30 29,7 (28,1; 32)	29,77 ± 3,23 29,5 (27,4; 31,9)

VE/VO2	29,18 ± 3,36	28,88 ± 3,21
(-)	29,2 (27,3; 30,9)	28,7 (26,9; 30,8)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré maratona.

TABELA 18 – Variáveis do teste cardiopulmonar no pico do esforço (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona
Tempo (min:seg)	11:23 ± 02:18 11:00 (10:00; 12:41)	11:45 ± 02:22 11:00 (10:00; 13:00)
Velocidade (km/h)	18,51 ± 2,23 18 (17; 20)	18,88 ± 2,31 18 (17; 20)
VO ₂ (L/min)	4,25 ± 0,60 4,22 (3,8; 4,7)	4,11 ± 0,52 4,11 (3,7; 4,5)*
VO ₂ (ml/min/Kg)	57,44 ± 6,34 57,00 (52,6; 61,9)	55,58 ± 5,94 56,00 (52,1; 59,8)*
VCO ₂ (L/min)	4,3 ± 0,64 4,27 (3,8; 4,7)	4,17 ± 0,53 4,22 (3,8; 4,5)*
RER (-)	1,02 ± 0,05 1,0 (0,98; 1,1)	1,02 ± 0,05 1,0 (0,99; 1,1)
Ventilação (L/min)	139,77 ± 21,74 136 (125,2; 152,7)	134,68 ± 20,07 135 (118; 146)*
Pulso O ₂ (ml/bat)	23,86 ± 3,99 23,65 (21,1; 26,8)	22,82 ± 3,15 22,2 (20,9; 25,1)*
PetO ₂ (mmHg)	111,2 ± 5,17 112 (108; 115)	113,61 ± 3,75 114 (112; 115)*
PetCO ₂ (mmHg)	36,84 ± 4,19 36,5 (34; 40)	36,96 ± 3,57 37 (35; 39)
VE/VCO ₂ (-)	31,36 ± 4,03 31,15 (28,5; 33,5)	34,64 ± 3,57 30,7 (28,9; 32,9)

VE/VO2	31,96 ± 4,19	31,58 ± 3,41
(-)	31,4 (29,1; 34,5)	31 (29,7; 32,2)

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré maratona.

A análise final realizada foi em relação ao sistema nervoso autônomo, através da avaliação da variabilidade da FC (Tabela 19) a qual mostrou aumento da ativação do sistema nervoso simpático e da relação simpático/parassimpático. Ainda nesta linha, verificamos a ocorrência de arritmias ventriculares durante o teste cardiopulmonar de esforço, a qual mostrou aumento significativo de 19,5% para 58,5% (p<0,01) dos atletas.

TABELA 19 – Índices da variabilidade da FC pré e pós maratona (n=81)

	Pré Maratona	Pós Maratona
FC (bpm)	64,70 ± 9,12 64 (58; 71)	64,79 ± 9,42 64 (57; 71)
SDNN (ms)	77,90 ± 31,78 73 (58; 92)	83,34 ± 47,06 76 (59; 91)
PNN50 (%)	21,61 ± 15,54 17 (9; 30)	19,66 ± 16,17 15 (7; 29)
RMSSD (ms)	52,15 ± 36,37 43 (31; 61)	53,8 ± 50,55 42 (30; 60)
INDICE TRIAN GULAR (ms)	18,19 ± 6,20 17(14; 21)	18,28 ± 5,93 17 (14; 21)
VLF (ms ²)	2335,82 ± 2378,21 1696 (927; 2773)	2397,25 ± 2874,56 1686 (1062; 2938)
HF (ms ²)	939,98 ± 1669,41 468 (214; 899)	842,52 ± 1050,97 445 (201; 949)
LF (ms ²)	2296,41 ± 4167,85 1526 (847; 2318)	2370,14 ± 2392,59 1709 (964; 2859)*
LF/HF (-)	3,85 ± 2,66 3 (2; 5)	4,65 ± 3,36 4 (2; 6)*

Os valores são expressos em médias ± desvios padrão e mediana (percentil 25; percentil 75). * p<0,05 em relação ao pré maratona.

Por fim, realizamos as medidas de correlação de Spearman entre as variáveis a fim de entender as relações entre os sistemas avaliados e as alterações. As variáveis do pós maratona que correlacionaram-se com o tempo de prova são: troponina ($r=-0,232$), leucócitos na urina ($r=-0,359$), hemácias na urina ($r=-0,338$), células totais no escarro ($r=-0,322$), macrófagos no escarro ($r=-0,256$), células epiteliais no escarro ($r=-0,274$), magnésio ($r=0,319$), cálcio ($r=0,290$), bilirrubina direta ($r=0,265$), saturação de transferrina ($r=0,268$), VO_2 no primeiro limiar ($r=-0,472$), $PetO_2$ no primeiro limiar ($r=-0,327$) e VO_2 no pico do esforço ($r=-0,489$).

Os valores brutos de VO_2 no primeiro limiar, pico do esforço e ventilação no pico, mostraram correlação positiva com as variáveis da prova de função pulmonar no pós maratona FVC ($r=0,461$; $r=0,463$; $r=0,593$), FEV1 ($r=0,401$; $r=0,462$; $r=0,581$), FEV3 ($r=0,445$; $r=0,477$; $r=0,590$) e FEV6 ($r=0,458$; $r=0,459$; $r=0,589$); 24 horas após a prova FVC ($r=0,410$; $r=0,513$; $r=0,533$), FEV1 ($r=0,371$; $r=0,450$; $r=0,485$), FEV3 ($r=0,416$; $r=0,529$; $r=0,557$) e FEV6 ($r=0,406$; $r=0,518$; $r=0,540$) e 72 horas após FVC ($r=0,346$; $r=0,460$; $r=0,509$), FEV1 ($r=0,376$; $r=0,484$; $r=0,530$), FEV3 ($r=0,368$; $r=0,460$; $r=0,540$) e FEV6 ($r=0,360$; $r=0,460$; $r=0,516$), assim como com as variáveis da variabilidade da frequência cardíaca no pré maratona, LF ($r=0,294$), VLF ($r=0,392$), NN50 ($r=0,232$) e SDNN ($r=0,400$), com $p<0,01$.

Ainda em relação a variabilidade, houve correlação de NN50 pré com creatinina pós maratona ($-0,279$) e ureia 24 horas após ($-0,250$), RMSSD pré com creatinina pós ($r=-0,254$), LF pré com creatinina pós ($-0,310$) e LF/HF pré com creatinina pós ($r=-0,271$), com $p<0,01$.

Quando analisamos as diferenças pós – pré, 24h – pré e 72h – pré maratona encontramos as seguintes correlações: Eritrócitos 72h-pré com FVC 72h-pré ($r=0,511$), hemoglobina 72h – pré com FVC pós-pré ($r=0,231$), FVC 72h- pré ($r=0,476$) e com FEV1 72h – pré ($r=0,455$). A diferença do VO_2 pico correlacionou-se com ureia pós ($r=0,232$), com NO 24h – pós ($r=0,298$) e com NO 72h-pós ($r=0,240$). Por fim, a diferença do VO_2 no primeiro limiar correlacionou-se com a diferença do NO 24h – pós ($r=0,258$) e com NO 72h – pós ($r=0,240$).

6 DISCUSSÃO

Até o presente momento, esse é o primeiro estudo que se propôs analisar os mecanismos e sistemas envolvidos nas alterações cardiovasculares decorrentes da realização de uma maratona. Entendemos que fez-se necessário o estudo do sistema hematológico, pulmonar, incluindo função e inflamação, assim como sistema nervoso autônomo para entender as alterações celulares, decorrentes dos marcadores de injúria, fisiológicas, presentes nas variáveis do teste cardiopulmonar e eletrofisiológicas, demonstradas pelas arritmias cardíacas.

Os principais achados deste estudo foram: a) houveram alterações significativas nos eletrólitos imediatamente após a maratona, que mantiveram-se até 15 dias após a maratona, exceto para o potássio que não mostrou alteração imediatamente após porém, mostrou-se alterado 15 dias após; b) os maratonistas apresentaram padrões de lesão renal aguda após maratona, com aumento de ureia e creatinina, que mantem-se até 24 horas após a maratona, acompanhadas de hematúria e leucocitúria na análise da urina tipo 1 imediatamente após; c) houve um aumento das variáveis hematológicas, marcadores de hemólise, ferritina e bilirrubina indireta, imediatamente após a maratona, e das variáveis, ferro e saturação de transferrina 24 horas após a maratona, assim como da eritropoietina 72 horas após a maratona, fatores que demonstraram a hemólise que ocorre após a maratona; d) os atletas apresentaram a chamada anemia do atleta, com queda da hemoglobina e eritrócitos 24 após a maratona, que permaneceram alteradas até 72 horas e 15 dias após, respectivamente, acompanhadas de alterações de HCM e CHCM que permaneceram alteradas 15 dias após, demonstrando que neste período o organismo ainda não retomou os parâmetros aos valores basais; e) houve um aumento da concentração dos marcadores de injúria miocárdica pós maratona, com retorno da troponina aos valores basais 24 horas após porém, com o BNP permaneceu alterado até 72 horas após a maratona, e DHL, mioglobina, CPK, CPK-MB massa ainda alterados 15 dias após a maratona; f) houve um aumento da inflamação sistêmica, demonstrada pelo aumento de células brancas hematológicas e aumento das citocinas inflamatórias no sangue; g) ocorre

uma inflamação tecidual no pulmão, caracterizada pelo aumento da celularidade no escarro, com aumento de neutrófilos, macrófagos e linfócitos no escarro induzido, além de aumento das citocinas inflamatórias também no escarro. Seguida de uma imunossupressão pulmonar 24 e 72 horas após a maratona, caracterizada pela redução importante do óxido nítrico no ar exalado neste período; h) houve redução da capacidade pulmonar pós maratona que permaneceu até 72 horas depois, mantendo as alterações de pico de fluxo expiratório até 15 dias após a maratona; i) os maratonistas apresentaram queda na capacidade cardiopulmonar caracterizada por queda do VO₂ e VCO₂ no primeiro limiar e pico, assim como da ventilação no pico do esforço, para a mesma carga de exercício; j) por fim, ao avaliar o sistema nervoso autônomo, houve um aumento da ativação simpática no período de três a 15 dias após a maratona, período em que também ocorreu maior quantidade de arritmias ventriculares durante o teste cardiopulmonar.

A perda de água e eletrólitos pode impactar diretamente no desempenho e na saúde. O comprometimento do desempenho induzido pelo exercício prolongado com ou sem desidratação (> 2% da massa corporal) está associado a uma ou mais alterações nos parâmetros hematológicos e nos sistemas renal e cardiovascular (CHEUVRONT et al., 2010), corroborando com os achados do presente estudo.

É sabido que os maratonistas podem maximizar a sua captação de oxigênio cerca de 50% mais do que indivíduos saudáveis da sua mesma faixa etária, junto com o aumento da captação de oxigênio, o débito cardíaco tipicamente aumenta de 3 a 5 vezes acima dos valores de repouso para suprir as demandas da maratona., contudo, enquanto o fluxo sanguíneo aumenta significativamente para o músculo esquelético e pele, o fluxo renal decresce 25%, dos níveis de repouso durante atividade física, extenuante. Há uma hipótese de que essa redução do suprimento sanguíneo, para os rins pode causar dano tubular isquêmico junto com a depleção de volume, causado pela desidratação (HODGSON et al., 2017a; MANSOUR et al., 2017).

O aumento do tônus simpático e depleção de volume intravascular, pode também contribuir para a perfusão renal reduzida aumentando o risco de dano renal durante o exercício de longa distância (LIPMAN et al., 2016; LIPMAN et al., 2014; MRAKIC-SPOSTA et al., 2015), conforme pudemos constatar com a correlação das variáveis da variabilidade da frequência cardíaca com os marcadores de injúria renal, ureia e creatinina. A lesão renal aguda poderia induzir maior comprometimento na função renal após lesões cumulativas induzidas pelo exercício e recuperação incompleta da função renal normal durante o estresse (HOFFMAN; WEISS, 2016). Durante o exercício, foram relatados redução da filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal, prejudicando a produção de urina (CHEUVRONT et al., 2010; RONCAL-JIMENEZ et al., 2016). Além disso, no período de recuperação, observou-se comprometimento da reposição hídrica induzida pela menor capacidade de produção de urina (CHEUVRONT et al., 2010; RONCAL-JIMENEZ et al., 2016). A proteinúria e a hematúria afetam 69% e 22% dos corredores de maratona, respectivamente (REID; HOSKING; RAMSEY, 1987). Neste trabalho encontramos leucocitúria e hematúria após a maratona que também podem indicar distúrbios renais, no entanto, as alterações transitórias notificadas após a corrida de maratona são considerados como uma compensação fisiológica e o impacto dessas alterações a longo prazo para o dano renal permanente permanece incerto (SHEPHARD, 2016). O estresse oxidativo e o aumento da temperatura corporal e das concentrações de catecolaminas, impacto dos pés e trauma na bexiga após exercício intenso contribuem para a hematúria (BELLINGHERI; SAVICA; SANTORO, 2008; SHEPHARD, 2016).

No exercício de longa duração, a perda excessiva de líquidos e eletrólitos pode conduzir à hemólise e promover a mudanças nos marcadores de dano renal. A hemólise ocorre devido a diversos fatores como estresse oxidativo, inflamação, deformidade de eritrócitos, expansão do volume plasmático e ruptura mecânica devido ao impacto repetitivo do pé ao solo e a compressão do músculo em contração sobre os capilares (CAULFIELD et al., 2016; CHIU et al., 2015; CHRISTENSEN et al., 2014; LIPPI; SCHENA; et al., 2012; MAIRBAURL; RUPPE; BARTSCH, 2013; PEELING et al., 2014; ROBACH et al., 2014; TELFORD et al., 2003; YUSOF et al., 2007).

Robach et al. (2014) sugerem que a hipernatremia assim como a inflamação, como nós observamos neste estudo, poderia induzir a expansão do volume do plasma e conseqüentemente a hemólise. A hemólise induz a liberação de ferro e um desbalanço no metabolismo de ferro (SHIN et al., 2016). No presente estudo, a hemodiluição após a corrida foi sugerida pela diminuição do hematócrito; e a hemólise foi demonstrada por hematúria, níveis mais elevados de bilirrubina conjugada e ferritina imediatamente após a corrida e até 72 horas após, seguido de níveis mais baixos de eritrócitos, hemoglobina, ferro e transferrina três dias após a corrida. Hormônios de estresse, como catecolamina e cortisol também poderia estimular a eritropoiese (HU; LIN, 2012).

A deficiência de ferro está associada a uma redução na utilização e transporte de oxigênio, conseqüentemente no desempenho esportivo, além de aumentar os riscos de anemia esportiva (anemia hemolítica) (PEELING et al., 2008; PEELING et al., 2014). A incidência de deficiência de ferro e anemia ferropriva é elevado em atletas de *endurance* como corredores (31% e 6.3%, respectivamente) (COATES; MOUNTJOY; BURR, 2017). Habte et al., 2015 observou uma prevalência de 3, 2 e 21% de anemia, deficiência de ferro e folato, respectivamente, em corredores da Etiópia. Neste estudo o número de hemácias foi positivamente correlacionada com o desempenho esportivo (HABTE et al., 2015). Outro estudo verificou correlação positiva entre a massa total de hemoglobina e o desempenho competitivo (ZELENKOVA et al., 2018).

Em uma maratona de montanha de 166 km foi mostrado que a anemia ocorre devido a expansão volêmica, porém não devido a redução do volume eritrocitário, achados parcialmente concordantes com o do presente estudo, pois encontramos alterações em HCM e CHCM persistente até 15 dias após a maratona, junto com a redução de eritrócitos, ainda acompanhados de aumento do RDW até 72 horas após a maratona (KNECHTLE; NIKOLAIDIS, 2018). A ultramaratona pode produzir hemólise e é sabido que a hemólise é decorrente da perda significativa de eritrócitos, com significante queda no hematócrito após ultramaratona (CEJKA et al., 2012; CHIU et al., 2015)

Lijnen et al., (1998) demonstraram que as alterações hematológicas induzidas pela maratona permanecem após 6 a 7 dias da competição (LIJNEN et al., 1988). Assim como em nosso estudo que demonstramos alterações no número de eritrócitos e concentração de ferro até 15 dias após a maratona.

As alterações na membrana dos eritrócitos após exercícios de longa-distância envolvem mudanças no citoesqueleto, e principalmente, nas proteínas de membrana dos eritrócitos, as espectrinas (JORDAN et al., 1998; YUSOF et al., 2007). Em ultramaratonas a hemólise ocorre principalmente nas primeiras horas de competição sugerindo que esta alterações na membrana dos eritrócitos ocorram mais precocemente em eritrócitos “velhos/maduros” (YUSOF et al., 2007).

As hemácias modulam o suprimento de oxigênio reduzindo a resistência periférica vascular pela liberação de ATP, promovendo vasodilatação e melhora do fluxo sanguíneo (GONZALEZ-ALONSO, 2012). A hemólise induzida pelo exercício promove efluxo de hemoglobina para a circulação alterando as concentrações dos metabólitos relacionados ao metabolismo de ferro. A hemoglobina possui papel central não só no transporte de oxigênio mas também na capacidade tamponante do sangue afetando diretamente a capacidade cardiopulmonar (LIPPI; SCHENA; et al., 2012). O desempenho esportivo dos atletas parece estar associado tanto ao volume total do sangue como ao volume das hemácias (GREEN et al., 1999).

Tsai e colaboradores (2019) mostraram que indivíduos com anemia leve tem a capacidade cardiopulmonar reduzida em relação aos indivíduos sem alterações, mostrando que mesmo pequenas reduções na hemoglobina já são capazes de alterar a capacidade cardiopulmonar corroborando os achados de este estudo.

Sendo assim, o principal fator que afeta a capacidade aeróbica de um atleta amador ou de elite é a concentração plasmática de hemoglobina. Um grama de Hb fornece para o tecido 1 ml de oxigênio por dl de sangue e a redução de apenas 1 grama já promove compensações fisiológicas como aumento de frequência cardíaca e débito cardíaco. No repouso, estas compensações para suprir o consumo de oxigênio em variações pequenas

de Hb (1g/dL) são muitas vezes imperceptíveis. Porém, durante um esforço como a corrida, onde o consumo de oxigênio aumenta por mais de 15-20 vezes, concomitantemente com alterações vasomotoras, há uma resposta compensatória exacerbada de todo sistema cardiovascular, podendo predispor o atleta a adaptações mas também a riscos como hipóxia tecidual, isquemia do miocárdio, taquicárdica não isquêmica, dano cardíaco, fibrilação atrial (CLAESSEN et al., 2014; HART, 2013; PREDEL, 2014). Uma redução de 16g/dl para 12 g/dl acarreta em uma redução de 25% na capacidade de transporte de oxigênio (PREDEL, 2014). O débito cardíaco durante uma maratona chega a 20-25 L/minuto durante horas promovendo um alto grau de estresse em toda estrutura do miocárdio, tanto nos vasos coronarianos como no sistema de impulsos elétricos podendo levar a mal adaptações do miocárdio (PREDEL, 2014). Em especial, os atletas recreacionais com perfil muito parecido ao do nosso estudo ($VO_{2max}=53$ ml/kg/min) foi observado diminuição da fração de ejeção tanto de ventrículo esquerdo como direito, assim como formação de edema e redução na perfusão do miocárdio, aumentando o risco cardíaco transitório (GAUDREAULT et al., 2013).

Pessoas com anemia podem ter sintomas como fadiga, baixa produtividade no trabalho e/ou dificuldade de concentração, sintomas os quais são em função do decréscimo da captação máxima de oxigênio e reduzida capacidade de carreamento de oxigênio, a qual é a predominante causa da reduzida capacidade de exercício (TSAI et al., 2019).

O exercício extenuante ainda está associado com o aumento na produção de espécies reativas de oxigênio bem como estresse do retículo endoplasmático nas fibras musculares, e liberação de miocinas pró-inflamatórias, os quais em excesso, levam a inflamação (OST et al., 2016). O estresse metabólico e mecânico estimula ainda o recrutamento de vários tipos celulares que serão responsáveis pelo reparo e remodelamento da fibra muscular como células satélites, inflamatórias, vasculares e estromais. Nas primeiras horas durante ou após o exercício é induzida uma resposta pró-inflamatória mediada principalmente por neutrófilos e macrófagos (M1) seguido por uma resposta anti-inflamatória após 24 horas mediada por

macrófagos M2, linfócitos T regulatório. A resposta inflamatória é acompanhada pelo aumento na atividade de mioblastos, fibroblastos, células endoteliais. A interação entre as células é crucial para o reparo e remodelamento da fibra muscular em até 7 dias (PEAKE, J. M. et al., 2017).

Sendo assim, o processo inflamatório é resultado do estresse metabólico e mecânico na fibra muscular durante o exercício. Ost et al (2016) sugerem que algumas miocinas são produzidas pelo efeito do exercício ou treinamento, como IGF1, FGF2, IL-15, Irisin e outros pelo estresse metabólico como GDF-15, FGF-21 e outras como resposta aos dois estímulos como IL-6, VEGF e miostatina. Em modelos de contração muscular estimulação elétrica já foram identificados mais de 45 miocinas (OST et al., 2016).

A interleucina (IL)-6 foi descoberta em 1980, a primeira a ser definida como uma miocina a qual é induzida pela contração muscular e liberada no sangue em 2000. Esta citocina é primeiramente considerada uma citocina pró-inflamatória, porém é um mediador parcialmente anti-inflamatório por inibir a produção de TNF-alpha e IL-1beta, além de estimular a liberação de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 (OST et al., 2016; PEAKE, J. M. et al., 2017). As citocinas e quimocinas produzidas pelas células inflamatórias também serão responsáveis por modular não só a resposta inflamatória mas a atividade mioblástica, a atividade da IGF-1 e o metabolismo proteico (síntese e degradação). A resposta inflamatória é essencial para que ocorra o reparo e a regeneração dos tecidos, principalmente o tecido muscular.

Porém, um estresse fisiológico exacerbado, como os exercícios intensos e de longa duração, pode promover uma hiperinflamação seguido de um processo anti-inflamatório compensatório exacerbado, imunossupressão, chamado de janela aberta, que poderia impedir, atrasar ou mesmo piorar o processo de reparo e regeneração tecidual (GLEESON, 2007). A resposta anti-inflamatória compensatória contribui para a disfunção do sistema imune inato e adaptativo, consequentemente pode impedir a regeneração tecidual (BERMON et al., 2017).

A modulação dos processos inflamatórios induzido pelo exercício físico também ocorre pelo aumento da produção e ação de peptídeos opióides, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), glicocorticóides e catecolaminas, liberados na circulação em consequência da intensa atividade do eixo hipotálamo – hipófise e sistema nervoso simpático durante a realização do exercício físico. Durante o exercício prolongado ocorre um aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-2 e anti-inflamatórias IL-1ra e IL-10 e da proteína C-reativa (STEENBERG et al., 2003). Sugere-se que a IL-6 é sintetizada e secretada pelo músculo e leva a aumento na secreção de cortisol, liberação das citocinas anti-inflamatórias IL-1ra e IL-10 e de proteína C-reativa durante o exercício prolongado (STEENBERG et al., 2000). A IL-6 e IL-4 estimulam ainda os monócitos e macrófagos a produzir IL-1ra, o qual inibe o efeito pró-inflamatório da IL-1 beta (GLEESON, 2007; GLEESON; BISHOP, 2005). De acordo com a literatura no presente estudo observamos um aumento de IL-6 concomitantemente com o aumento de IL-10 e IL-1ra. A maratona também aumentou a concentração de IL-12p40 e reduziu IL-23. Acredita-se que a citocina interleucina-12 (IL-12) tenha um papel central nas respostas mediadas por células T, principalmente células Th1. A IL-23 compartilha uma subunidade p40 comum com a IL-12, reforçando a atuação destas duas citocinas na imunomodulação (TENG et al., 2015). Os desbalanço destas citocinas afetam principalmente a barreira imunitária e estão associadas a patologias de pele, intestino e pulmão (CROXFORD; KULIG; BECHER, 2014).

No escarro nós observamos uma redução das citocinas IL-10, IL-23, IL-12p40 e IL-17. A IL-23 e IL-12p40 induzem a produção de IL-17 por linfócitos T ativados (Th1), também denominados células Th17, responsáveis pela proteção contra vírus e outros patógenos no sistema pulmonar (AGGARWAL et al., 2003; LANGRISH et al., 2005). A redução destas citocinas no escarro de corredores indicam uma redução tanto na imunidade inata como na adaptativa e consequentemente uma redução na proteção contra patógenos no sistema. O aumento das células inflamatórias sem alterações nas citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e IL-8) e a redução de IL-10 auxiliam na hipótese de imunossupressão do sistema pulmonar após o exercício. Observamos ainda

um aumento da IL-33 que é amplamente expressa em tecidos de barreira imunológica e contribui para as redes de citocinas que não apenas controlam a remoção do patógeno, mas também suportam o reparo tecidual mediado pelos linfócitos Th1, Th2 e células T regulatórias. Porém, aumento exacerbado desta citocina está associado ao desenvolvimento de inflamação crônica das vias aéreas e remodelação tecidual e apresenta-se em níveis elevados pacientes com doenças alérgicas das vias aéreas (DRAKE; KITA, 2017; LIEW; GIRARD; TURNQUIST, 2016).

O óxido nítrico no ar exalado é centralmente envolvido na regulação da troca gasosa pulmonar e na perfusão de oxigênio na musculatura periférica. NO é considerado um marcador valioso de inflamação de vias aéreas, especialmente em doenças respiratórias como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose pulmonar idiopática (SIERRA et al., 2019).

Os níveis de NO têm sido reportado como associado a broncoconstrição e redução na função pulmonar, especialmente no FEV1 durante o exercício, como resultado da inflamação e limitação de fluxo (CHINELLATO et al., 2012). No presente estudo não encontramos aumento dos valores de NO exalado nos maratonistas após maratona porém, encontramos uma importante redução no período seguinte, de 24 a 72 horas após a prova, caracterizando um período de imunossupressão, já relatado na literatura.

Em indivíduos saudáveis, o sistema respiratório é considerado como tendo suficiente capacidade de entregar as demandas de ventilação pulmonar e troca gasosa no exercício. Porém, apesar da aparente reserva ventilatória, existem diversos mecanismos dos quais o exercício de longa duração comprometem a função pulmonar (TILLER; CHIESA; et al., 2019).

O primeiro estudo que abordou a resposta da função pulmonar após maratona foi realizada com os primeiros 22 finalistas da Maratona de Boston em 1923, o qual encontrou valores após corrida reduzidos em cerca de 17%, 0,8L (TILLER, 2019). Maron e colaboradores (1979) realizaram avaliações de

prova de função pulmonar e capacidade de difusão alveolar em 13 corredores, antes e imediatamente após a Maratona de Wisconsin Mayfair. Eles encontraram um FVC reduzido em cerca de 0,5L, atribuído ao aumento no volume residual porém, sem alterações no FEV1. Porém, na avaliação após a corrida, os autores identificaram redução no FEV1, indicando que ocorreu uma redução no calibre das pequenas vias aéreas em volumes pulmonares mais baixos, resultado de um provável padrão obstrutivo. Esses achados foram corroborados mais tarde por outros autores (MAHLER; LOKE, 1981; TILLER; TURNER; TAYLOR, 2019) os quais encontraram reduções em FEV1 e PEF após corridas de longa distância, achados que são compatíveis com os resultados do presente estudo porém, diversos estudos avaliaram a função pulmonar com medidas 24 horas após o exercício de endurance, nos quais os parâmetros retornaram aos valores basais, achados que diferem dos nossos, em que nossos maratonistas não tiveram seus valores de prova de função pulmonar normalizados até 72 horas após a maratona (MARON et al., 1979; ROSS et al., 2008).

Tiller et al (2019) relataram achados semelhantes aos do nosso estudo em relação a capacidade pulmonar após 25 dias de exercício de ultraendurance. As avaliações pós desafio revelaram um padrão restritivo caracterizado pela queda dos volumes pulmonares avaliados. Apesar de pós desafio FVC e FEV1 ambos estarem reduzidos a relação estava elevada e excedia os valores normais, sugerindo um elevado fluxo expiratório relativo ao volume pulmonar. O volume residual e a capacidade residual funcional estavam relativamente bem preservados enquanto a capacidade inspiratória reduziu, indicando que a queda do FVC foi primariamente resultado da inabilidade do pulmão de se expandir adequadamente na inspiração. Os autores propõem que este quadro deve-se a reduzida complacência pulmonar e rigidez da caixa torácica.

Em nosso estudo ainda observamos uma redução substancial no PEF, compatível com o achado de Ross et al, 2018; (ROSS et al., 2008; WUTHRICH et al., 2015), sugerindo que o exercício induz fadiga da

musculatura respiratória, porém com relação direta da capacidade vital forçada.

Porém, os mecanismos envolvidos neste aparente padrão obstrutivo das vias aéreas ainda não são claros apesar de provavelmente estar associado a algum grau de inflamação pulmonar, como reportado por Bonsignore (2001) e corroborado pelo presente estudo.

No geral, a literatura ainda mostra achados opostos a respeito da função pulmonar após maratonas e ultramaratonas, com as razões para essas diferenças ainda sem explicações claras (TILLER, 2019). Mas, sabe-se que o exercício de endurance reduz a função pulmonar de forma transitória que usualmente retorna aos parâmetros basais algumas horas após o término do exercício. Finalmente, apesar redução da função pulmonar aparentemente ser uma resposta comum ao exercício de endurance, uma questão pertinentes é o quanto esses níveis de alterações tem relação e influência na clínica do atleta, fator que não foi levado em consideração em estudos prévios. Ao entender esse direcionamento, optamos por verificar a relação desta queda da função pulmonar com a capacidade cardiopulmonar no período após maratona, encontrando correlação entre tais níveis e desta forma importância clínica e prática neste achado pós maratona.

Alterações na função pulmonar podem causar prejuízo na troca dos gases pulmonares e redução na capacidade de difusão pulmonar após exercício aeróbico intenso e prolongado sugerindo que o mesmo possa induzir prejuízo funcional respiratório persistente, mesmo após o término do exercício (SIERRA; DA SILVEIRA; et al., 2016). Stickland et al. (2003) sugerem que a alteração na troca de gases pulmonares pós-exercício intenso e prolongado seja influenciada pelo sistema cardiovascular. Entretanto, essa relação ainda não foi bem estabelecida.

Nesse contexto, em estudos anteriores do nosso grupo encontramos queda do VO_2 pico e do PO_2 no período pós-maratona que podem ser um achado sugestivo de algum grau de “fadiga cardíaca”. Com a queda do PO_2 nos testes pós-maratona, a redução no inotropismo cardíaco parece exercer

um papel preponderante sobre a queda do VO_2 nesse período. Aliás, esse parece ter sido o fator que mais contribuiu para a queda do VO_2 , visto que a frequência cardíaca de pico se manteve semelhante nos dois testes. Além disso, apesar de ocorrer um “benefício” parcial demonstrado pela compensação pulmonar, com maior eficiência ventilatória e otimização na utilização de O_2 para produzir o mesmo esforço, há evidência de redução no débito cardíaco no período após a maratona. A partir desses achados, podemos especular uma piora da *performance* do miocárdio após o estresse da maratona (SIERRA; DA SILVEIRA; et al., 2016). No presente estudo os maratonistas mantiveram a queda do VO_2 no pico do esforço porém, não ocorreu a compensação pulmonar, caracterizada pelo aumento da ventilação que ocorreu no estudo anterior, evidência de que houve maior comprometimento pulmonar e inabilidade do mesmo de realizar essa compensação.

Estudos prévios indicam o transporte de oxigênio para o músculo como o principal fator para a performance no exercício de endurance. Prejuízos neste processo, reduzem o VO_2 máximo e comprometem a performance no endurance, podendo promover fadiga, desenvolvendo uma queda na função cardiopulmonar. Estudos relatam uma hipótese de que exercícios de longa duração acarretam em redução na troca gasosa de oxigênio e na capacidade de perfusão de oxigênio nos músculos esqueléticos periféricos devido a reduzida capacidade de difusão pulmonar (AMANN; CALBET, 2008; SIERRA et al., 2019).

Limitações no débito cardíaco, frequência cardíaca, reatividade vascular e capilarização também podem alterar a entrega de O_2 a nível de circulação periférica e central (MCLAY; MURIAS; PATERSON, 2017).

Nossos achados estão de acordo com os achados de Kasikcioglu e colaboradores (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 e colaboradores, em 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 não corroboram com os do presente estudo (VERDE; THOMAS; SHEPHARD, 1992).

A literatura indica que o exercício de ultra endurance é suficiente para causar disfunção fisiológica e má adaptações crônicas do sistema cardiopulmonar e respiratório. Em relação as respostas cardiopulmonares diversos autores (GRATZE et al., 2005; SCOTT et al., 2009; TILLER; CHIESA; et al., 2019) após exercício de ultraendurance também encontraram aumento da relação LF/HF em relação ao valores basais, demonstrando um aumento na modulação cardíaca simpática persistente que pode levar a resposta cardiovascular anormal e reduzida capacidade de exercício.

Em geral, pacientes com desordem autonômicas tem baixos níveis de VO_2 máximo, indicando reduzir a capacidade de exercício, além disso, a vasta maioria destes pacientes tem uma resposta atenuada a reduzida cardiopulmonar ao exercício, principalmente durante o exercício máximo (FU; LEVINE, 2013).

Disfunção autonômica ainda aumenta a inflamação sistêmica particularmente reduzindo a atividade anti-inflamatória vagal mediada, levando a reduzida variabilidade da FC que prediz maiores morbidades cardio e cerebrovasculares resultando em acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio, VFC também é inversamente correlacionado com marcadores inflamatórios em indivíduos saudáveis (RUPPRECHT et al., 2019).

Muitos estudos tem avaliado o comportamento das troponinas cardíacas pós exercício, porém os resultados variam e existe uma grande divergência em relação aos mecanismos de liberação da troponina. O dano cardíaco é mencionado em artigos antigos, porém a maior parte dos protocolos envolveram estudos com exercícios com várias horas de duração, com o aumento de débito cardíaco e alterada atividade neuro-humoral, assim como concentração de eletrólitos e alteração de pH, fatores que predispõem ao dano cardíaco (GRESSLIEN; AGEWALL, 2016). Esta teoria sobre o dano

cardíaco é suportada por estudos que mostraram alterações morfofuncionais cardíacas pelo ecocardiograma pós exercícios de longa duração ((LAGERCHE et al., 2008; SIERRA; DA SILVEIRA; et al., 2016). Assim como focos de fibrose miocárdica sem doença aterosclerótica em atletas de endurance (TULLOH et al., 2006).

Apesar disso, atualmente não a maior parte dos artigos defende que a liberação de troponinas cardíacas após exercícios de longa duração não corresponde ao dano miocárdico (SIERRA; GHORAYEB; et al., 2015).

Outras teorias emergentes relacionadas a elevação de troponina após exercício são: liberação vinda do compartilhamento citosólico dos cardiomiócitos (EIJSSVOGELS, T. et al., 2010; MAZZESCHI et al., 2014; NIE et al., 2008) devido ao padrão de liberação, o qual retorna aos valores basais 24-48 horas após exercício, padrão ao qual nosso estudo corrobora, o que corresponderia a liberação citosólica e não necrose; aumento da permeabilidade da membrana, devido ao dano produzido por espécies reativas de oxigênio (ROS) (WHYTE et al., 2005); aumento da carga de trabalho cardíaco, estresse induzido pelo exercício, também defendido como causa de aumento da BNP, marcador de sobrecarga miocárdica (SIERRA; GHORAYEB; et al., 2015) porém relaciona-se a troponina elencado com alterações no tônus autonômico produzindo a fadiga cardíaca (GRESSLIEN; AGEWALL, 2016), fatores que também encontramos em nosso estudo, com aumento do tônus simpático e desbalanço do sistema simpático/parassimpático no período após maratona.

Ainda em relação as teorias relacionadas a liberação de troponina após exercício de longa duração, temos a linha que relaciona a inflamação sistêmica durante exercício com os valores elevados de troponina, mostrando a troponina como parte geral da inflamação induzida pelo exercício (KLAPCINSKA et al., 2013; SARAVIA et al., 2010). Uma teoria relativamente nova da formação de bolhas (bleb formation) que defende a ocorrência de botões na membrana celular causados pela isquemia miocárdica transitória, sendo que os produtos de degradação da troponina seriam liberados dessas

bolhas quando o exercício finaliza e o aporte de oxigênio reestabiliza, após períodos de isquemia transitória (LIPPI; BANFI, 2010).

Por fim, uma teoria menos evidenciada porém com elevada consistência é a de que há desintegração dos cardiomiócitos seguida de um fisiológico remodelamento do miocárdio, inclusive marcado pela liberação de BNP, marcador de remodelamento miocárdico. Fato elucidado em estudos que mostraram que atletas com maiores corações, coração de atleta, tem menores liberação de troponina pós exercício (LA GERCHE et al., 2008), e pode mostrar a função de cardioproteção dos exercícios de endurance e ultra endurance (SHAVE, R. E. et al., 2002). Adaptação que provocaria um pré condicionamento, reduzindo a liberação de troponinas quando o exercício é realizado por vários dias.

Em nosso estudo demostramos um padrão que relaciona-se a várias dessas teorias desde dano miocárdico devido a alteração nas concentrações de eletrólitos, que duraram até 15 dias, alteração no tônus simpático, com o aumento da ativação dos sistema nervoso simpático no período de até 15 dias após a maratona, ocorrência de importante inflamação sistêmica e inclusive pulmonar e ainda uma provável isquemia miocárdica transitória, suportada pela redução da saturação que encontramos no pós maratona, indicando a possibilidade da bleb formation e por fim, ao analisar todas as alterações do estudo, que duraram até 15 dias após a maratona podemos relacionar à ultima teoria de que possa ser uma adaptação do miocárdio como ocorre com a musculatura esquelética porém, apresenta um período de adaptação mais prolongado, no caso, 15 dias após o exercício de longa duração realizada.

7 CONCLUSÕES

Baseado nos resultados do presente estudo, podemos concluir que:

- a) Os maratonistas apresentaram redução do consumo de oxigênio no primeiro limiar e pico do esforço, além da queda na ventilação pico, caracterizando a fadiga cardiopulmonar com concomitante redução da capacidade pulmonar;
- b) Houve um aumento da inflamação sistêmica, assim como da inflamação pulmonar imediatamente após a maratona, caracterizada pelo aumento da celularidade no escarro, citocinas inflamatórias no escarro e no soro, assim como células inflamatórias no sangue. Quadro que seguiu-se de imunossupressão pulmonar, caracterizada pela queda do óxido nítrico no ar exalado 24 e 72 horas após a maratona;
- c) Os atletas apresentaram aumento da atividade simpática de três a quinze dias após a maratona. Porém, o fator mais importante foram os valores basais, os quais maiores valores de variabilidade da frequência cardíaca preveniram para que os atletas tivessem maiores valores de VO_2 pico e menores valores de ureia e creatinina imediatamente após a prova;
- d) Ocorreu um aumento na concentração dos marcadores de injúria miocárdica após maratona, com padrão que difere dos padrões patológicos;
- e) Os maratonistas apresentaram anemia do atleta com queda de hemoglobina e eritrócitos, e alterações nos valores de HCM e CHCM até 15 dias após a maratona, e característica de hemólise intravascular;
- f) Houve desidratação, com padrão de lesão renal, com aumento de ureia e creatinina pós maratona e alterações nos eletrólitos que permaneceram até 15 dias após a prova;

- g) Melhor performance produziu mais inflamação pulmonar, maiores alterações renais e dos marcadores de injúria miocárdica, demonstrando que acarreta em maior sobrecarga do organismo;
- h) Maior tempo de prova causou mais desidratação, com alterações nos eletrólitos e mais hemólise intravascular, com maiores perdas na função cardiopulmonar;
- i) Quanto maior a capacidade pulmonar, maior a capacidade cardiopulmonar
- j) Os atletas que apresentaram mais imunossupressão pulmonar, queda no óxido nítrico no ar exalado 24 e 72 horas após a maratona, e maior anemia do atleta, queda nos eritrócitos e hemoglobina, apresentaram maiores quedas na capacidade pulmonar, a qual menores valores relacionam-se com menores valores de capacidade cardiopulmonar, que relaciona-se a função renal e é dependente dos níveis basais de variabilidade da frequência cardíaca, que ainda quanto mais alterada no pós maratona, relaciona-se com maiores ocorrências de arritmias cardíacas de origem ventricular;
- k) Por fim, a maratona produz alterações hematológicas, pulmonares, renais e no sistema nervoso autônomo, que influenciam na redução da capacidade cardiopulmonar e ocorrência de arritmias no período de três a 15 dias após a maratona, que ainda depende do estado basal do atleta, caracterizando este período como crucial para a recuperação pós prova e de maior atenção em termos médicos, para ocorrências cardiovasculares e predisposição ao overreaching/overtraining.

Referências

ACHTEN, J.; JEUKENDRUP, A. E. Heart rate monitoring: applications and limitations. **Sports Med**, v. 33, n. 7, p. 517-38, 2003.

AGGARWAL, S. et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. **J Biol Chem**, v. 278, n. 3, p. 1910-4, Jan 17 2003.

AKGUL, C.; MOULDING, D. A.; EDWARDS, S. W. Molecular control of neutrophil apoptosis. **FEBS Lett**, v. 487, n. 3, p. 318-22, Jan 05 2001.

AMANN, M.; CALBET, J. A. Convective oxygen transport and fatigue. **J Appl Physiol (1985)**, v. 104, n. 3, p. 861-70, Mar 2008.

APELAND, T. et al. Risk factors for exertional rhabdomyolysis with renal stress. **BMJ Open Sport & Exercise Medicine**, v. 3, n. 1, p. e000241 %@ 2055-7647, 2017.

AUBRY, A. et al. Functional overreaching: the key to peak performance during the taper? **Med Sci Sports Exerc**, v. 46, n. 9, p. 1769-77, Sep 2014.

BANFI, G. et al. Strenuous exercise activates growth factors and chemokines over-expression in human serum of top-level triathlon athletes during a competitive season. **Clin Chem Lab Med**, v. 46, n. 2, p. 250-2, 2008.

BAUER, A. et al. Reference values of heart rate variability. **Heart Rhythm**, v. 14, n. 2, p. 302-303, Feb 2017.

BELLENGER, C. R. et al. The effect of functional overreaching on parameters of autonomic heart rate regulation. **Eur J Appl Physiol**, v. 117, n. 3, p. 541-550, Mar 2017.

BELLINGHERI, G.; SAVICA, V.; SANTORO, D. Renal alterations during exercise. **J Ren Nutr**, v. 18, n. 1, p. 158-64, Jan 2008.

BENDA, N. M. et al. Changes in BNP and cardiac troponin I after high-intensity interval and endurance exercise in heart failure patients and healthy controls. **Int J Cardiol**, v. 184, p. 426-7, Apr 1 2015.

BERMON, S. et al. Consensus Statement Immunonutrition and Exercise. **Exerc Immunol Rev**, v. 23, p. 8-50, 2017.

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.

BONSIGNORE, M. R. et al. Airway inflammation in nonasthmatic amateur runners. **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, v. 281, n. 3, p. L668-76, Sep 2001.

BORRESEN, J.; LAMBERT, M. I. Autonomic control of heart rate during and after exercise : measurements and implications for monitoring training status. **Sports Med**, v. 38, n. 8, p. 633-46, 2008.

BOTEK, M. et al. Somatic, Endurance Performance and Heart Rate Variability Profiles of Professional Soccer Players Grouped According to Age. **J Hum Kinet**, v. 54, p. 65-74, Dec 01 2016.

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.

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.

BUCHHEIT, M. et al. Effect of body posture on postexercise parasympathetic reactivation in men. **Exp Physiol**, v. 94, n. 7, p. 795-804, Jul 2009.

CABRINI, M.; NAHMOD, K.; GEFFNER, J. New insights into the mechanisms controlling neutrophil survival. **Curr Opin Hematol**, v. 17, n. 1, p. 31-5, Jan 2010.

CARTER, J. B.; BANISTER, E. W.; BLABER, A. P. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. **Sports Med**, v. 33, n. 1, p. 33-46, 2003.

CAULFIELD, S. et al. A comparison of haemolytic responses in fore-foot and rear-foot distance runners. **J Sports Sci**, v. 34, n. 15, p. 1485-90, Aug 2016.

CEJKA, C. et al. An increased fluid intake leads to feet swelling in 100-km ultra-marathoners - an observational field study. **J Int Soc Sports Nutr**, v. 9, n. 1, p. 11, Apr 3 2012.

CHEUVRONT, S. N. et al. Mechanisms of aerobic performance impairment with heat stress and dehydration. **J Appl Physiol (1985)**, v. 109, n. 6, p. 1989-95, Dec 2010.

CHINELLATO, I. et al. Bronchial and alveolar nitric oxide in exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. **Clin Exp Allergy**, v. 42, n. 8, p. 1190-6, Aug 2012.

CHIU, Y. H. et al. Early changes of the anemia phenomenon in male 100-km ultramarathoners. **J Chin Med Assoc**, v. 78, n. 2, p. 108-13, Feb 2015.

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-Dec 2014.

CLAESSEN, G. et al. Right ventricular fatigue developing during endurance exercise: an exercise cardiac magnetic resonance study. **Med Sci Sports Exerc**, v. 46, n. 9, p. 1717-26, Sep 2014.

COATES, A.; MOUNTJOY, M.; BURR, J. Incidence of Iron Deficiency and Iron Deficient Anemia in Elite Runners and Triathletes. **Clin J Sport Med**, v. 27, n. 5, p. 493-498, Sep 2017.

CROXFORD, A. L.; KULIG, P.; BECHER, B. IL-12-and IL-23 in health and disease. **Cytokine Growth Factor Rev**, v. 25, n. 4, p. 415-21, Aug 2014.

DAVID, W. S. Myoglobinuria. **Neurol Clin**, v. 18, n. 1, p. 215-43, Feb 2000.

DHARNIDHARKA, V. R.; KWON, C.; STEVENS, G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. **Am J Kidney Dis**, v. 40, n. 2, p. 221-6, Aug 2002.

DRAKE, L. Y.; KITA, H. IL-33: biological properties, functions, and roles in airway disease. **Immunol Rev**, v. 278, n. 1, p. 173-184, Jul 2017.

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**, v. 18, n. 1, p. 88-92, Jan 2015.

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, Q.; LEVINE, B. D. Exercise and the autonomic nervous system. **Handb Clin Neurol**, v. 117, p. 147-60, 2013.

GAUDREAU, V. et al. Transient myocardial tissue and function changes during a marathon in less fit marathon runners. **Can J Cardiol**, v. 29, n. 10, p. 1269-76, Oct 2013.

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

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.

GONZALEZ-ALONSO, J. ATP as a mediator of erythrocyte-dependent regulation of skeletal muscle blood flow and oxygen delivery in humans. **J Physiol**, v. 590, n. 20, p. 5001-13, Oct 15 2012.

GRATZE, G. et al. Hemodynamic and autonomic changes induced by Ironman: prediction of competition time by blood pressure variability. **J Appl Physiol (1985)**, v. 99, n. 5, p. 1728-35, Nov 2005.

GREEN, H. J. et al. Vascular volumes and hematology in male and female runners and cyclists. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol**, v. 79, n. 3, p. 244-50, Feb 1999.

GRESSLIEN, T.; AGEWALL, S. Troponin and exercise. **Int J Cardiol**, v. 221, p. 609-21, Oct 15 2016.

HABTE, K. et al. Iron, folate and vitamin B12 status of Ethiopian professional runners. **Nutr Metab (Lond)**, v. 12, p. 62, 2015.

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.

HART, L. Marathon-related cardiac arrest. **Clin J Sport Med**, v. 23, n. 5, p. 409-10, Sep 2013.

HEWING, B. et al. Cardiac and renal function in a large cohort of amateur marathon runners. **Cardiovasc Ultrasound**, v. 13, p. 13, 2015.

HODGSON, L. E. et al. Acute kidney injury associated with endurance events—is it a cause for concern? A systematic review. **BMJ Open Sport Exerc Med**, v. 3, n. 1, p. e000093, 2017a.

_____. Acute kidney injury associated with endurance events—is it a cause for concern? A systematic review. **BMJ Open Sport & Exercise Medicine**, v. 3, n. 1, 2017b.

HOEDT, A. et al. Satellite cell response to erythropoietin treatment and endurance training in healthy young men. **J Physiol**, v. 594, n. 3, p. 727-43, Feb 01 2016.

HOFFMAN, M. D.; WEISS, R. H. Does Acute Kidney Injury From an Ultramarathon Increase the Risk for Greater Subsequent Injury? **Clin J Sport Med**, v. 26, n. 5, p. 417-22, Sep 2016.

HU, M.; LIN, W. Effects of exercise training on red blood cell production: implications for anemia. **Acta Haematol**, v. 127, n. 3, p. 156-64, 2012.

JORDAN, J. et al. Red cell membrane skeletal changes in marathon runners. **Int J Sports Med**, v. 19, n. 1, p. 16-9, Jan 1998.

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.

KENNEBACK, G. et al. Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs. Implications for sudden death. **Seizure**, v. 6, n. 5, p. 369-75, Oct 1997.

KHWAJA, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. **Nephron Clin Pract**, v. 120, n. 4, p. c179-84, 2012.

KIM, C. S. et al. Effects of exercise training intensity on cardiac autonomic regulation in habitual smokers. **Ann Noninvasive Electrocardiol**, Mar 01 2017.

KIM, Y. J. et al. Correlation of Cardiac Markers and Biomarkers With Blood Pressure of Middle-Aged Marathon Runners. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, Jun 13 2015.

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.

KNECHTLE, B.; NIKOLAIDIS, P. T. Physiology and Pathophysiology in Ultra-Marathon Running. **Front Physiol**, v. 9, p. 634, 2018.

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.

LA GERCHE, A. et al. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. **Heart**, v. 94, n. 7, p. 860-6, Jul 2008.

LANCASTER, G. I. et al. Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes. **Exerc Immunol Rev**, v. 10, p. 91-106, 2004.

LANGRISH, C. L. et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. **J Exp Med**, v. 201, n. 2, p. 233-40, Jan 17 2005.

LASSNIGG, A. et al. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? **Crit Care Med**, v. 36, n. 4, p. 1129-37, Apr 2008.

LE MEUR, Y. et al. Maximal exercise limitation in functionally overreached triathletes: role of cardiac adrenergic stimulation. **J Appl Physiol (1985)**, v. 117, n. 3, p. 214-22, Aug 1 2014.

LEHMANN, M.; FOSTER, C.; KEUL, J. Overtraining in endurance athletes: a brief review. **Med Sci Sports Exerc**, v. 25, n. 7, p. 854-62, Jul 1993.

LIEW, F. Y.; GIRARD, J. P.; TURNQUIST, H. R. Interleukin-33 in health and disease. **Nat Rev Immunol**, v. 16, n. 11, p. 676-689, Nov 2016.

LIJNEN, P. et al. Indicators of cell breakdown in plasma of men during and after a marathon race. **Int J Sports Med**, v. 9, n. 2, p. 108-13, Apr 1988.

LIPMAN, G. S. et al. Incidence and Prevalence of Acute Kidney Injury During Multistage Ultramarathons. **Clin J Sport Med**, v. 26, n. 4, p. 314-9, Jul 2016.

LIPMAN, G. S. et al. A prospective cohort study of acute kidney injury in multi-stage ultramarathon runners: the Biochemistry in Endurance Runner Study (BIERS). **Res Sports Med**, v. 22, n. 2, p. 185-92, 2014.

LIPPI, G.; BANFI, G. Exercise-related increase of cardiac troponin release in sports: An apparent paradox finally elucidated? **Clin Chim Acta**, v. 411, n. 7-8, p. 610-1, Apr 2 2010.

LIPPI, G. et al. Variation of serum and urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) after strenuous physical exercise. **Clin Chem Lab Med**, v. 50, n. 9, p. 1585-9, Feb 14 2012.

LIPPI, G. et al. Foot-strike haemolysis after a 60-km ultramarathon. **Blood Transfus**, v. 10, n. 3, p. 377-83, Jul 2012.

LOPES, P. F. F.; DE OLIVEIRA, M. I. B.; MAX, S. Aplicabilidade clínica da variabilidade da frequência cardíaca. **Rev Neurocienc**, v. 21, n. 4, p. 600-603, 2013.

MAHLER, D. A.; LOKE, J. Pulmonary dysfunction in ultramarathon runners. **Yale J Biol Med**, v. 54, n. 4, p. 243-8, Jul-Aug 1981.

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.

MAIRBAURL, H.; RUPPE, F. A.; BARTSCH, P. Role of hemolysis in red cell adenosine triphosphate release in simulated exercise conditions in vitro. **Med Sci Sports Exerc**, v. 45, n. 10, p. 1941-7, Oct 2013.

MALCZEWSKA-LENCZOWSKA, J. et al. Reticulocyte and erythrocyte hypochromia markers in detection of iron deficiency in adolescent female athletes. **Biol Sport**, v. 34, n. 2, p. 111-118, Jun 2017.

MANSOUR, S. G. et al. Kidney Injury and Repair Biomarkers in Marathon Runners. **Am J Kidney Dis**, v. 70, n. 2, p. 252-261, Aug 2017.

MARON, M. B.; HAMILTON, L. H.; MAKSUD, M. G. Alterations in pulmonary function consequent to competitive marathon running. **Med Sci Sports**, v. 11, n. 3, p. 244-9, Fall 1979.

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.

MAZZESCHI, C. et al. The impact of strenuous group physical activity on mood states, personal views, body composition, and markers of myocardial damage in overweight/obese adults: the "Step-by-step Italy's coast to coast" trek. **Biomed Res Int**, v. 2014, p. 854129, 2014.

MCALLISTER, R. M. Adaptations in control of blood flow with training: splanchnic and renal blood flows. **Med Sci Sports Exerc**, v. 30, n. 3, p. 375-81, Mar 1998.

MCCULLOUGH, P. A. et al. Changes in renal markers and acute kidney injury after marathon running. **Nephrology (Carlton)**, v. 16, n. 2, p. 194-9, Feb 2011.

MCLAY, K. M.; MURIAS, J. M.; PATERSON, D. H. Similar pattern of change in Vo2 kinetics, vascular function, and tissue oxygen provision following an endurance training stimulus in older and young adults. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 312, n. 4, p. R467-R476, Apr 1 2017.

MILES, D. S. et al. Changes in pulmonary diffusing capacity and closing volume after running a marathon. **Respir Physiol**, v. 52, n. 3, p. 349-59, Jun 1983.

MOOREN, F. C. et al. Exercise delays neutrophil apoptosis by a G-CSF-dependent mechanism. **J Appl Physiol (1985)**, v. 113, n. 7, p. 1082-90, Oct 2012.

MRAKIC-SPOSTA, S. et al. Effects of Mountain Ultra-Marathon Running on ROS Production and Oxidative Damage by Micro-Invasive Analytic Techniques. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p. e0141780, 2015.

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.

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.

OST, M. et al. Regulation of myokine expression: Role of exercise and cellular stress. **Free Radic Biol Med**, v. 98, p. 78-89, Sep 2016.

PARKS, R. B.; HETZEL, S. J.; BROOKS, M. A. Iron Deficiency and Anemia among Collegiate Athletes: A Retrospective Chart Review. **Med Sci Sports Exerc**, v. 49, n. 8, p. 1711-1715, Aug 2017.

PATSCHAN, D.; PATSCHAN, S.; MULLER, G. A. Inflammation and microvasculopathy in renal ischemia reperfusion injury. **J Transplant**, v. 2012, p. 764154, 2012.

PEAKE, J.; NOSAKA, K.; SUZUKI, K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. **Exerc Immunol Rev**, v. 11, p. 64-85, 2005.

PEAKE, J. M. et al. Muscle damage and inflammation during recovery from exercise. **J Appl Physiol (1985)**, v. 122, n. 3, p. 559-570, Mar 1 2017.

PEELING, P. et al. Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. **Eur J Appl Physiol**, v. 103, n. 4, p. 381-91, Jul 2008.

PEELING, P. et al. Iron status and the acute post-exercise hepcidin response in athletes. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e93002, 2014.

PETEJOVA, N.; MARTINEK, A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. **Crit Care**, v. 18, n. 3, p. 224, May 28 2014.

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.

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.

PREDEL, H. G. Marathon run: cardiovascular adaptation and cardiovascular risk. **Eur Heart J**, v. 35, n. 44, p. 3091-8, Nov 21 2014.

PROIETTI, R. et al. Heart Rate Variability Discriminates Competitive Levels in Professional Soccer Players. **J Strength Cond Res**, v. 31, n. 6, p. 1719-1725, Jun 2017.

REID, R. I.; HOSKING, D. H.; RAMSEY, E. W. Haematuria following a marathon run: source and significance. **Br J Urol**, v. 59, n. 2, p. 133-6, Feb 1987.

REINHART, W. H. The optimum hematocrit. **Clin Hemorheol Microcirc**, v. 64, n. 4, p. 575-585, 2016.

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.

RONCAL-JIMENEZ, C. et al. Heat Stress Nephropathy From Exercise-Induced Uric Acid Crystalluria: A Perspective on Mesoamerican Nephropathy. **Am J Kidney Dis**, v. 67, n. 1, p. 20-30, Jan 2016.

ROSS, E. et al. Changes in respiratory muscle and lung function following marathon running in man. **J Sports Sci**, v. 26, n. 12, p. 1295-301, Oct 2008.

RUPPRECHT, S. et al. Association Between Systemic Inflammation, Carotid Arteriosclerosis, and Autonomic Dysfunction. **Transl Stroke Res**, May 16 2019.

SANDSTROM, G. et al. Increased Level of Serum Hepcidin in Female Adolescent Athletes. **Clin J Sport Med**, Apr 27 2017.

SANTOS, V. C. et al. Marathon Race Affects Neutrophil Surface Molecules: Role of Inflammatory Mediators. **PLoS One**, v. 11, n. 12, p. e0166687, 2016.

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, 2010.

SCOTT, J. M. et al. Cardiovascular consequences of completing a 160-km ultramarathon. **Med Sci Sports Exerc**, v. 41, n. 1, p. 26-34, Jan 2009.

SEEDAT, Y. K. et al. Acute renal failure in the "Comrades Marathon" runners. **Ren Fail**, v. 11, n. 4, p. 209-12, 1989.

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. Evidence of exercise-induced cardiac dysfunction and elevated cTnT in separate cohorts competing in an ultra-endurance mountain marathon race. **Int J Sports Med**, v. 23, n. 7, p. 489-94, Oct 2002.

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.

SHEPHARD, R. J. Exercise proteinuria and hematuria: current knowledge and future directions. **J Sports Med Phys Fitness**, v. 56, n. 9, p. 1060-76, Sep 2016.

SHIN, K. A. et al. Comparison of Changes in Biochemical Markers for Skeletal Muscles, Hepatic Metabolism, and Renal Function after Three Types of Long-distance Running: Observational Study. **Medicine (Baltimore)**, v. 95, n. 20, p. e3657, May 2016.

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

SIERRA, A. P. et al. Analysis of Participation and Performance in Half Marathon Runners. **Journal of Sports Science**, v. 3, n. 2, p. 96-104, 2015.

SIERRA, A. P. et al. Reduction in Post-Marathon Peak Oxygen Consumption: Sign of Cardiac Fatigue in Amateur Runners? **Arq Bras Cardiol**, v. 106, n. 2, p. 92-6, Feb 2016.

SIERRA, A. P. et al. Changes in biomarkers of myocardial lesion in runners after the São Paulo International Marathon. **Rev Bras Med Esporte** v. 21, n. 3, p. 214-218, 2015.

SIERRA, A. P. et al. Impairment on Cardiopulmonary Function after Marathon: Role of Exhaled Nitric Oxide. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2019, p. 5134360, 2019.

SIERRA, A. P. et al. Reduction in Post-Marathon Peak Oxygen Consumption: Sign of Cardiac Fatigue in Amateur Runners? **Arq Bras Cardiol**, v. 106, n. 2, p. 92-6, Jan 12 2016.

STARK, H.; SCHUSTER, S. Comparison of various approaches to calculating the optimal hematocrit in vertebrates. **J Appl Physiol (1985)**, v. 113, n. 3, p. 355-67, Aug 2012.

STEENSBERG, A. The role of IL-6 in exercise-induced immune changes and metabolism. **Exerc Immunol Rev**, v. 9, p. 40-7, 2003.

STEENSBERG, 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.

STEENSBERG, A. et al. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. **J Physiol**, v. 529 Pt 1, p. 237-42, Nov 15 2000.

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.

STICKLAND, M. K. et al. The effects of cycle racing on pulmonary diffusion capacity and left ventricular systolic function. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 138, n. 2-3, p. 291-9, Nov 14 2003.

SUGAMA, K. et al. Urinary excretion of cytokines versus their plasma levels after endurance exercise. **Exerc Immunol Rev**, v. 19, p. 29-48, 2013.

TELFORD, R. D. et al. Footstrike is the major cause of hemolysis during running. **J Appl Physiol (1985)**, v. 94, n. 1, p. 38-42, Jan 2003.

TENG, M. W. et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. **Nat Med**, v. 21, n. 7, p. 719-29, Jul 2015.

TILLER, N. B. Pulmonary and Respiratory Muscle Function in Response to Marathon and Ultra-Marathon Running: A Review. **Sports Med**, v. 49, n. 7, p. 1031-1041, Jul 2019.

TILLER, N. B. et al. Physiological and Pathophysiological Consequences of a 25-Day Ultra-Endurance Exercise Challenge. **Front Physiol**, v. 10, p. 589, 2019.

TILLER, N. B.; TURNER, L. A.; TAYLOR, B. J. Pulmonary and respiratory muscle function in response to 10 marathons in 10 days. **Eur J Appl Physiol**, v. 119, n. 2, p. 509-518, Feb 2019.

TREFF, G. et al. Total haemoglobin mass, maximal and submaximal power in elite rowers. **Int J Sports Med**, v. 35, n. 7, p. 571-4, Jun 2014.

TSAI, K. Z. et al. Association between mild anemia and physical fitness in a military male cohort: The CHIEF study. **Sci Rep**, v. 9, n. 1, p. 11165, Aug 1 2019.

TULLOH, L. et al. Raised troponin T and echocardiographic abnormalities after prolonged strenuous exercise--the Australian Ironman Triathlon. **Br J Sports Med**, v. 40, n. 7, p. 605-9, Jul 2006.

VANDERLEI, L. C. M. et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 24, n. 2, p. 205-217 %@ 0102-7638, 2009.

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.

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.

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.

WUTHRICH, T. U. et al. Aspects of respiratory muscle fatigue in a mountain ultramarathon race. **Med Sci Sports Exerc**, v. 47, n. 3, p. 519-27, Mar 2015.

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.

ZELENKOVA, I. E. et al. Relationship between total haemoglobin mass and competitive performance in endurance athletes. **J Sports Med Phys Fitness**, Sep 27 2018.

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 DESTES 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) Pessoas Esportivos:

Esporte Praticado:

Início:

Posição:

horas/ semana treino:

B) Pessoas Patológicas:

☐ 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
- ☐ Dispneia (“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 _____☐ Crepitações: 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	
suprailiaca	
abdomen	
coxa	
perna	

Perímetros

torax	
cintura	
abdomen	
quadril	
coxa	
braço	
antebraço	
perna	

Peso: _____

Estatura: _____

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

Av postural