Giuseppe Sebastiano Dioguardi

**Avaliação dos efeitos da corrida de maratona nos marcadores de
estresse oxidativo, inflamatórios e miocárdicos**

Tese apresentada ao Instituto Dante
Pazzanese de Cardiologia, Entidade
Associada da Universidade de São
Paulo para a obtenção do título de
Doutor em Ciências

Área de concentração: Medicina,
Tecnologia e Intervenção em
Cardiologia.

Orientador: Prof. Dr. Michel Batlouni

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Dioguardi, Giuseppe Sebastiano

Avaliação dos efeitos da corrida de maratona nos marcadores de estresse oxidativo, inflamatórios e miocárdicos / Giuseppe Sebastiano Dioguardi. – São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia.
Universidade de São Paulo.

Área de Concentração: Medicina, Tecnologia e Intervenção
em Cardiologia

Orientador: Dr. Michel Batlouni

Descritores: 1. CORRIDA. 2. EXERCÍCIO. 3. ESTRESSE
OXIDATIVO. 4. TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO. 5.
ATEROSCLEROSE.

“A Prometeu, que ao roubar o fogo de Zeus e entregá-lo aos homens, deu-lhes o conhecimento e iniciou a história da humanidade”.

Dedicatória

Ao meu pai Pasquale (in memoriam) e minha mãe Maria,
meus exemplos.

Ao meu irmão Francesco (in memoriam) pela afeição
fraterna.

À minha esposa Regina, com quem descobri o sentido da
vida.

Aos meus filhos Gabriela e Giuseppe Jr, nossa
continuidade.

Ao meu neto Tomás, que fez renascer nossa família.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Michel Batlouni, meu orientador e meu grande professor dentro do IDPC. Com seu estudo pioneiro sobre futebolistas profissionais iniciou a Cardiologia do Esporte no Brasil, trilha hoje seguida por tantos de nós, originando inclusive esta tese.

Ao Prof. Dr. Nabil Ghorayeb, grande amigo e companheiro de jornada na Seção de Cardiologia do Esporte do IDPC.

Aos meus colegas da Seção de Cardiologia do Esporte, Dr. Ricardo Contesini Francisco e Dr. Thiago Ghorayeb Garcia, de quem obtive inestimável ajuda.

Ao Dr. André Bachi, pela realização dos exames laboratoriais na UNIFESP e que sem sua participação talvez a tese não pudesse ter sido efetuada.

À Dra. Maria Beatriz Leme Monteiro, cuja ajuda nos exames clínicos e na sistematização dos exames complementares foi inestimável.

Ao Dr. Ronaldo Leão Abud e ao Instituto Paulista de Medicina Preventiva, do qual é presidente, que graças a

suas ideias, associando reações oxidativas e doenças, e ao financiamento de parte dos exames de perfil oxidativo e das citocinas, contribuíram decisivamente para a realização desta tese.

Ao Dr. Romeu Sérgio Meneghelo e Dr. Luiz Eduardo Mastrocola pela orientação e realização dos testes ergométricos e cardiopulmonares na Seção de Ergometria e Reabilitação do IDPC.

À Dra. Vera Gimenez, que efetuou os exames de ecocardiograma.

Ao Dr. Ibrahim M. Pinto e Dr. Afonso Shiozaki da Seção de Tomografia do IDPC, pela orientação e realização das angiotomografias coronárias.

Ao Dr. André Toi, do laboratório de análises clínicas, que ordenou e supervisionou a realização dos exames laboratoriais.

Ao Dr. Mauro Vaisberg pela ajuda nos exames realizados na UNIFESP.

Ao educador físico Luis Antonio Luna Jr, que ajudou a recrutar os atletas e a organizar a realização dos testes cardiopulmonares.

À nutricionista Fernanda Cassullo Amparo, da Seção de Nutrição do IDPC, pela realização dos exames de bioimpedância.

À bibliotecária Sra. Anna Simene Souza Leite, pela organização da tese.

Ao Sr. Luciano Araujo pelo orientação editorial.

Aos funcionários do laboratório de análises clínicas do IDPC na pessoa da Dra. Fernanda Cavalheiro Fernandes.

Às técnicas do laboratório de pesquisa clínica, pela coleta e armazenamento de sangue dos participantes do estudo, Sra. Taís Ferreira Testi e Cristiane Alves.

À secretária atual da Seção de Cardiologia do Esporte, Sra. Elza Atsuko Takiguti Ide e a ex-secretária Elza Vieira da Silva.

À secretária Sra. Alessandra Alcantara de Souza Domingues pela ajuda na digitação da tese.

Às funcionárias das Seções de Ecocardiografia Sra. Rosangela Armando de Jesus, de Ergometria Sra. Sivanira da Silva Oliveira e da Tomografia Sra. Rosiclei Alves Bonfante.

Aos funcionários Luiz Antonio da Silva, Marluce Santana Passos, Ana Luzia de Souza, Maria Auxiliadora Medina e Maria Aparecida Bartholomeu, sempre solícitos quando deles necessitei.

Aos atletas, motivo da tese, e aos controles, que possibilitaram este estudo.

À Comissão de Pós-Graduação do IDPC.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de gráficos

Lista de figuras

Lista de tabelas

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Maratona Lendária.....	1
1.2 Maratona na Era Moderna.....	1
1.3 Características fisiológicas e metabólicas da maratona.....	2
1.3.1 Adaptações do organismo à exercícios de resistência.....	2
1.4 Maratona, Saúde Geral e Coração.....	11
1.4.1 Relevância clínica.....	11
1.4.2 Efeitos da maratona sobre a saúde.....	12
1.5 Maratona e estresse oxidativo do exercício.....	14
1.5.1 Estresse oxidativo induzido pelo exercício.....	17
1.5.2 Relevância do estresse oxidativo induzido pela maratona.....	18
1.5.3 LDL oxidada e anticorpos anti LDL oxidada.....	19
1.6 Maratona e inflamação.....	20

2 OBJETIVO.....	21
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	22
3.1 Casuística.....	22
3.2 Métodos.....	23
3.2.1 Tipo e delineamento do estudo.....	23
3.2.2 Avaliação clínica.....	23
3.2.3 Composição corpórea e gasto calórico.....	24
3.2.4 Análises laboratoriais.....	24
3.2.5 Teste cardiopulmonar e teste ergométrico.....	32
3.2.6 Ecodopplercardiograma.....	34
3.2.7 Angiotomografia computadorizada coronária.....	35
3.3 Análise estatística.....	36
4 RESULTADOS.....	38
4.1 Características clínicas e dados da prova.....	38
4.2 Resultados em condições basais.....	38
4.2.1 Perfil oxidativo do plasma.....	39
4.2.2 Marcadores imunoinflamatórios.....	40
4.2.3 Marcadores músculo-esqueléticos.....	41
4.2.4 Marcadores cardíacos.....	41
4.2.5 Perfil lipídico.....	41
4.2.6 Ecodopplercardiograma.....	42

4.2.7 Angiotomografia computadorizada coronária.....	42
4.3 Resultados dos maratonistas nos períodos basal, imediatamente e 72 horas após a corrida.....	43
4.3.1 Perfil oxidativo do plasma.....	43
4.3.2 Perfil imunoinflamatório do plasma.....	45
4.3.3 Marcadores músculo-esqueléticos.....	46
4.3.4 Marcadores cardíacos.....	47
4.3.5 Perfil lipídico.....	47
5 DISCUSSÃO.....	49
5.1 Estresse oxidativo induzido pelo exercício.....	50
5.2 Estresse oxidativo do exercício, LDL oxidada e anticorpos anti-LDL oxidada.....	52
5.3 Marcadores imunoinflamatórios.....	54
5.4 Marcadores de dano músculo-esqueléticos.....	58
5.5 Marcadores cardíacos.....	58
5.6 Perfil lipídico.....	59
5.7 Implicações clínicas.....	59
5.8 Limitações do estudo.....	61
6 CONCLUSÕES.....	62
7 ANEXO.....	63
8 REFERÊNCIAS.....	69

Lista de abreviaturas e símbolos

DNA	Ácido desóxirribonucleico
RNA	Ácido ribonucleico
NADP	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato
DC	Débito cardíaco
VS	Volume sistólico
HDL	Lipoproteína de alta densidade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
apoA₁	Apolipoproteína A ₁
apoB	Apolipoproteína B
CKMB-massa	Creatinoquinase fração B-massa
CPK	Creatinofosfoquinase
DHL	Deidrogenase láctica
PCRus	Proteína C reativa ultrasensível
<	Menor que
>	Maior que
±	Mais ou menos
µL	Microlitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
m/s	Metros por segundo
ml/kg/min	Mililitros por quilo por minuto
p	Nível descritivo de probabilidade do teste

Lista de gráficos

Gráfico 1	Variáveis fisiológicas durante a maratona.....	8
Gráfico 2	Traçado da porcentagem da FC máxima em relação à corridas de diferentes distâncias.....	9
Gráfico 3	Representação esquemática do fenômeno “bater no muro”..	10
Gráfico 4	Dispersão do tempo da LDLoxidada.....	44
Gráfico 5	Leucócitos pré, imediatamente e 72h após a maratona.....	46

Lista de figuras

Figura 1	Espécies reativas e antioxidantes.....	16
Figura 2	Geração de ERONs no exercício.....	18

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Características clínicas de maratonistas e controles.....	38
Tabela 2.	Características fisiológicas dos maratonistas.....	39
Tabela 3.	Dados fisiológicos da prova.....	39
Tabela 4.	Perfil oxidativo basal.....	40
Tabela 5	Marcadores imunoinflamatórios basais.....	40
Tabela 6	Marcadores músculo-esqueléticos basais.....	40
Tabela 7	Marcadores cardíacos basais.....	41
Tabela 8	Perfil lipídico basal.....	42
Tabela 9	Ecocardiograma basal.....	42
Tabela 10	Angiotomografia coronária.....	43
Tabela 11	Perfil oxidativo do plasma.....	43
Tabela 12	Perfil imunoinflamatório do plasma.....	45
Tabela 13	Marcadores músculo-esqueléticos.....	47
Tabela 14	Marcadores cardíacos.....	47
Tabela 15	Angiotomografia coronária.....	48

RESUMO

Dioguardi GS. *Avaliação dos efeitos da corrida de maratona nos marcadores de estresse oxidativo, inflamatórios e miocárdicos*. [tese]. São Paulo: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo; 2011. 101p.

Fundamentos: Os efeitos benéficos do exercício físico regular, moderado, estão bem estabelecidos. De outra parte, os efeitos do exercício intenso, prolongado e exaustivo são controversos. Alguns efeitos indesejáveis podem ser o estresse oxidativo, a oxidação da LDL nativa e a resposta inflamatória de fase aguda. **Objetivo:** avaliar essas variáveis em maratonistas. Os efeitos agudos foram avaliados imediatamente e 72 h após a corrida e os efeitos crônicos foram avaliados na comparação com grupo controle. **Casuística e métodos:** população constituída por vinte e sete maratonistas, homens, 41+-8 anos de idade, 74% brancos, sadios e 26 controles equiparáveis. **Resultados:** 1) *Em condições basais (maratonistas x controles)* no perfil oxidativo evidenciou-se: a) estado antioxidante total do plasma (TAS); 3,76+-0,34 versus 3,45+-0,32, mmol/L, p=0,002; b) peróxidos; 0,41+-0,15 versus 0,65+-0,42, p=0,011; c) LDLox; sem diferença significativa; d) anticorpos anti-Ldlox; não houve diferença significativa. No perfil imunoinflamatório observou-se: a) PCR us; 1,49+-1,11 versus 1,03+-1,39, mg/L, p=0,004; b) IL-15; 42,83+-109,47 versus 34,80+-128,57 pg/ml, p=0,021; c) TNF-alfa 8,07+-13 versus 33,98+-39,63 pg/ml. 2) *Maratonistas, condições basais versus imediatamente após a prova:* a) LDLox; 88,18+-22,05 versus 148,46+-74,76 U/L, p<0,001; b) Interleucinas: IL-6=30,08+-40,66 versus 113,61+-91,39, pg/ml, p<0,05, IL-8=38,36+-36,57 versus 85,02+-53,91,pg/ml,p<0,05, IL-10=21,08+-36,12 versus 141,82+-124,98,pg/ml,p<0,05, IL-15=42,83+-109,47 versus 169,60 +- 244,84 pg/ml,p<0,05, e TNF-alfa=8,07+-13 versus 32,65+- 42,24, pg/ml,p<0,05; c) leucócitos; 5,581+-1.122 versus 13.807+-5.393,mil/ml, p<0,05; d) Marcadores músculo-esqueléticos: mioglobina; 41+-31 versus 659+-344,ng/ml,p<0,05 (> 1600%); CPK; 205+-121 versus 403+-134, p<0,05; DHL; 107+-28 versus 302+-44 U/L, p<0,05. e) Marcadores cardíacos: CKMB-Massa; 2,65+-2,43 versus 5,34+-3,01, troponina I; 0,023+-0,032 versus 0,045+-0,044,ng/ml,p<0,05. 3) *Maratonistas, condições basais versus 72 h após a prova:* a) TAS; 3,76+-0,34 versus 3,39+-0,92 U/L, p=0,05; b) anticorpos anti-LDLox; 439,23+-409,65 versus 225,10+-189,16,U/L, p<0,001; c) peróxidos=0,41+-0,15 versus 0,49+-0,11 U/L, p=0,03. No perfil

inflamatório observou-se: a) PCR us 1,49+-1,11 versus 3,15+-2,22, mg/l, p<0,05; b) IL-8; 38,36 +- 36,57 versus 45,28+-25,21 pg/ml, p <0,05. Marcadores músculo-esqueléticos a) CPK; 205,93+-121,47 versus 601,30+-567,80 U/L, p<0,001 e b) DHL; 197,44+-28,99 versus 267,30+-78,21 U/L, p<0,001. Enzimas cardíacas: a) CKMB-Massa; 2,65+-2,43 versus 4,88+-5,60 ng/ml, p<0,05. O ecocardiograma mostrou cavidades esquerdas e massa do VE maiores em maratonistas que em controles. Adicionalmente foram submetidos a angiotomografia coronária 22 maratonistas e 20 controles. Em 5 (22,7%) dos maratonistas e em 3 (15%) dos controles, foram encontradas placas ateroscleróticas discretas. Conclusões: após corrida de maratona observa-se agudamente estresse oxidativo, aumento da LDL oxidada, resposta inflamatória de fase aguda e aumento da CKMB-massa. Estas alterações não foram observadas em condições basais.

Descritores: 1. CORRIDA. 2. EXERCÍCIO. 3. ESTRESSE OXIDATIVO. 4. TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO. 5. ATHEROSCLEROSE.

SUMMARY

Dioguardi GS. *Assessment of the marathon race effects on oxidative stress, inflammatory and myocardial markers* [thesis] S.P, Dante Pazzanese Institute Of Cardiology University of S.P 2011.

The beneficial effects of regular, moderate exercise are well established. On the other hand, the effects caused by the heavy and exhaustive exercise for longer periods are controversial. Some of these unpleasant effects may be oxidative stress, the oxidation of the native LDL and acute phase inflammatory response.

Objective:

Assess these variables in marathon runners.

The acute effects were assessed immediately and 72 hours after the race, the chronic effects were assessed in basal condition and in comparison with the control group.

Methods:

A population consisting of 27 marathon runners, male, 41 ± 8 y old, 74% white, healthy and 26 matchable controls.

Results:

1) On basal conditions (marathon runners X control group) regarding oxidative profile, the findings were the following:

- a) Total Anti-oxidant State of the plasma (TAS); 3.76 ± 0.34 versus 3.45 ± 0.35 mmol/L, $p=0.002$;
- b) Peroxides 0.48 ± 0.15 versus 0.65 ± 0.42 , $p=0.011$
- c) Anti ox LDL antibodies, and oxLDL without a significant difference.

In the immunoinflammatory profile the findings are the following observed:

- a) us CRP; 1.49 ± 1.11 versus 1.03 ± 1.36 , mg/L, $p=0.004$;
- b) IL-15; 42.83 ± 109.47 versus 34.80 ± 128.57 pg/ml, $p=0.021$;
- c) TNF-alfa 8.07 ± 13 versus 33.98 ± 39.63 pg/ml.

2) Marathon runners' basal conditions versus their condition immediately after the race.

- a) OxLDL; 88.18 ± 22.05 versus 148.46 ± 74.76 U/L, $p < 0.001$;
- b) Interleukines: IL-6 = 30.08 ± 40.66 versus 113.61 ± 91.39 , pg/ml $p < 0.05$, IL-8 = 38.63 ± 36.57 versus 85.02 ± 53.91 , pg/ml, $p < 0.05$, IL-10 = 21.08 ± 36.12 versus 141.82 ± 124.98 , pg/ml, $p < 0.05$, IL-15 = 42.83 ± 109.47 versus 169.60 ± 244.84 pg/ml, $p < 0.05$, e TNF- α = 8.07 ± 13 versus 32.65 ± 42.24 , ph/ml, $p < 0.05$;
- c) leucocytes; 5.581 ± 1.122 versus 13.807 ± 5.393 , mil/ml, $p < 0.05$;
- d) skeletal muscle markers: myoglobine; 41 ± 31 versus 659 ± 344 , ng/ml, $p < 0.05$ ($> 1600\%$); CPK; 205 ± 121 versus 403 ± 134 , $p < 0.05$; DHL; 107 ± 28 versus 302 ± 44 U/L, $p < 0.05$.
- e) Myocardial markers: CKMB-mass; 2.65 ± 2.43 versus troponina I; 0.023 ± 0.032 versus 0.045 ± 0.044 , ng/ml, $p < 0.05$.

3) Marathon runners' basal conditions versus their condition 72 hours after the race:

- a) TAS; 3.76 ± 0.34 versus 3.39 ± 0.92 U/L, $p = 0.05$;
- b) Anti-oxLDL antibodies; 439.23 ± 409.65 versus 225.10 ± 489.16 , U/L, $p < 0.001$;
- c) Peroxides = 0.41 ± 0.15 versus 0.49 ± 0.11 U/L, $p = 0.03$. Regarding the oxidative profile, the following was found:
 - a) us CRP 1.49 ± 1.11 versus 3.15 ± 2.22 , mg/l, $p < 0.05$;
 - b) IL-8; 38.36 ± 36.57 versus 45.28 ± 25.21 pg/ml, $p < 0.05$.

Skeletal muscle markers:

- a) CPK; 205.93 ± 121.47 versus 601.30 ± 567.80 U/L, $p < 0.001$ e b) DHL; 197.4 ± 28.99 versus 267.3 ± 78.21 U/L, $p < 0.001$. Cardiac enzymes: a) CMKB-mass; 2.65 ± 2.43 versus 4.88 ± 5.6 ng/ml, $p < 0.05$.

The echocardiogram showed bigger left cavities and increased VE mass in marathon runners than the ones in the control group.

In addition, 22 marathon runners and 20 individuals in the control group were submitted to coronary angiotomography.

Discreet atherosclerotic plaques were found in five marathon runners and in three individuals of the control group.

Conclusion:

Accute oxidative stress, inflammatory response acute phase, increased oxLDL as well as a higher level of the CKMB mass were observed after the marathon race.

Descriptors: 1. RACE. 2. EXERCISE. 3. OXIDATIVE STRESS. 4. EXERCISE TOLERANCE. 5. ATHEROSCLEROSIS.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Maratona Lendária

Maratona é uma das mais difíceis, exaustivas e emocionantes provas do atletismo. O percurso, de 42,195km, corresponde, aproximadamente, à distância entre as cidades de Marathon e Atenas, na Grécia. Por sua importância histórica e simbolismo, é tradicionalmente o último evento dos Jogos Olímpicos. Foi idealizada por Pierre Frédy, Baron de Coubertin e outros fundadores das modernas olimpíadas como homenagem à Pheidippides, que correu de Marathon a Atenas para anunciar a vitória grega contra os persas, na batalha de Maratona (490 a.C.)¹. Pheidippides conseguiu o intento mas, acredita-se, que como consequência do enorme esforço físico dispendido, logo após dizer aos atenienses “vencemos”, teve morte súbita. O extraordinário significado da vitória em Marathon para os gregos daquela época foi expresso por Ésquilo (525-456 a.C), o "pai" do teatro grego, que ao escrever seu próprio epitáfio, fez questão de lembrar a sua valentia na referida batalha².

1.2 Maratona na Era Moderna

A corrida da Maratona foi incluída nos primeiros jogos olímpicos da Era Moderna, realizados em Atenas, em 1896. A prova é um dos marcos da civilização ocidental, pois significa a capacidade de vencer enormes desafios. Atualmente correr a distância correspondente ao percurso entre as

duas cidades transformou-se em desafio ao poder físico e mental do homem, com conotações histórico-míticas, a ser vencido por atletas e esportistas com muito sacrifício, para finalmente chegar ao pódio da superação humana.

A maratona de Boston, nos Estados Unidos, disputada desde 1897, é a mais antiga. As principais maratonas mundiais constituem o circuito World Marathon Majors - WMM, que engloba as maratonas de Boston, Londres, Berlim, Chicago e Nova York.

1.3 Características fisiológicas e metabólicas da maratona

Fisiologicamente, maratona é esporte de resistência, preponderantemente aeróbico, dinâmico, intenso, prolongado (dura mais de duas horas), exaustivo e até mesmo extenuante³⁻⁷. O tempo médio da prova de atletas profissionais do sexo masculino é pouco mais de 2 horas e, de amadores, cerca de 4 horas e 30 minutos.

1.3.1 Adaptações do organismo a exercícios de resistência

Atualmente, exercícios de resistência têm sido mais designados pela expressão inglesa *endurance*. Especificamente em relação à maratona, devem ser desenvolvidas habilidades para atividade física de *endurance*, ou

seja, músculos oxidativos, força, resistência, metabolismo preponderantemente aeróbico e, em menor escala, o anaeróbico.

1.3.1.1 Adaptações gerais

Para manter a atividade muscular dinâmica por longo período de tempo, são necessárias força e resistência nos músculos ativos e adequado aporte e utilização de oxigênio. Para isto, é preciso algum grau de hipertrofia muscular, um sistema circulatório de aporte e organelas (mitocôndrias), enzimas e substratos energéticos celulares adequados. A hipertrofia envolve dois mecanismos principais: a) nuclear (produção de actina, miosina e troponina, dependentes do DNA e RNA) e b) sarcoplasmática, ou seja, concentração intracelular de mitocôndrias, ribossomos, glicogênio, triglicérides, etc.. Durante o treinamento e corridas de maratona, a energia necessária requer grande aumento do consumo de oxigênio muscular, que depende do fluxo sanguíneo e da captação de nutrientes e oxigênio. O aumento do fluxo sanguíneo resulta da elevação do débito cardíaco e da redistribuição do fluxo para a musculatura. A maior capacidade de extrair oxigênio depende da capilarização da musculatura e da atividade oxidativa do músculo⁸.

1.3.1.2 Adaptações cardiovasculares

O aumento do débito cardíaco durante o exercício dinâmico é principalmente determinado por elevação da frequência cardíaca (FC). No exercício dinâmico máximo, ocorre aumento de até quatro vezes do débito cardíaco (DC), decorrente de aumento de três vezes da frequência cardíaca e de duas vezes do volume sistólico. A FC é o componente que mais contribui durante a maratona ao aumento do DC, pois pode adaptar-se durante a corrida. O aumento do volume sistólico (VS) ocorre principalmente na fase inicial, estabilizando-se posteriormente. A diferença artério-venosa de oxigênio também aumenta, podendo chegar a até três vezes em relação ao estado de repouso⁸. A pressão arterial também se altera durante o exercício dinâmico; a sistólica aumenta e a diastólica tende a ligeira redução, de modo que a pressão arterial média se eleva discretamente.

O sistema cardiovascular nos exercícios de resistência, como a maratona, é fundamental na oferta e transporte do oxigênio e para isso sofre diversas transformações fisiológicas para bem executar sua tarefa. Em síntese, observa-se em atletas⁹⁻¹⁰.

- a) menor frequência cardíaca em repouso e em qualquer nível de exercício;
- b) redução mais rápida da frequência cardíaca após exercício;
- c) maior volume sistólico em repouso e durante exercícios progressivos;

- d) elevação do débito cardíaco máximo;
- e) aumento do consumo máximo de oxigênio (VO₂ máx);
- f) volume cardíaco aumentado em estreita correlação com o volume sistólico durante o exercício;
- g) pressões de enchimento do coração (pressão diastólica final do ventrículo direito e pressão capilar pulmonar) normais em repouso e ligeiramente elevadas durante o exercício;
- h) diminuição da resistência periférica total e redistribuição do fluxo sanguíneo;
- i) aumento da extração de oxigênio pelos músculos esqueléticos periféricos, níveis pouco aumentados de lactato sanguíneo e aumento da diferença arteriovenosa de oxigênio máxima;
- j) dilatação e hipertrofia cardíacas.

Essas alterações cardiovasculares resultam provavelmente de complexa interação de mecanismos centrais e periféricos, operando em níveis estruturais, eletrofisiológicos, bioquímicos, metabólicos e neurogênicos. E dependem da intensidade e da duração do treinamento, do tipo de atividade atlética e de fatores genéticos. As adaptações cardiovasculares da maratona seguem o padrão dos esportes dinâmicos de alta intensidade, como demonstrado em futebolistas profissionais por Batlouni, em tese original há mais de 30 anos¹⁰.

1.3.1.3 Respostas fisiológicas e metabólicas agudas à maratona

As corridas de longa distância situam-se entre as atividades esportivas que mais requerem esforço e resistência. Na tentativa de regular o esforço, para que o atleta possa terminar a prova, vários sistemas fisiológicos interagem para manter a homeostase. Um destes sistemas, talvez o principal, baseia-se na antecipação ou estimativa de quando o exercício terminará. Utiliza a memória da prática de exercícios anteriores, da experiência de competições prévias e ferramentas fisiológicas simples de controle e de performance, como a frequência cardíaca ou marcadores psicofisiológicos de percepção do esforço, além de sensores que reconhecem a fadiga muscular e integra-os de maneira tal que a fadiga progressiva é proporcional à percentagem relativa do evento total¹¹⁻¹⁵.

Esta retroalimentação sensorial da fadiga é obtida principalmente por informações originadas do acúmulo de metabólitos nos músculos locomotores e enviadas ao sistema nervoso central¹⁶. Estes sistemas regulam o desenvolvimento da fadiga e previnem a ultrapassagem do limiar de cansaço muscular acentuado, com potencial para evoluir a lesão muscular estrutural¹⁷.

Com o objetivo de avaliar como os humanos controlam a intensidade do esforço em exercícios exaustivos de *endurance*, Esteve-Lanao et al⁴, mediram algumas variáveis fisiológicas durante maratona, entre as quais frequência cardíaca (FC) e velocidade de corrida e as compararam às obtidas num teste cardiopulmonar. A FC inicial é cerca de 80% da máxima e

a final cerca de 90%, com média de 85%. Pela correlação entre FC e VO₂max, a maratona é corrida a 70% do VO₂max na fase inicial e até a 85% na fase final. A comparação com teste cardiopulmonar mostra que em 70% do tempo a corrida é efetuada em esforço situado entre o primeiro limiar ventilatório e o ponto de compensação respiratório e em 30% do tempo, em esforço que se situa acima do ponto de compensação respiratória, portanto em acidose. (Gráfico 1)

Gráfico 1. Variáveis fisiológicas durante a maratona.

Em cima: FC de pico e FC média sustentadas durante corridas com durações variáveis, expressas em porcentagem (%) da FC máxima.

Embaixo: Tempo gasto (%), em proporção relativa da FC de cada evento por zonas de intensidade metabólica, definidos como: abaixo do limiar ventilatório (zona I – baixa intensidade); entre o limiar ventilatório e o limiar de compensação respiratório (zona II – moderada intensidade) e acima do limiar de compensação respiratório (zona III- alta intensidade).
K:quilômetros; ½ M: meia maratona (21,1 Km); M: maratona (42.2 Km);

No Gráfico 2, observam-se os traçados contínuos do comportamento da FC em corridas de diferentes distâncias.

Gráfico 2. Traçados da porcentagem da FC máxima em relação à corridas de diferentes distâncias: 10Km, 21Km e 42Km

Ao redor de 20 km, da corrida de maratona a FC eleva-se adicionalmente. No processo metabólico, começa a diminuir a reserva de hidratos de carbono e inicia-se de maneira mais intensa a oxidação de lípidos, preponderantemente ácidos graxos. O processo é progressivo e até o fim da prova há forte depleção de glicogênio. Começa também a

aumentar a proporção do metabolismo anaeróbico e a produção de ácido láctico. Estes fatores, entre outros, contribuem para a fadiga e consequente aumento do esforço para manter a performance, sem que a maioria o consiga, o que pode resultar num dos fenômenos físico-metabólicos mais característicos da maratona, o “bater no muro” (*“hitting the wall”*, dos anglo-americanos) (Gráfico 3). O “muro” é na verdade o ponto de mudança, em geral após 32 km de corrida, quando os depósitos de glicogênio estão esgotados e a energia para a contração dos músculos esqueléticos provém principalmente da oxidação das gorduras.

Gráfico 3. Representação esquemática do fenômeno “bater no muro”, em maratonista, com acentuado decréscimo da velocidade a partir do Km 35.

Clinicamente, o corredor sente extrema fraqueza, perda da coordenação física, confusão mental, parestesias, náuseas, vômitos, espasmos musculares, hipoglicemia, tonturas e pode, também, desmaiar. Manifestações clínicas mais intensas podem ocorrer. Quando a fadiga se

manifesta mais intensamente, a não redução proporcional do esforço pode dar origem à dramática perda da homeostase e consequente colapso cardiocirculatório com risco de morte. Este processo é reponsável por várias mortes nos esportes de *endurance* e é conhecido como “choque térmico”. A “catástrofe fisiológica” pode estar relacionada ao desconhecimento do atleta em regular o esforço ou, mais frequentemente, negar-se a reduzi-lo. Isto é particularmente grave se houver cardiopatia subjacente ou uso de fármacos que afetem o controle cerebral ou o coração, mesmo em atletas muito bem treinados.

1.4 Maratona, saúde geral e coração

1.4.1 Relevância clínica

A partir das Olimpíadas de Roma, as corridas de rua e, a maratona em particular, ganharam forte apelo popular. Estima-se atualmente em 80 milhões o número de corredores de rua na Europa 40 milhões, nos Estados Unidos (EUA) e quatro milhões no Brasil¹⁸⁻²⁰.

Especificamente em relação às maratonas, foram realizadas no mundo, em 2009, cerca de 2270 provas, com 1.321.450 participantes. No Brasil há 12 maratonas programadas, sendo a maior a de S.Paulo. A mais concorrida é a de Nova York, com cerca de 43.000 corredores em 2009²¹.

1.4.2 Efeitos da maratona sobre a saúde

A maratona é esporte exaustivo, frequentemente extenuante. Assim como as competições, os treinamentos também envolvem grande magnitude de exercícios. Consideramos o exercício extenuante quando ocorre fadiga extrema que leva o atleta, consciente ou inconscientemente, a reduzir o ritmo ou mesmo interrompê-lo. É um claro mecanismo de defesa do organismo²² cujo ápice pode ser exemplificado na maratona pelo fenômeno “*hiting the wall*”.

Assim sendo, os maratonistas constituem um grupo especial para o estudo dos efeitos do esporte de *endurance* no organismo humano, tanto no aspecto fisiológico, como no nocivo à saúde. Isto é de particular importância, uma vez que alguns estudos sugerem que exercícios físicos intensos e prolongados podem associar-se a danos à saúde em geral¹⁴⁻²² e ao sistema cardiovascular em particular²⁴⁻⁴⁴.

À primeira vista, isto parece paradoxal, pois há também numerosas evidências de que a atividade física promove expressivos efeitos benéficos no organismo e por isso tem desempenhado papel fundamental na prevenção e tratamento de várias doenças crônicas e principalmente cardíacas⁴⁵⁻⁶¹. Estes benefícios foram demonstrados tanto na população geral, como na reabilitação física e cardíaca, e também em atletas de *endurance*, inclusive com diminuição da morbimortalidade global e cardiovascular em longo prazo⁶²⁻⁶⁵.

De outra parte, outros autores concluíram que, apesar da taxa de mortalidade e da incidência de doenças cardiovasculares (DCV) geralmente diminuírem em paralelo ao aumento da atividade física, pode ocorrer inversão dessa tendência nos indivíduos com atividades físicas associadas a gasto energético muito alto^{35, 36, 66}. É muito plausível, portanto, que em relação ao coração, o esforço extenuante da maratona possa ter efeitos graves, principalmente, mas não obrigatoriamente, em presença de cardiopatia, mesmo subclínica.

Schmermund⁶⁷ considera que esforços extremos, como os da maratona, não promovem benefícios em termos de saúde e longevidade e não raramente, entre os milhares de corredores, alguns sucumbem por evento coronário agudo ou arritmia cardíaca fatal.

A suspeita sobre os riscos cardíacos da maratona foram se confirmando ao longo da própria história, iniciada por Pheidippides conforme mencionado anteriormente. Desde a primeira morte nas Olimpíadas Modernas, em Estocolmo em 1912, outros eventos fatais, ocorridos na Era Contemporânea, levaram à preocupação e reflexão sobre os limites do organismo frente ao esforço físico. Noakes⁶⁸⁻⁷⁰ e Green⁷¹ relataram, em atletas, morte cardíaca, infarto do miocárdio (com e sem aterosclerose coronária) e colapso agudo com fibrilação ventricular, durante ou logo após maratona. Além disso, alguns estudos sugeriram dano cardíaco permanente (fibrose miocárdica) em maratonistas saudáveis e inclusive a possibilidade de relação causal entre maratona e aterosclerose⁷². Este é outro tema em

discussão, mas o assunto é complexo. Desta forma permanecem controversos os efeitos da maratona no aparelho cardiovascular.

1.5 Maratona e estresse oxidativo do exercício

A definição mais utilizada para estresse oxidativo é a de Sies⁷³: "Desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, com predomínio dos oxidantes, levando potencialmente a dano orgânico." Nos sistemas biológicos, estresse oxidativo é frequentemente caracterizado pelas seguintes variáveis: 1) aumento da formação de radicais livres, 2) diminuição de antioxidantes, 3) desequilíbrio do processo redox (reduções e oxidações químicas) intracelular, e 4) dano oxidativo a componentes celulares (lípidos, proteínas, DNA)⁷⁴.

Qualquer elemento ou composto químico que aceite elétrons é um oxidante e o doador é um redutor; em biologia, são designados como pró-oxidantes e antioxidantes respectivamente. Quimicamente, os pró-oxidantes são de dois tipos: radicais livres: espécie capaz de existência independente e que tenha um ou mais elétrons desemparelhados na última camada orbital; não-radicalares: não possuem radicais livres. Os metais ferro, cobre e manganês são pró-oxidantes desse tipo. Em conjunto, constituem as espécies reativas (ER). O elemento central das ER pode ser oxigênio, nitrogênio, carbono ou enxofre. As ER mais importantes são as de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERNs) designadas espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs). As EROs são principalmente produzidas na respiração

pela combustão do oxigênio. As ERNs são derivadas do óxido nítrico (NO)⁷⁵, que também é um radical livre (O NO é produzido por células endoteliais, macrófagos e células do sistema nervoso, por ação do óxido nítrico sintetase (NOS) sobre a L-arginina, em presença de oxigênio e NADPH. O NO endotelial é relaxante muscular (vasos e brônquios); o produzido por macrófagos é destruidor de patógenos; o sintetizado no sistema nervoso central (SNC) é neurotransmissor e atua na memória. As fontes das espécies reativas, seus locais de produção e os antioxidantes estão expressos na Figura 1.

Figura 1. Espécies reativas e antioxidantes

Figura 1. Fontes das Espécies Reativas (ER) de Oxigênio (ERO), de Nitrogênio (ERN), derivados de Enxofre (ERS), de Cloro (ERCI), de Carbono (ERC) e Metais de transição (Mⁿ⁺¹). (Adaptado da referência 76).

O grande interesse médico no estresse oxidativo advém de estudos que sugerem ter este fenômeno papel importante no início e desenvolvimento de várias doenças humanas⁷⁷, no processo de envelhecimento⁷⁸ e em algumas respostas agudas desfavoráveis, como a queda do desempenho físico-esportivo⁷⁹⁻⁸². Ao mesmo tempo, entretanto, as reações bioquímicas de oxirredução que originam o estresse oxidativo são responsáveis por muitas ações biológicas, como a sinalização celular⁸³.

1.5.1 Estresse oxidativo induzido pelo exercício

A excessiva produção de ERONs pode resultar de uma grande variedade de causas, entre as quais o exercício físico⁸⁴⁻⁸⁵. O primeiro estudo que demonstrou os efeitos oxidativos de uma carga aguda de exercício aeróbico foi publicado em 1978 por Dillard⁸⁶. Desde então, outros estudos evidenciaram que exercícios físicos de grande magnitude com duração e intensidade suficientes para aumentar a produção de ERONs podem ter como consequência a oxidação de lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos. As implicações à saúde destes processos ainda são motivo de estudos e controvérsias^{87,88}.

A geração de ERONs em resposta a exercícios agudos pode ocorrer por diversas vias. Entre elas, a respiração mitocondrial (transferência de elétrons na cadeia de transporte e subsequente produção do radical superóxido), metabolismo prostanóide, auto-oxidação de catecolaminas e atividade enzimática oxidativa (NADPH oxidase, xantina oxidase). Além

disso, a produção de EROs ainda depende do metabolismo aeróbico ou anaeróbico e da intensidade e duração do exercício, pois os vários tipos de exercício diferem nos requerimentos energéticos, níveis de consumo de O₂ e estresse mecânico imposto aos tecidos⁸⁹. Estes mecanismos estão sintetizados na figura 2. (Adaptado da referência 90)

Figura 2. Geração de EROs no exercício

1.5.2 Relevância do estresse oxidativo induzido pela maratona

Durante as últimas décadas, nosso conhecimento sobre os efeitos biológicos do estresse oxidativo induzido pelo exercício aumentou consideravelmente. Enquanto altos níveis de radicais livres causam dano a componentes celulares, níveis baixos, e talvez até moderados, têm múltiplas

ações regulatórias nas células, tais como o controle da expressão de genes, regulação dos esquemas de respostas celulares e até modulação da força muscular esquelética⁹¹⁻⁹⁴.

A maratona, como outros esportes de longa duração, induzem à formação de grandes quantidades de radicais livres e estresse oxidativo. Os vários estudos epidemiológicos que mostraram associação entre grandes magnitudes de exercício e o aumento de risco de doenças cardiovasculares^{35-36,66}, sugeriram a participação do estresse oxidativo no fenômeno³⁶. Apesar de os organismos terem um complexo e eficiente sistema antioxidante, a defesa pode não ser suficiente para combater de forma eficaz os danos oxidativos durante e após estes exercícios.

1.5.3 LDL oxidada e anticorpos anti-LDL oxidada

O papel do estresse oxidativo e da LDLox na disfunção endotelial⁹⁴ e aterosclerose está bem estabelecido⁹⁵⁻⁹⁶ e o exercício é capaz de promover estas alterações. Em maratonistas, Liu et al³², Sanchez-Quesada et al.⁹⁷ demonstraram aumento da suscetibilidade da molécula LDL à oxidação in vitro. Pincemail et al.⁹⁸, relataram a formação de imunocomplexos entre os quais anticorpos anti-LDLox, em futebolistas e jogadores de basquete. Estes processos, podem ser alguns dos mecanismos que ligam o estresse oxidativo à promoção e desenvolvimento de doenças^{5,35}.

1.6 Maratona e inflamação

Diversos estudos demonstraram que a maratona provoca respostas inflamatórias e hemostáticas do organismo⁹⁹⁻¹⁰¹. Em princípio, a inflamação induzida pelo exercício é benéfica, pois é tentativa do organismo de prevenir ou curar danos produzidos pelo esforço físico. Ao mesmo tempo, porém, pode ocorrer disfunção transitória da imunidade e facilitar a instalação ou progressão de doenças como, por exemplo, infecções^{102,104}. Múltiplos fatores interferem no processo inflamatório induzido pelo exercício, os quais promovem ações metabólicas, hormonais e térmicas, que sinergicamente a outros como citocinas pró e anti-inflamatórias, células imunitárias e proteínas de fase aguda¹⁰⁵⁻¹¹², também interferem no processo inflamatório que se instala. Tem se associado à inflamação a própria aterosclerose¹¹³⁻¹¹⁴. A proteína “C” reativa, marcador inflamatório frequentemente associado à aterosclerose, também pode se elevar nos exercícios¹¹⁵.

A inflamação desempenha importante papel na fisiologia e patologias humanas e evidências de que ela ocorre em maratonistas, justificam estudo de algumas de suas facetas neste grupo de esportistas, vez que, seus efeitos não estão claramente estabelecidos.

OBJETIVO

2 OBJETIVO

Avaliação dos efeitos da corrida da maratona nos marcadores de estresse oxidativo, inflamatórios e miocárdicos, antes, imediatamente após e 72h após a competição.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

Foram inicialmente recrutados 30 maratonistas e 35 controles clinicamente saudáveis. Todos foram submetidos a exame clínico, coleta de sangue para exames hematológicos e bioquímicos de rotina e eletrocardiograma. Excluíram-se os que apresentaram glicemia de jejum > 110 mg/dl e/ou LDL-colesterol > 159 mg/, pressão arterial maior que 139/89 mmHg ou índice de massa corpórea (IMC) maior que 27 kg/m². Incluíram-se no estudo 27 maratonistas e 26 controles, homens, idade 41,04±8,83 anos, 74% brancos, saudáveis, participantes da Maratona da Cidade de S.Paulo, e vinte e seis controles não atletas, com características clínicas e demográficas comparáveis, recrutados entre integrantes da Polícia Civil Metropolitana de S.Paulo, e que realizavam exames médicos de pré-participação na Seção de Cardiologia do Esporte do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC). Além dos exames de seleção realizaram ecodopplercardiograma em cores modo M e bidimensional, angiotomografia coronária. Teste cardiopulmonar foi realizado nos atletas e teste ergométrico em esteira nos controles e análise no sangue ou plasma de marcadores de oxidação e inflamação. Nos maratonistas, foi realizada avaliação nutricional e de composição corpórea (bioimpedância) por uma nutricionista da Seção de Nutrição da Instituição. Os atletas não realizaram exercícios intensos 48h antes da coleta de sangue e do teste cardiopulmonar. Todos foram

informados dos objetivos do estudo e assinaram o termo de consentimento.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do IDPC.

As características clínicas dos maratonistas e dos controles eram comparáveis e estão expostas nas tabelas 1 e 2.

3.2 Métodos

3.2.1 Tipo e delineamento do estudo

Foram realizados dois tipos de estudos:

1) Comparação dos dados basais entre maratonistas e controles: estudo observacional transversal;

2) estudo de efeitos agudos da corrida nos maratonistas, imediatamente e 72 h após a maratona: coorte prospectivo, tipo “antes-depois”.

3.2.2 Avaliação clínica

No exame clínico foram avaliados: peso, altura e índice de massa corpórea (IMC); peso e altura foram aferidos em balança antropométrica; o IMC foi calculado pela fórmula: peso dividido por altura elevada ao quadrado. A pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) braquial foram medidas com um esfigmomanômetro de mercúrio, na posição sentada, consideradas fases I e V de sons de *Korotkoff* como PAS e PAD em mmHg respectivamente.

3.2.3 Composição corpórea e gasto calórico

A fórmula utilizada para estimativa do gasto calórico durante a maratona foi: $Kcal = 0,0175 \times METs \times peso \text{ (Kg)} \times tempo \text{ da prova}$ ¹¹⁵.

As medidas da impedância bioelétrica foram efetuadas com indivíduo deitado, membros afastados e com os eletrodos aplicados na mão, pulso, pé e tornozelo. (BIODYNAMICS®). Uma corrente de baixa intensidade (500mA a 800mA) e de alta frequência (50KHz) foi aplicada aos eletrodos-fonte (distais) na mão e no pé, e a queda da voltagem é detectada pelo eletrodo-sensor (proximal) no pulso e no tornozelo¹¹⁶.

3.2.4 Análises laboratoriais

3.2.4.1 Coleta de sangue

Todas as coletas foram realizadas no laboratório de pesquisa do IDPC. Nos maratonistas as amostras de sangue foram coletadas em condição basal, após jejum de 12h, no período de até sete dias antes da prova, imediatamente após e 72h após a maratona, período no qual se abstiveram de exercícios intensos. A coleta imediatamente após a maratona foi efetuada em até vinte minutos do término, pois o IDPC e seu laboratório de pesquisa ficam a 100m da linha de chegada da maratona. Os maratonistas participantes do estudo eram levados por voluntários até a coleta.

3.2.4.2 Realização dos exames

Os exames hematológicos e bioquímicos foram realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, com metodologia automatizada, de rotina. O hemograma foi realizado em até 24h da coleta. Os demais tubos com amostras de sangue foram centrifugados a 2500rpm, por 10min e 0,5ml de soro e plasma congelados a -80°C.

Dosagem de peróxidos, total anti-oxidant status (TAS), LDL oxidada, anticorpos anti-LDL oxidadas e citocinas foram realizados por biomédico qualificado, no Laboratório de Imunologia da Escola Paulista da Medicina da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), utilizando “kits” específicos. No laboratório de análises do IDPC foram realizados os seguintes exames:

- 1) O hemograma foi realizado por método citoquímico/isovolumétrico com equipamento ABX PENTRA 80 – HORIBA;
- 2) CKMB-massa (CKMB-M) foi dosada pelo método de imunoensaio por quimioluminescência amplificada. A troponina I fpor método imunoenzimático. A BNP por método de quimioluminescência;
- 3) Creatinoquinase (CPK) foi dosada pelo método IFCC. A DHL pelo método Lactato/NAD. A mioglobina método imunoenzimático;
- 4) Proteína C reativa ultra sensível (PCRus) foi dosada pelo método nefelometria; alfa-1 glicoproteína acida pelo método de imunoturbidimetria;

- 5) HDL-colesterol foi dosado diretamente pelo método eliminação/catalase e os triglicérides pelo método GPO.

Todas estas dosagens foram realizadas usando “kits” comerciais da ADVIA[®] Chemistry (Siemens Healthcare Diagnostics Inc). As dosagens do colesterol total realizaram-se pelo método colorimétrico-enzimático (CHOD/PAP), utilizando “kits” comerciais Kovalent (Kovalente, São Gonçalo, RJ, Brasil) e equipamento Dimension RXL MAX Siemens Healthcare Diagnostics Inc.

- 6) A quantificação das apolipoproteínas A₁ e B foi realizada pelo método de nefelometria com equipamento IMAGE (Bekimako). O LDL-colesterol e o VLDL-colesterol foram calculados pela fórmula de Friedewald ($VLDL = \text{triglicérides}/5$), uma vez que nenhum dos participantes apresentou valor de triglicérides maior que 400mg/dL¹¹⁷.

3.2.4.3 Determinações do perfil oxidativo e imunoinflamatório

Estes exames foram efetuados no laboratório da Disciplina de Imunologia do Departamento de Micro-Imuno-Parasitologia da UNIFESP. Avaliaram-se: lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDLox), autoanticorpos anti-LDLox, peróxidos, estado antioxidante total (TAS), interleucinas 6 (IL-6), 8 (IL-8), 10 (IL-10), 15 (IL-15) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). As amostras de sangue periférico coletadas em um tubo seco e em outro contendo o anticoagulante EDTA foram centrifugadas a 2500rpm por 10 minutos. O volume de 500µL do soro ou do plasma, obtido

de cada amostra, foi acondicionado em tubos *ependorf's* de 1,5ml e congeladas a -80°C para posterior determinação (utilizando “kit’s” comerciais de ELISA e Multiplex) da LDL oxidada, peróxidos totais, auto-anticorpos para a LDL oxidada e estado antioxidativo total do plasma, além de citocinas pró e anti-inflamatórias [interleucinas IL-6, IL-8, IL-10, IL-15 e o fator de necrose tumoral (TNF-alfa)].

3.2.4.3.1 Citocinas

As concentrações das citocinas IL-6, IL-8, IL-10, IL-15 e TNF-alfa foram determinadas pelo *Human Luminex bead-based “kit”* acoplado ao *LINCOpnex simultaneous multianalyte detection system* (Linco Research, Inc. St Charles Missouri, USA), segundo as orientações fornecidas pelo fabricante. Para a reação, foram utilizadas placas de 96 poços com membrana semipermeável em sua parte inferior, que permite somente a retirada do líquido presente em cada poço por sucção a vácuo. Primeiramente, 200µL da solução de ensaio foram adicionados à placa e depois de 10 minutos de incubação à temperatura ambiente e sob agitação foram retirados por sucção a vácuo. Após esta etapa 25µL do tampão de ensaio foram adicionados aos poços de toda placa. Definiram-se os respectivos poços para os controles (negativo ou branco e positivo), padrões e amostras de soro, previamente descongeladas a temperatura ambiente, e 25µL de cada um foram adicionados aos poços correspondentes. Posteriormente, 25µL das micropartículas de látex (*beads*), já sensibilizadas com anticorpos específicos para cada citocina, foram adicionados em todos os poços da placa. Cobriu-se e manteve-se a placa incubada durante uma

noite a 4°C. No dia seguinte, foi removido todo líquido contido em cada poço por meio do sistema de sucção e lavou-se a placa duas vezes com 200µL do tampão de lavagem. Após esta etapa, 25µL do reagente contendo uma mistura de anticorpos biotinilados específicos para cada citocina foram adicionados aos poços e incubados por 30 minutos a temperatura ambiente, sob agitação. Posteriormente, 25µL da solução de estreptavidina associada a uma substância luminosa (ficoeritrina), foram adicionados a cada poço e a placa foi mantida incubada por mais 30 minutos, nas mesmas condições que na etapa anterior. Repetiu-se a etapa de lavagem (acima descrito) e 100µL da solução final (mistura para citometria de fluxo) foram adicionados aos poços. A placa foi incubada por 5 minutos, em agitação e finalmente realizou-se a etapa de leitura da fluorescência utilizando o *software* específico para essa detecção (*LINCOplex simultaneous multianalyte detection system*). Após a obtenção da curva padrão e verificação se a concentração dos controles estava de acordo com o fornecido pelo fabricante, obteve-se a concentração da quantidade de citocinas de cada amostra.

3.2.4.3.2 Estado antioxidativo total

O estado antioxidativo total do soro foi determinado por meio do “kit” TAS (*Total Antioxidant Status* – Randox Laboratories Ltd, Ardmore, UK), segundo as orientações fornecidas pelo fabricante. Padrões e controles (negativo e positivo) foram previamente preparados. Para a reação, foram utilizados 20µL das amostras de soro, padrão, controle e água destilada (representando o “branco”) que foram adicionadas em tubos contendo 1ml

do reagente definido como cromógeno. Após homogeneização, as misturas foram aquecidas a 37°C. No momento em que as amostras atingiram essa temperatura, foi realizada a primeira leitura da absorbância, no espectrofotômetro, no comprimento de onda de 600nm (*Labsystem Multiskan MS Plate Reader, Helsinki, Finland*). Após três foi realizada nova leitura da absorbância, em condições iguais à primeira etapa. A diferença na absorbância averiguada entre as duas etapas foi utilizada nos cálculos para a determinação do estado antioxidativo do soro nas amostras, conforme recomendação do fabricante. Este ensaio é baseado na utilização do ABTS® (2,2'-Azino diethyl-benzothiazoline sulfonic acid) que quando incubado com a peroxidase (metmioglobina) e peróxido de hidrogênio (H₂O₂) produz o cátion ABTS®^{•+}. Este é relativamente estável e apresenta coloração azul-esverdeada, que é medida a 600nm. As substâncias antioxidantes presentes na amostra impedem essa reação, gerando uma redução na intensidade de cor proporcional à concentração de antioxidantes totais.

3.2.4.3.3 Peróxidos totais

A concentração de peróxidos totais no soro foi determinada por meio do “kit” OxyStat (Biomedica, Vienna, Austria), segundo as orientações fornecidas pelo fabricante. Calibradores e controles (negativo e positivo) foram previamente preparados. Para a reação, foi utilizada uma placa de 96 poços. Primeiramente, foram adicionados 10µL das amostras de soro, calibradores e controles em seus respectivos poços e em seguida adicionados 100µL da solução A. Homogeneizou-se a mistura e, em

seguida, realizou-se a primeira leitura da absorbância no comprimento de onda de 450nm, utilizando uma leitora de placa de 96 poços (Labsystem Multiskan MS Plate Reader, Helsinki, Finland). Após esta etapa, foram adicionados 100µL da solução ABC (5ml da solução A + 100µL da solução B + 5µL da solução C) em cada poço. A incubação foi de 15 minutos a 37⁰C. Posteriormente, foram adicionados 50µL da solução de parada e realizou-se uma nova leitura da absorbância nas mesmas condições que na primeira etapa. A diferença na absorbância averiguada entre as duas etapas foi utilizada nos cálculos para a determinação da concentração de peróxidos totais no soro.

3.2.4.3.4 LDL oxidada

A concentração da fração de colesterol LDL oxidada no soro foi determinada por meio do “kit” de imunoensaio ox-LDL [oxidized LDL (Mercodia, Uppsala, Sweden)], segundo as orientações fornecidas pelo fabricante. Calibradores e controles (negativo e positivo) foram previamente preparados. Para a reação, foi utilizada uma placa de 96 poços sensibilizada com anticorpos anti-LDL oxidada e bloqueada. Primeiramente, as amostras foram diluídas na razão 1/6561 em tampão de diluição contido no “kit”. O volume de 25µL das amostras diluídas, dos controles e dos calibradores foi adicionado em seus respectivos poços e em seguida foram adicionados 100µL do tampão de ensaio. A placa foi mantida em agitação constante por duas horas à temperatura ambiente. Após esta etapa, o sobrenadante foi descartado e a placa lavada por no mínimo cinco vezes com o tampão de lavagem. Em seguida, 100µL da solução de enzima conjugada foram

adicionadas em cada poço e a placa foi incubada por 90 minutos nas mesmas condições que anteriormente. Realizou-se nova etapa de lavagem e depois adicionados 200µL da solução de revelação. Após 15 minutos de incubação a temperatura ambiente, porém sem agitação, a reação foi interrompida com 50µL da solução de parada e realizou-se a leitura da absorbância no comprimento de onda de 450nm, utilizando uma leitora de placa de 96 poços (Labsystem Multiskan MS Plate Reader, Helsinki, Finland). Os valores obtidos com os calibradores foram utilizados para a construção da curva padrão e obtenção da equação da reta e efetuaram-se os cálculos e definiu-se a concentração da LDL oxidada no soro.

3.2.4.3.5 Autoanticorpo anti-LDL oxidada

A concentração do autoanticorpo para a LDL oxidada no soro foi determinada por meio do “kit” de imunoensaio OLAB IgG [Anti-oxidized LDL antibody (Biomedica, Vienna, Austria)], segundo as orientações fornecidas pelo fabricante. Padrões e controles (negativo e positivo) foram previamente preparados. Para a reação, foi utilizada uma placa de 96 poços não sensibilizada e outra sensibilizada com moléculas de LDL oxidada e bloqueada. Primeiramente, as amostras, controles e calibradores foram diluídos numa razão 1/5 em tampão de ensaio contido no “kit”. Para isso, 200µL do tampão de ensaio foram adicionados na placa não sensibilizada e posteriormente 40µL das amostras, controles e padrões foram adicionados em seus respectivos poços na mesma placa. Conforme recomendação do fabricante, fez-se necessária, a realização de uma segunda diluição (1:55). Para isso, dentro de um período de 15 minutos, 20µL das amostras,

controles e padrões foram transferidas para a placa sensibilizada que já continha 200µL do tampão de ensaio. A placa foi incubada por 90 minutos a 37°C, sem agitação. Após esta etapa, o sobrenadante foi descartado e cada poço da placa lavado por no mínimo quatro vezes com o tampão de lavagem. Em seguida, 100µL a solução de enzima conjugada foram adicionados à placa, com incubação de 30 minutos à temperatura ambiente. Realizou-se nova etapa de lavagem e foram adicionados 100µL da solução de revelação. Após 15 minutos de incubação a temperatura ambiente, no escuro, a reação foi interrompida com 50µL da solução de parada e, em seguida, realizou-se a leitura da absorbância no comprimento de onda de 450nm, utilizando uma leitora de placa de 96 poços (Labsystem Multiskan MS Plate Reader, Helsinki, Finland). Os valores obtidos com os padrões foram utilizados para a construção da curva padrão e obtenção da equação da reta que foi utilizada para a realização dos cálculos e com isso, obtivemos a concentração do autoanticorpo anti-LDL oxidada nas amostras soro.

3.2.5 Teste cardiopulmonar e teste ergométrico

Os testes cardiopulmonares (TCP) foram realizados na Seção de Ergometria e Reabilitação do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. Os atletas foram orientados a não realizar atividade física cansativa na véspera ou no dia do exame e não ingerir bebidas cafeinadas ou alcoólicas nas 24 horas que antecederiam o exame. Os exames foram realizados em esteira ergométrica da marca Inbramed.

Inicialmente, em repouso, foi realizada a espirometria no equipamento da marca Medical Graphics Corporation® (Minnesota, EUA)

modelo Cardio O₂. Foram determinados o volume expirado no primeiro segundo, a capacidade vital forçada e a ventilação voluntária máxima necessária para o cálculo da reserva respiratória. Na sequência, foi iniciado o teste cardiopulmonar com medidas diretas dos gases expirados, o que possibilitou a análise direta “respiração por respiração”, com plotagem em tempo real, da média de sete incursões respiratórias. Os atletas respiravam somente por meio de um adaptador bucal plástico acoplado a pneumotacômetro de diferença de pressão¹¹⁸, descartável, não-valvulado e com 20ml de espaço morto; a cavidade nasal foi ocluída com clipe. Adicionalmente, por meio de linha de captação direta do pneumotacômetro, o oxigênio expirado foi medido em célula de zircônio e o dióxido de carbono em janela de absorção infravermelha.

A calibração da turbina do analisador de gases foi feita com uma seringa graduada de tres litros pertencente ao modelo Cardio O₂, sendo aceitável erro máximo de $\pm 3\%$ ou ± 50 mL. As condições de temperatura da sala foram controladas e mantidas entre 21°C e 23°C e registradas a umidade relativa do ar por termo-higrômetro e pressão barométrica em barômetro de Torricelli. O conhecimento e controle do ambiente local permitiram uma transformação adequada entre ATPS (*ambient temperature and pressure, saturated*), BTPS (*body temperature and pressure, saturated*) e STPD (*standard temperature and pressure, dry*). Foi realizada calibração usando mistura de gases (oxigênio, dióxido de carbono e nitrogênio) padronizada antes de cada teste, de acordo com a normatização de técnicas

e equipamentos para realização de exames em ergometria e ergoespirometria¹¹⁹⁻¹²⁰.

Os controles realizaram teste ergométrico tradicional, na mesma esteira rolante dos atletas, com protocolo de Bruce.

A fase de recuperação foi ativa nos dois primeiros minutos, com velocidade de 2,7km/h, sem inclinação e os quatro restantes com o paciente sentado em cadeira. O eletrocardiograma (ECG) foi continuamente registrado em 12 derivações e a pressão arterial aferida a cada dois minutos, no pico de esforço e na fase de recuperação durante seis a oito minutos com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio pelo método auscultatório. Os critérios para interrupção do esforço foram os determinados pelas Diretrizes do Departamento de Ergometria da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁸⁵ e os atletas e controles foram encorajados a manter o esforço até a exaustão.

A qualidade de esforço no TCP foi considerada satisfatória se o quociente ou razão de trocas respiratórias (RER) fosse $> 1,10$, associado a sintomas de esforço máximo, fadiga ou dispneia.

As seguintes variáveis foram obtidas para análise: frequência cardíaca (FC) em repouso e no pico do esforço, pressão arterial (PA) em repouso e no pico do esforço, tempo de exercício, consumo de oxigênio (VO_2) no limiar anaeróbico e pico atingido.

3.2.6 Ecodopplercardiograma

Os ecodopplercardiogramas foram realizados na Seção de Ecocardiografia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, de acordo com

as técnicas preconizadas pela Sociedade Brasileira de Ecocardiografia. Foram adquiridas, por via transtorácica, imagens de ecocardiografia modo M¹²¹, bidimensional¹²², Doppler espectral (pulsado e contínuo¹²³) e mapeamento do fluxo em cores¹²⁴. Com o paciente posicionado em decúbito lateral esquerdo, foram realizados os cortes paraesternais e apicais do coração. Pela via paraesternal, foram obtidas imagens longitudinais do eixo maior do ventrículo esquerdo e da via de saída do ventrículo direito, assim como os cortes transversais na base do coração, no terço médio ao nível dos músculos papilares e em sua região apical. Pela via apical, foram adquiridas as imagens de duas, quatro e cinco câmaras.

Os exames foram realizados no aparelho HDI 5000, da marca PHILLIPS^R com transdutor *phased array* dotado de frequência de emissão de 3,0 megahertz, e as imagens obtidas foram gravadas em fitas de videocassete para análise posterior. Foram obtidas as seguintes variáveis: diâmetro e volume do átrio esquerdo, ventrículo esquerdo em sístole e diástole, avaliação da fração de ejeção, medidas das espessuras do septo e da parede posterior, massa do ventrículo esquerdo, massa do ventrículo esquerdo indexado pela superfície corpórea (índice de massa) e função diastólica.

3.2.7 Angiotomografia computadorizada coronária

A angiotomografia computadorizada coronária (ACC) foi realizada na Seção de Tomografia do IDPC, em aparelho da marca *Aquilion 64R* (*Toshiba Medical System, Otawara, Japão*) com 64 colunas de detectores. Inicialmente, efetuou-se aquisição sem contraste, para avaliação do escore

de cálcio, utilizando os seguintes parâmetros: 100mA, 80kV e cortes com espessura de 3,0mm.

A última aquisição foi realizada após injeção de 80ml de contraste iodado, para avaliação anatômica coronariana e respectivas estenoses, utilizando-se os seguintes parâmetros: 270-500mA, 100-120kV, colimação de 64 x 0,5mm. Todos os escaneamentos da tomografia foram feitos em cortes de 0,5mm de espessura, utilizando-se 64 colunas de detectores. A média da dose de radiação foi estimada em 14 - 16 mSV por paciente. Os pacientes observaram dieta livre de xantinas por 24 horas e jejum de quatro horas, antes da realização do exame da tomografia.

3.3 Análise estatística

Análise descritiva dos dados por meio de médias, desvios padrão, mínimo e máximo para as variáveis quantitativas. As estatísticas das variáveis são apresentadas para cada um dos grupos, maratonistas e controles, bem como para cada um dos tempos: pré-maratona, imediatamente após-maratona e após 72h da prova. Para a comparação basal das médias entre os grupos utilizou-se o teste t de Student;¹²⁵ para comparação de escala, o teste não paramétrico de Mann-Whitney¹²⁶, quando as variáveis rejeitaram o teste para normalidade de Shapiro-Wilks¹²⁶. Para comparação temporal dos maratonistas aplicou-se o modelo ANOVA para medidas repetidas¹²⁵ quando a variável apresentava distribuição normal. Quando essa distribuição era rejeitada usou-se o teste de Friedman,¹²⁶ para avaliar variações no tempo bem como suas comparações múltiplas para

indicar qual diferença era significativa (pré-imediato e/ou pré-72h). Para a variável anticorpo anti-LDLox utilizou-se o modelo GEE com distribuição Gama¹²⁷, por ser uma variável com interesse na criação de Intervalos de confiança para os parâmetros, que não é possível obter com o teste de Friedman.

Para a análise inferencial foi considerado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) e todos os testes terão conclusão sob hipótese bicaudal.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Características clínicas e dados da prova

As características de ambos os grupos estão expostas na Tabela

1. Todos eram saudáveis e não havia diferenças significantes em relação à idade, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC) e pressão arterial (PA). O IMC e a PA situavam-se nos limites da normalidade.

Tabela 1. Características clínicas de maratonistas e controles

Variáveis	Maratonistas			Controles			p
	Min-Máx	Média	DP	Min-Máx	Média	DP	
Idade (anos)	25-57	41,04	8,83	31-48	38,58	4,74	ns
Peso (kg)	51-90	71	8,94	61-87	74,69	7,99	ns
Altura (mts)	1,59-1,92	1,74	0,9	1,61-1,94	1,75	0,98	ns
IMC (kg/m ²)	16,6-26,8	23,4	2,17	20,3-26,7	24,6	1,32	ns
PAS(mmHg)		118,8	14,5		116,9	12,6	ns
PAD(mmHg)		74,7	9,1		73,9	12,6	ns

IMC = Índice de massa corpórea; PAS = Pressão arterial sistólica; PAD = Pressão arterial diastólica;
p = Teste t de Student

As características fisiológicas dos maratonistas estão expressas na Tabela 2. Observam-se bradicardia, médias do consumo máximo de oxigênio de 45,6 ml/kg/min e de gordura corpórea de 15,3% respectivamente, evidenciando composição corpórea e condicionamento aeróbico adequados.

Tabela 2. Características fisiológicas dos maratonistas

Variáveis	Maratonistas		
	Mín-Máx	Média	DP
FC (bat/min)	56-80	57,7	8,5
Gordura corpórea (%)	8,7 - 23,7	15,3	4,6
VO2 pico/máx. (ml/kg/min)	38-58,5	45,6	5,9
kcal/semana	1953 - 10093	5012	2574
km/semana	25 - 120	61,0	24,9
Maratonas (n)	1 - 20	4,4	3,8

FC = Frequência cardíaca; kcal/semana = Gasto calórico por semana, nos treinamentos; km/semana = Km corridos por semana no período de treinamento; Maratonas (n) = Número de maratonas corridas previamente

Os dados da prova estão expressos na Tabela 3. A média de tempo gasto para perfazer o percurso foi de 3h e 52min, resultado compatível com a condição de maratonistas amadores. O consumo calórico médio foi de. Os níveis de lactato situaram-se abaixo de 4mmol/L.

Tabela 3. Dados fisiológicos da prova

Variáveis	Maratonistas		
	Mín-Máx	Média	DP
Tempo de maratona (h)	2,5-4,83	3,9	0,6
Kcal/maratona	2472-4311	3349	794
Lactato pré maratona (mmol/L)	1,2-3,5	2,1	0,6
Lactato pós maratona (mmol/L)	1,0-5,1	2,7	0,8

Kcal/maratona = Gasto calórico na maratona

4.2 Resultados em condições basais

4.2.1 Perfil oxidativo do plasma (Tabela 4)

A concentração plasmática de peróxidos, no estado basal, foi menor nos maratonistas, enquanto o estado antioxidante total (TAS) foi

maior. Não houve diferença significativa com os controles em relação a LDLox e anti-LDLox.

Tabela 4. Perfil oxidativo basal

Variáveis	Maratonistas		Controles		p
	Média	DP	Média	DP	
LDLox (U/L) ¹	88,18	22,05	105,65	49,18	0,11
Anti-LDLox (U/L) ²	439,23	409,65	641,71	427,35	0,183
Peróxidos (mmol/L) ¹	0,41	0,15	0,65	0,42	0,011
TAS (mmol/L) ¹	3,76	0,34	3,45	0,32	0,002

LDLox = LDL oxidada; Anti-LDLox = Auto anticorpo anti LDLox; TAS = Capacidade antioxidante total do plasma; (1) = Teste t-Student; (2) = Teste de Mann-Whitney

4.1. Marcadores imunoinflamatórios (Tabela 5)

Nos maratonistas, as médias da PCRus e da IL-15 foram maiores que nos controles, enquanto a média da TNF-alfa foi menor. Não houve diferenças significativas em relação ao número total de leucócitos, mucoproteína, IL-6, IL-8 e IL-10. Os níveis de PCRus não estavam acima do limite superior para diagnóstico de inflamação.

Tabela 5. Marcadores imunoinflamatórios basais

Variáveis	Maratonistas		Controles		p
	Média	DP	Média	DP	
PCRus (mg/L) ²	1,49	1,11	1,03	1,39	0,004
Mucoproteínas (mg/dL) ¹	71,82	16,42	76,38	11,85	0,299
Leucócitos (/mL) ¹	5.581	1.121	5.919	1.336	0,325
IL6 Basal (pg/mL) ²	30,08	40,66	31,68	46,40	0,928
IL8 Basal (pg/mL) ²	38,36	36,57	55,56	52,99	0,185
IL10 Basal (pg/mL) ²	21,08	36,12	11,05	43,41	0,845
IL15 Basal (pg/mL) ²	42,83	109,47	34,80	128,57	0,021
TNF Basal (pg/mL) ²	8,07	13,00	33,98	39,63	<0.001

PCRus = Proteína "C" reativa ultrassensível; IL = Interleucinas; TNF-alfa = Fator de necrose tumoral; (1) = Teste t-Student; (2) = Teste de Mann-Whitney

4.2.3 Marcadores músculo-esqueléticos (Tabela 6)

Não houve diferenças significativas nos marcadores de dano muscular, entre maratonistas e controles, em condições basais.

Tabela 6. Marcadores músculo-esqueléticos basais

Variáveis	Maratonistas		Controles		p
	Média	DP	Média	DP	
DHL (U/L)	197,44	28,99	184,62	57,19	0,312
CPK (U/L)	205,93	121,47	166,71	102,05	0,216
Mioglobina (ng/mL)	41,06	31,11	54,17	68,01	0,086

DHL = Dehidrogenase láctica; CPK = Creatino-fosfoquinase; p = Teste t-Student

4.2.4 Marcadores cardíacos (Tabela 7)

Em situação basal, a média plasmática da CKMB-M é significativamente maior em maratonistas que em controles, porém abaixo do limite de corte para dano cardíaco. A troponina I e o BNP não apresentaram diferenças entre os grupos.

Tabela 7. Marcadores cardíacos basais

Variáveis	Maratonistas		Controles		p
	Média	DP	Média	DP	
CKMB-M (ng/mL)	2,65	2,43	1,23	0,92	<0,001
Troponina I (ng/mL)	0,023	0,032	0,03	0,04	0,514
BNP (pg/mL)	9,70	8,18	8,53	7,44	0,409

CKMB-M = Creatino-quinase fração MB-Massa; BNP = Peptídeo natriurético tipo-B; p = Mann-Whitney

4.2.5 Perfil lipídico (Tabela 8)

Observaram-se níveis de colesterol total, HDL-colesterol e apo A1 mais elevados, em maratonistas em relação aos controles.

Tabela 8. Perfil lipídico basal

Variáveis	Maratonistas		Controles		p
	Média	DP	Média	DP	
Trglicerídeos (mg/dL)	88,48	35,52	100,92	42,21	0,252
Colesterol (mg/dL)	193,96	31,40	174,73	27,83	0,027
HDL (mg/dL)	57,79	13,01	45,35	9,86	<0,001
LDL (mg/dL)	118,63	27,13	109,23	23,50	0,199
VLDL (mg/dL)	17,54	7,18	20,15	8,47	0,244
Apo A ₁ (g/L)	157,92	25,57	141,64	23,11	0,053
Apo B (g/L)	79,17	14,08	76,00	6,33	0,349

Apo A₁ = Apolipoproteína A₁; Apo B = Apolipoproteína B; p = Teste t Student

4.2.6 Ecocardiograma (Tabela 9)

Tabela 9. Ecocardiograma basal

Variáveis	Maratonistas			Controles			p
	Min-Máx	Média	DP	Min-Máx	Média	DP	
Ao	29 - 42	34,4	3,4	29 - 36	33,5	2,3	ns
AE	30 - 48	36,7	4,4	30 - 40	33,5	2,8	0,01
vol AE	20 - 72	39,1	12,8	23 - 58	32,9	9,4	0,09
DDVE	46 - 69	54,7	5,3	46 - 56	51,5	3,4	0,04
DSVE	24 - 40	33,2	4,2	24 - 39	33,8	4,2	ns
FEVE	56 - 83	68,5	6,7	57 - 79,8	65,9	5,3	ns
Massa VE(g)	135-274	190	37,5	135-212	165	23,65	0,02
Massa VE (g/m ²)	66-131	102	17,6	72-100	86	12,08	<0,001

Ao = Diâmetro da aorta; AE = Diâmetro do átrio esquerdo; volAE = Volume do átrio esquerdo; DDVE = Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE = Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

O tamanho das cavidades esquerdas, (AE e DDVE) e a massa do VE foram maiores em maratonistas. As demais variações não apresentaram diferenças significativas

4.2.7 Angiotomografia computadorizada coronária (Tabela 10)

Foram submetidos à angiotomografia coronária, 22 maratonistas e 20 controles. Dos maratonistas, cinco (22,7%) apresentaram placas

ateroscleróticas, quatro calcificadas. Em um maratonista o escore foi acima de 100 (172). Dos controles, três (15%) apresentaram placas ateroscleróticas, dois com cálcio. Os escores de cálcio foram 74 e 181. Todas as lesões, tanto em maratonistas como nos controles eram discretas.

Tabela 10. Angiotomografia coronária

Variáveis	Maratonistas		Controles		p
	N	%	N	%	
Nº pac. com placas	5	22,7	3	15	ns
Nº pac. com placas calcificadas	4	18,1	2	10	ns
Nº pac. com placas não calcificadas	1	4,5	1	5	ns
Estenose >50%	0		0		

4.3 Resultados dos maratonistas, nos períodos basal, imediatamente após e 72 horas após a corrida

4.3.1 Perfil oxidativo do plasma(Tabela 11)

Tabela 11. Perfil oxidativo do plasma

Variáveis	Maratonistas						p	
	Pré		Imediato		Pós 72h		Pré-Imed.	Pré-72h
	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
LDLox ¹ (U/L)	88	22	148	74	97	29	<0,001	0,130
Anti-LDLox ² (U/L)	439	409	409	421	225	189	0,157	<0,001
Peróxidos ¹ (mmol/L)	0,41	0,15	0,35	0,18	0,49	0,11	0,062	0,003
TAS ¹ (mmol/L)	3,76	0,34	3,71	0,39	3,39	0,92	0,611	0,051

(1) ANOVA para medidas repetidas; (2) Modelos de equações de estimação generalizadas com distribuição Gama

A LDLox aumentou significativamente entre o período basal e imediatamente após a maratona, retornando aos níveis basais após 72 horas. A dispersão no tempo da LDLox está representada no gráfico 4.

Gráfico 4. Dispersão no tempo da LDL oxidada

Os peróxidos elevaram-se significativamente após 72 horas, enquanto anticorpos anti-LDLox e o estado antioxidativo do plasma (TAS) diminuiram.

4.3.2 Perfil imunoinflamatório do plasma (Tabela 12)

Tabela 12. Perfil imunoinflamatório do plasma

Variáveis	Maratonistas						p	
	Pré		Imediato		Pós 72h		Pré-Imed.	Pré-72h
	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
PCRus ² (mg/L)	1,49	1,11	1,19	0,84	4,15	2,22	ns	<0,05
Mucoproteínas ¹ (mg/dL)	71,82	16,42	73,78	16,30	74,82	20,13	0,603	0,491
Leucócitos ¹ (/mL)	5.581	1.122	13.807	2.515	5.393	929	<0,001	0,397
IL6 Basal ² (pg/mL)	30,08	40,66	113,61	91,39	17,31	38,18	<0,05	ns
IL8 Basal ² (pg/mL)	38,36	36,57	85,02	53,91	45,28	25,21	<0,05	<0,05
IL10 Basal ² (pg/mL)	21,08	36,12	141,82	124,98	5,50	26,65	<0,05	ns
IL15 Basal ² (pg/mL)	42,83	109,47	169,60	244,84	23,10	101,78	<0,05	ns
TNF Basal ² (pg/mL)	8,07	13,00	32,65	42,24	5,57	13,56	<0,05	ns

(1) ANOVA para medidas repetidas; (2) Teste de Friedman; (ns): Não significativo

A PCRus elevou-se significativamente após 72 horas do término da prova. O número de leucócitos aumentou imediatamente após a prova e normalizou-se após 72 horas. (gráfico 5)

As interleucinas e o TNF-alfa elevaram-se imediatamente após a prova; a IL-8 permaneceu elevada também após 72 horas.

A mucoproteína não apresentou alterações em relação aos níveis basais.

Gráfico 5. Leucócitos pré, imediatamente e 72h após a maratona.

4.3.3 Marcadores músculo-esqueléticos (Tabela 13)

Os três marcadores musculares avaliados, DHL, CPK e mioglobina elevaram-se significativamente imediatamente após a prova e a DHL e CPK mantiveram-se elevadas em relação aos níveis basais também após 72 horas da maratona.

Tabela 13. Marcadores músculo-esqueléticos

Variáveis	Maratonistas						p	
	Pré		Imediato		Pós 72h		Pré-Imed.	Pré-72h
	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
DHL ¹ (U/L)	197,44	28,99	302,30	44,37	267,30	78,21	<0,001	<0,001
CPK ¹ (U/L)	205,93	121,47	403,48	134,65	601,30	567,80	<0,001	<0,001
Mioglobina ² (ng/mL)	41,06	31,11	659,32	344,46	72,81	57,02	<0,05	ns

(1) ANOVA para medidas repetidas; (2) Teste de Friedman; (ns): Não significativo

4.3.4 Marcadores cardíacos (Tabela 14)

Tabela 14. Marcadores cardíacos

Variáveis	Maratonistas						p	
	Pré		Imediato		Pós 72h		Pré-Imed.	Pré-72h
	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
CKMB-M (ng/mL)	2,65	2,43	5,34	3,01	4,88	5,60	<0,05	<0,05
Troponina (ng/mL)	0,023	0,032	0,045	0,044	0,020	0,023	<0,05	ns
BNP (pg/mL)	9,70	8,18	12,45	10,02	13,60	7,83	ns	ns

Teste de Friedman; (ns): Não significativo

A CKMB-M elevou-se imediatamente após a maratona e manteve-se elevada após 72 horas em níveis acima do limite de diagnóstico para dano miocárdico. A troponina I elevou-se significativamente imediatamente após a prova, porém, em níveis inferiores aos de corte para dano miocárdico. Os níveis de BNP não sofreram alterações.

4.3.5 Perfil lipídico (Tabela 15)

Imediatamente após a maratona, houve aumento de triglicérides, VLDL e apoproteína B; após 72 horas as apoproteínas A e B encontravam-se elevadas. As concentrações de colesterol total e LDL-

colesterol diminuíram após 72 horas. A HDL-colesterol não sofreu alterações significativas.

Tabela 15. Perfil lipídico

Variáveis	Maratonistas						p	
	Pré		Imediato		Pós 72h		Pré- Imed.	Pré- 72h
	Média	DP	Média	DP	Média	DP		
Trglicerídeos (mg/dL)	88,48	35,52	120,89	37,52	96,37	41,83	0,000	0,329
Colesterol (mg/dL)	193,96	31,40	199,13	36,34	184,21	30,55	0,164	0,004
HDL-C (mg/dL)	57,79	13,01	59,25	12,87	59,79	13,64	0,259	0,134
LDL-C(mg/dL)	118,63	27,13	115,58	29,03	105,79	25,29	0,408	0,000
VLDL-C (mg/dL)	17,54	7,18	23,92	8,07	18,56	7,51	<0,001	0,428
Apo A ₁ (g/L)	157,92	25,57	150,29	28,02	166,83	30,03	0,048	0,030
Apo B (g/L)	79,17	14,08	88,13	19,68	88,08	20,28	<0,001	0,001

ANOVA para medidas repetidas

5 DISCUSSÃO

Os efeitos benéficos do exercício físico regular estão firmemente estabelecidos⁴⁵⁻⁶¹. O consenso da American Heart Association sobre “Exercício e Atividade Física na Prevenção e Tratamento das Doenças Cardiovasculares Ateroscleróticas”⁴⁵ inclui entre os benefícios do exercício a prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares e também do diabetes, osteoporose, obesidade, depressão, câncer de mama e do cólon. Atualmente, recomenda-se que as pessoas devam acumular pelo menos 30 minutos de atividades físicas de moderada intensidade, diariamente para manter ou melhorar a saúde^{45,128}. De outra parte, estudos sobre exercícios vigorosos e prolongados têm apresentado resultados contraditórios, em alguns com predomínio de benefícios⁶²⁻⁶⁵, em outros, de efeitos desfavoráveis²⁴⁻⁴⁴. Entre os efeitos desfavoráveis desses exercícios foram relatados, de forma aguda: estresse oxidativo⁷⁹, distúrbios imunoinflamatórios^{100, 104}, danos cardíacos¹²⁹, infarto do miocárdio^{70, 71} e morte súbita^{35, 36}; e, em longo prazo, maior escore de cálcio coronário em maratonistas³⁸ e aumento do risco de doenças cardiovasculares^{35, 36}. Em conjunto, os estudos mostram redução do risco de doenças até determinados limites de exercício, a partir dos quais, dependendo do tipo, intensidade, duração e aptidão física, o risco começa a aumentar, sugerindo que exista um nível ótimo de atividade física para a saúde³⁵. Provavelmente, esta é a razão de não serem incluídos nas recomendações populacionais a prática de exercícios intensos, prolongados e extenuantes. Investigações adicionais são necessárias para elucidar os benefícios e malefícios das

atividades físicas extremas, como a maratona. É neste contexto que se situa este estudo.

5.1 Estresse oxidativo induzido pelo exercício

O crescente interesse no estresse oxidativo do exercício vem na esteira do papel que EROs desempenham tanto no envelhecimento como no desenvolvimento de doenças^{77,78}. A produção de EROs pode ocorrer por várias causas (estressores) desde poluentes ambientais⁸⁴ até exercício físico^{85, 86}, mas suas consequências ainda são motivo de controvérsias, pois EROs são agentes fisiológicos de sinalização celular⁸³. Knez³⁵ defende que há aumento do risco cardiovascular com a prática de grandes volumes de exercício físico e que o risco está associado a estresse oxidativo induzido por exercícios vigorosos. Reside aqui um aparente paradoxo, ou seja, situação em que ao mesmo tempo há efeitos benéficos pela atividade física e desfavoráveis se houver superprodução de EROs.

Um dos mecanismos das relações saúde/doença com o exercício é o estresse oxidativo, no qual há aumento de EROs, que até determinado nível durante o exercício pode melhorar a saúde via regulação superior das defesas antioxidantes; de outra parte, como a produção de EROs é função da intensidade¹³⁰ e duração¹³¹ do exercício, a produção exacerbada de pró-oxidantes, que exceda o ainda indefinido “nível ótimo” para a saúde, pode ultrapassar as defesas antioxidantes a ponto de resultarem danos oxidativos irreparáveis e evolução para doenças.

Desde o estudo pioneiro de Dillard et al.⁸⁶, em 1978, documentou-se que exercícios de grande intensidade e duração originam ERONs¹³⁴⁻¹³⁶ e, por consequência, estresse oxidativo¹³⁷⁻¹⁴⁰. Os principais mecanismos são: 1) transferência inadequada de elétrons na cadeia respiratória mitocondrial; 2) processo inflamatório do exercício e produção de ROS pelas células fagocitárias; 3) isquemia/ reperusão da musculatura esquelética, gatilho que estimula a xantina oxidase e origina radical superóxido; 4) auto-oxidação de proteínas com núcleo heme^{115, 140}. O processo de estresse oxidativo compromete a integridade estrutural e funcional em níveis celulares, orgânicos e sistêmicos¹⁴¹. Entretanto, deve ser lembrado, como postulado por Davies et al.¹¹⁴ em 1982, que ERONs tem também importantes efeitos fisiológicos, como sinalizadores moleculares que promovem as adaptações benéficas dos exercícios^{136, 142, 144} e regulam, inclusive, funções musculares^{85, 145, 146}. No entanto, no estresse oxidativo do exercício, os efeitos fisiológicos citados podem não ocorrer se as adaptações antioxidantes endógenas induzidas pelo treinamento físico forem insuficientes para proteger o organismo de danos oxidativos agudos e crônicos em resposta à prática de *endurance*, entre os quais a maratona^{147, 148}. Dados científicos sobre efeitos adversos persistentes desses esportes são escassos e por vezes controversos^{115, 140}. As inconsistências também são frequentemente devidas a diferentes delineamentos de estudos e a diferentes métodos de induzir e medir o estresse oxidativo^{35, 139, 149}.

5.2 Estresse oxidativo do exercício, LDL oxidada e anticorpos anti-LDLoxidada

A possibilidade de que esportes de *endurance* possam ser associados a maior suscetibilidade a doenças cardiovasculares baseia-se na hipótese oxidativa da aterosclerose, que atribui papel-chave à oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL)⁹⁵, na patogênese da doença. Liu³² e Sanchez-Quesada⁹⁷ mostraram que exercício intenso de *endurance*, como a maratona, aumenta a suscetibilidade da LDL à oxidação. A prática deste tipo de esporte ao longo de muitos anos, resulta em estresse oxidativo persistente e elevação da LDLox³⁵.

Além de papel-chave na aterogênese, pela formação de células espumosas, a LDLox tem outras ações pró-ateroscleróticas: apresenta citotoxicidade para células da parede vascular^{150, 151} promovendo disfunção endotelial; induz estado inflamatório no local em que se acumula por aumentar a expressão de genes das células endoteliais que sintetizam substâncias responsáveis por recrutar monócitos¹⁵²⁻¹⁵⁵; instabilização de placas ateroscleróticas, ao estimular a expressão da metaloproteinase-1 (MMP-1), que degrada o colágeno tipo I, principal constituinte fibroso da placa aterosclerótica, levando à ruptura da placa e suas consequências¹⁵⁶.

Os autoanticorpos anti-LDLox também estão envolvidos no processo aterosclerótico^{157,158}. A LDL nativa não é imunogênica, porém a LDLox o é. Além de sua presença em lesões ateroscleróticas,¹⁵⁹ os níveis circulantes de anticorpos anti-LDLox também têm relação com a progressão de lesões

ateroscleróticas e com a doença aterosclerótica coronária, tanto de forma aguda como crônica¹⁶⁰.

Estudos sobre concentrações e variações plasmáticas dos marcadores oxidativos podem ter importantes implicações clínicas. Um dos principais objetivos deste estudo foi avaliar o estresse oxidativo da maratona, pelas concentrações plasmáticas de marcadores de estresse oxidativo em maratonistas, dosados em três tempos distintos, pré, imediatamente após e 72 horas após a corrida. Em condições basais, maratonistas foram também comparados a controles.

Os dados sugerem que há forte estresse oxidativo durante a prova, evidenciado por: a) elevação acentuada dos níveis plasmáticos de LDLox imediatamente após a corrida; b) aumento da concentração de peróxidos e redução do estado antioxidante total do plasma, 72 horas após a maratona. A elevação dos peróxidos após 72 horas mostra que o processo oxidativo continua, como seria de se esperar, devido à inflamação e reparação musculares que ocorre neste período. Os anticorpos anti-LDLox diminuíram significativamente após 72 horas quando a concentração de LDLox retornou aos níveis basais, sugerindo que tenham sido utilizados para neutralizar a elevação da LDLox. A relação LDLox/anticorpo anti-LDLox sugere questão intrigante. Poderia ser mecanismo protetor antioxidante de impedir danos celulares, especialmente dano nuclear pela LDLox, que é citotóxica, porém, ao mesmo tempo, origina um complexo autoimune, que é reconhecido e fagocitado pelos macrófagos removedores, contribuindo também para o processo aterosclerótico.

Na comparação das variáveis oxidativas entre maratonistas e controles, em condições basais, os dados (Tabela 4), sugerem que em condições basais o estresse oxidativo não permanece.

5.3 Marcadores imunoinflamatórios

À semelhança do estresse oxidativo, a resposta inflamatória ao exercício também segue o fenômeno da hormese¹⁶¹. A atividade física regular fortalece o sistema imune, enquanto o exercício extenuante e prolongado o compromete^{103,112,133,162}. De acordo com Neubauer¹⁶², “quando a integridade do organismo é desafiada por vigoroso exercício de *endurance*, há resposta inflamatória sistêmica. Esta reação, estereotipada e conservada ao longo da evolução, protege o organismo contra estressores físicos, eliminando antígenos, restos celulares, fragmentos de tecidos, e procura prevenir danos adicionais e estimular os reparos necessários. Entretanto, também elicitava uma disfunção temporária de vários componentes da imunidade, o que aumenta o risco de infecções^{45,102,103}. Estas respostas são muito complexas, com características diversas, como a produção e distribuição (escalonamento dos vários tipos) de leucócitos, macrófagos, citocinas, proteínas de resposta inflamatória de fase aguda, fatores hormonais e térmicos^{103,105,163}. Os estímulos para estas respostas não são somente devidos a lesões da musculatura mas também a fatores oxidativos, metabólicos, hormonais e térmicos, dos exercícios de *endurance* extenuantes.

Apesar da importância do tema inflamação e exercício, não encontramos na literatura médica estudos que houvessem avaliado a resposta inflamatória associada à corrida de maratona, imediatamente e dias após evento. A resposta inflamatória induzida pelos exercícios de *endurance* permite questionar se o trauma muscular repetido pode resultar em estado inflamatório crônico, com disfunção imune ou performance comprometida^{164,165,166}.

A comparação dos marcadores inflamatórios em condições basais (Tabela 5), mostrou menor valor da média da citocina TNF-alfa e maior, da PCR us e IL-15, em maratonistas em relação aos controles. Apesar do maior nível de PCR us em maratonistas, a média foi menor que o nível sugestivo de estado inflamatório. Na literatura, considera-se como estado inflamatório crônico, de baixa intensidade, níveis no mínimo duas vezes maiores que os normais de PCR e de interleucinas pró-inflamatórias¹⁶⁷ fato que não ocorreu neste estudo. Estes dados indicam que não há sinais de inflamação crônica em maratonistas. Os níveis de TNF-alfa diminuídos em maratonistas em comparação aos controles, sugerem que o combate a infecções e outras defesas imunes do organismo, possa estar prejudicado, enquanto que os maiores níveis de IL-15 poderia ser interpretado como uma defesa, principalmente antiviral, e uma forma de tentar contrabalançar esta aparente deficiência. Outros aspectos celulares da imunodeficiência que pode acompanhar atletas não foram avaliados neste estudo.

De outra parte, observou-se intensa reação inflamatória de fase aguda. O número de leucócitos mais que duplicou, assim como as dosagens

de interleucinas. A leucocitose observada imediatamente após a prova, pode ser devida a trabalho mecânico e estresse metabólico (catecolaminas), mas também a dano muscular, evidenciado pelas expressivas elevações agudas da mioglobina, CPK e DHL (tabela 11) que, em conjunto com os aumentos da TNF-alfa e IL-6, fazem parte da resposta inflamatória aguda do exercício¹⁶⁸. Segundo St Pierre Schneider¹⁶⁹ e Tidball¹⁷⁰, neutrófilos e macrófagos infiltram os músculos lesionados e podem desencadear a continuação do dano inflamatório devido à produção de EROs por estas células¹³⁹. Desta maneira, observa-se uma associação, no exercício, entre resposta inflamatória e estresse oxidativo agudo.

A proteína C reativa aumentou significativamente somente após 72 horas, sugerindo que o processo inflamatório ainda estaria em curso. Estes dados estão de acordo com os obtidos por Neubauer et al.¹⁶² e Robson–Ansley et al.¹⁶⁴ em triatletas e por Kim et al.¹⁷¹ em maratonistas, que não observaram elevação imediata da PCR após a prova, o que ocorreu porém após um dia do evento. O aumento tardio da PCRus após a maratona pode ser devido ao fato de que a resposta inflamatória tenha alcançado níveis sistêmicos¹⁰⁸. O aumento da PCRus sugere existência de dano celular estrutural, e não apenas funcional, visto que a PCR é responsável pelo reconhecimento e limpeza de células danificadas¹⁷². O provável mecanismo da elevação da PCR seria sua produção e liberação pelo fígado, induzidas pela concomitante elevação da IL-6, conforme já observado por outros autores¹⁷³.

As interleucinas, neste estudo, tiveram aumento imediato após a maratona e retorno a níveis basais em apenas 72 horas, o que indica que são marcadores de inflamação de fase aguda. A IL-6 é potente mediadora da resposta inflamatória aguda do exercício. O aumento concomitante dos leucócitos e da IL-6 observados em nosso estudo, também ocorreu no de Suzuki et al.⁹⁹ e provavelmente indica que a IL-6 promove a mobilização dos leucócitos. A IL-6 é produzida principalmente nos músculos, motivo pelo qual, Pedersen et al.¹⁰⁴, classificaram esta interleucina como “miocina”.

A IL-10 também aumentou significativamente logo após a maratona, retornando a níveis basais em 72 horas. Este fato está de acordo com o conceito que há no organismo efeitos regulatórios na inflamação, para evitar respostas excessivas. A IL-10 é citocina anti-inflamatória que atenua a resposta inflamatória do exercício intenso e exaustivo como a maratona.

As citocinas TNF-alfa, IL-8 e IL-15 produzidas em músculos esqueléticos durante exercícios elevaram-se significativamente logo após a prova e retornaram a níveis normais em 72 horas. A TNF-alfa é produzida e liberada principalmente em exercícios extenuantes, sendo um bom marcador da alta intensidade de esforço físico desenvolvido pelos maratonistas neste estudo. A TNF-alfa inicia a resposta inflamatória¹⁷³.

A IL-8 é uma quimocina e atrai, preferencialmente neutrófilos. A IL-15 é anabolizante, protege os músculos ao dificultar a degradação de proteínas musculares^{174,175}.

5.4 Marcadores de dano músculo-esqueléticos

Os marcadores de dano à musculatura esquelética avaliados (mioglobina, CPK e DHL), aumentaram agudamente na maratona e a CPK e DHL continuaram também elevadas após 72 horas da prova (tabela 12). Estas alterações, juntamente com a elevação da PCRus, sugerem a continuidade do processo inflamatório. É difícil saber se há persistência da inflamação, mantida pelos neutrófilos, ou se já se iniciou o processo de reparação. A favor desta hipótese está o fato que os níveis de todas as citocinas haviam retornado aos limites basais.

5.5 Marcadores Cardíacos

Os níveis basais dos três marcadores cardíacos avaliados neste estudo estavam dentro dos limites da normalidade, em maratonistas e controles (Tabela 8). Imediatamente após a maratona, observou-se elevação significativa para CKMB-M e troponina I, imediatamente após a prova (Tabela 12) e CKMB-M, que se manteve elevada também 72 horas após. Há dificuldade de valorizar estes dados para diagnóstico de dano cardíaco, vez que houve aumento de quase 100% da CPK imediatamente após a prova, e sabe-se que a elevação da CPK pode interferir na concentração da CKMB-massa. Esta hipótese é sugerida pela elevação da troponina I, significativamente após a prova mas, sem atingir níveis de dano miocárdico. Não obstante a elevação da CKMB-M não pode ser ignorada e é tema para estudos adicionais.

5.6 Perfil Lipídico

Em condições basais, as concentrações plasmáticas do colesterol total (CT) e a HDL-C estavam mais elevadas em maratonistas que em controles enquanto a Apo A1 alcançou níveis limítrofes de significância estatística (tabela 5). Como os níveis de LDL e VLDL são equiparáveis nos dois grupos é provável que o CT seja mais elevado em maratonistas devido à maior concentração de HDL-C. Estes dados estão de acordo com os da literatura internacional, que mostram perfil lipídico favorável em maratonistas e outros atletas¹⁷⁶⁻¹⁷⁹.

Imediatamente após a prova, triglicérides e VLDL-C aumentaram significativamente, enquanto observou-se decréscimo do CT e LDL-C. Setenta e duas horas após a corrida, observou-se decréscimo significativo do CT e LDL-C, o HDL-C já em níveis altos em condições basais elevou-se apenas discretamente após a corrida. É difícil interpretar as variações dos triglicérides pois os maratonistas utilizam sobrecarga alimentar de hidratos de carbono, antes, durante e após a prova.

5.7 Implicações clínicas

A ocorrência de 22,7% de atletas com placas ateroscleróticas e de 15% em controles sugere que maratonistas não sejam menos suscetíveis a aterosclerose que os controles, apesar do baixo risco cardiovascular do grupo avaliado. Estes dados estão em consonância com os do estudo de

Möhlenkamp et al.³⁸; em estudo que avaliou 108 maratonistas, observou escore de cálcio coronário à angiotomografia maior em maratonistas que em controles, apesar de ambos os grupos apresentarem o mesmo grau de risco cardiovascular de Framingham. No mesmo estudo, em ressonância nuclear magnética do coração com gadolínio, encontraram cicatrizes miocárdicas com características de origem isquêmica em 12% dos casos. Estes episódios isquêmicos revelados pela ressonância, subclínicos, também têm fisiopatologia a ser esclarecida e as alterações orgânicas observadas no nosso estudo poderiam estar envolvidas nos seus mecanismos.

Esses dados associados ao aumento agudo da concentração plasmática de LDLox e às respostas de estresse oxidativo e imunoinflamatória, agudas, sugerem a possibilidade de participação dos esportes exaustivos no desenvolvimento e complicações da aterosclerose. Estes três fatores podem também desempenhar papel precipitante nas síndromes coronárias agudas relacionadas a exercícios, por provável contribuição à instabilização da placa aterosclerótica¹⁵⁶.

A ocorrência paradoxal de eventos coronários agudos e de morte súbita em atletas poderia ser reduzida pelo conhecimento mais profundo, dentre outras, das alterações oxidativas e imunoinflamatórias associadas. Impõe-se então, nos praticantes de exercícios intensivos e prolongados maior rigor no controle de eventuais fatores de risco

Outra implicação clínica pode estar associada à elevação significativa da LDLox na maratona, sugerindo que atletas com

hipercolesterolemia devam corrigir sistematicamente este distúrbio metabólico, inclusive com fármacos, antes de praticar exercícios vigorosos e extenuantes.

5.8 Limitações do estudo

Não foram feitos exames após 72 horas do término da prova para investigar efeitos mais duradouros do esforço exaustivo.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Após corrida de maratona observa-se agudamente estresse oxidativo, aumento da LDLoxidada e aumento da CKMB-massa. Estas alterações não foram observadas em condições basais.

7 ANEXO

ANEXO

Definição e Classificação das Atividades Físicas

Atividade física - caracteriza-se por qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que resulta em demanda energética maior que os níveis de repouso¹.

Exercícios físicos – subconjunto planejado de atividade física, caracterizado por movimentos estruturados, repetitivos, com o propósito de manter ou melhorar a aptidão física¹.

Esporte - atividade física ou mental, sujeita a determinados regulamentos e que geralmente visa à competição entre praticantes. Para ser esporte tem de haver envolvimento de habilidades e capacidades motoras, regras instituídas por uma confederação regente e competitividade entre opostos. Idealmente o esporte diverte e entretém, e constitui uma forma metódica e intensa de um jogo que tende à perfeição e à coordenação do esforço muscular tendo em vista uma melhora física e mental do ser humano. As modalidades esportivas podem ser coletivas, duplas ou individuais, mas sempre com um adversário.

Aptidão física - capacidade e habilidade para efetuar atividades físicas e exercícios e inclui aptidão cardiorespiratória, força muscular, composição corporal, flexibilidade.

Treinamento físico - é um processo sistemático e repetido de exercício físico, que visa melhorar a aptidão física.

Volume de treinamento - relação entre o tempo, distância e frequência dos treinos.

Resistência ou *endurance* - é a capacidade física que permite a um atleta sustentar por um longo período de tempo uma atividade física relativamente generalizada em condições aeróbicas, isto é, dentro dos limites do equilíbrio fisiológico denominado "*steady state*". O grau de *endurance* de um atleta resulta da capacidade do mesmo em absorver o oxigênio nos pulmões, transportá-lo para os músculos que estão em constantes contrações e, utilizá-lo pelas vias metabólicas oxidativas da musculatura. Sendo o sistema cardiovascular o responsável pelo transporte de oxigênio para a musculatura, ocupa um papel-chave no desenvolvimento da "*endurance*".

Consumo de oxigênio - representa a quantidade de oxigênio consumida ao nível alveolar pelo indivíduo, sendo normalmente expressa em termos absolutos: l/min, ou relativos ao peso corporal: ml/kg.min.

Consumo máximo de oxigênio ou potência aeróbica máxima - representa o maior valor de oxigênio consumido ao nível alveolar pelo indivíduo, em um dado minuto, durante um teste ergométrico de natureza progressiva e máxima.

MET - sigla inglesa para equivalente metabólico. Uma unidade representa o gasto energético na condição de repouso (sentado) em

função do peso corporal e corresponde a aproximadamente 3,5 ml/kg.min.

Limiar anaeróbico - representa o percentual do consumo máximo de oxigênio (intensidade relativa) acima do qual a produção metabólica de lactato excede a sua remoção e/ou utilização, acarretando acúmulo deste metabólito. Pode ser diagnosticado diretamente por dosagens seriadas e frequentes da lactacidemia durante o exercício ou, indiretamente, por meio da análise das curvas das variáveis respiratórias – ventilação pulmonar e equivalentes ventilatórios de oxigênio (VE/VO_2) (primeiro limiar ventilatório) e de gás carbônico (VE/VCO_2) (segundo limiar ventilatório) - durante o teste cardiopulmonar.

Ponto de compensação respiratória - segundo limiar, no qual começa a haver aumento importante do VE/CO_2 e acidose metabólica.

Correspondência entre VO_2 máximo e FC máxima²

Relação entre VO_2 máx e FC máx

VO_2 máx	%FC máx
28	50
42	60
56	70
70	80
83	90
100	100

Fonte: McArdle, Katch, Katch, 1986, ACMS, 1998 Pini, M.C. Fisiologia Esportiva – 1983

Classificação dos Exercícios

Embora não exista consenso de nomenclatura, alguns dos critérios utilizados para classificar os exercícios são; deslocamento do corpo, continuidade do esforço, fonte energética, duração, intensidade e fadiga.

Dinâmicos - apresentam deslocamento do corpo no espaço.

Estáticos: - são realizados sem deslocamento do corpo.

Contínuos - são interrompidos apenas no final da sessão.

Intervalados - apresentam várias interrupções para descanso durante a sessão.

Aeróbicos - a produção energética é quase que exclusivamente aeróbica.

Anaeróbicos - grande parte da energia é produzida anaerobicamente.

Quanto à duração - curtíssima duração (anaeróbico alático), curta duração (anaeróbico lático), média duração (aeróbico), longa duração (aeróbico).

Quanto à intensidade - genericamente, exercícios suaves produzem pouca energia na unidade de tempo, sem grande esforço, enquanto que os intensos produzem muita energia na unidade de tempo, com grande esforço. Pode ser classificada em: muito leve, leve, moderada, alta, muito alta e máxima. Uma classificação internacionalmente aceita é a de Haskell³, exposta na figura abaixo:

Intensity	Endurance-type activity							Resistance-type exercise
	Relative intensity			Absolute intensity (METs) in healthy adults (age in years)				Relative intensity*
	VO ₂ R (%) heart rate reserve (%)	Maximal heart rate (%)	RPE†	Young (20–39 yr)	Middle-aged (40–64 yr)	Old (65–79 yr)	Very old (80+ yr)	Maximal voluntary contraction (%)
Very light	<20	<35	<10	<2.4	<2.0	<1.6	≤1.0	<30
Light	20–39	35–54	10–11	2.4–4.7	2.0–3.9	1.6–3.1	1.1–1.9	30–49
Moderate	40–59	55–69	12–13	4.8–7.1	4.0–5.9	3.2–4.7	2.0–2.9	50–69
Hard	60–84	70–89	14–16	7.2–10.1	6.0–8.4	4.8–6.7	3.0–4.25	70–84
Very hard	≥85	≥90	17–19	≥10.2	≥8.5	≥6.8	≥4.25	≥85
Maximal‡	100	100	20	12.0	10.0	8.0	5.0	100

Table 1 provided courtesy of Haskell and Pollock.
 *Based on 8–12 repetitions for persons under age 50–60 years and 10–15 repetitions for persons aged 50–60 yr and older.
 †Borg rating of Perceived Exertion 6–20 scale (Borg, 1982) (24).
 ‡Maximal values are mean values achieved during maximal exercise by healthy adults. Absolute intensity (METs) values are approximate mean values for men. Mean values for women are approximately 1–2 METs lower than those for men; VO₂R = oxygen uptake reserve.
 Adapted from and reprinted with permission from U.S. Department of Health and Human Services: Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996 (242).
 Medicine & Science in Sports & Exercise

Classificação dos Esportes

Classificação dos esportes (Bethesda)⁴, baseada nos componentes estático, dinâmico e as respectivas intensidades:

REFERÊNCIAS DO ANEXO A

- 1) Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2003;107:3109-16.
- 2) McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Fisiologia do Exercício- energia, nutrição e desempenho humano. 6ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.
- 3) Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public Health: Updated Recommendation for Adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1423–34.
- 4) Maron BJ, Zipes DP. 36th Bethesda Conference: eligibility recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. *J Am Coll* 2005; 45:1312-

REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Grene D. The history Guide. Herodotus on the victory at marathon. The History of Herodotus. Chicago: University of Chicago Press; 1987.
2. ÉSQUILO. *Prometeu acorrentado* – SÓFOCLES. *Ájax* – EURÍPEDES. *Alceste* (trad. Mário da Gama Kury). 6.ed. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 2009 (A tragédia grega: VI) 218 p
3. Coyle EF. Physiological determinants of endurance exercise performance. *J Sci Med Sport*. 1992;2:181-9.
4. Esteve-Lanao J, Lucia A, de Koning JJ, Foster C. How do humans control physiological strain during strenuous endurance exercise? *PLoS ONE*. 2008;3(8): e2943.
5. Fisher-Wellman K, BloomerRJ Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history *Dyn Medi*. 2009; 8:1
6. Dawson EA, Whyte GP, Black MA, Jones H, Hopkins N, Oxborough D, Gaze D, Shave RE, Wilson M, George KP, Green DJ. Changes in vascular and cardiac function after prolonged strenuous exercise in

humans. (Running title: Cardiovascular function after the London Marathon). *J Appl Physiol*. 2008;105(5):1562-8

7. Tomas G. Neilan, MD, Malissa J. Wood, MD. Editorial Comment
Endurance exercise and the heart: multiple benefits but many
unanswered questions, *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(7):810-3.
8. Charlton GA, Crawford MH: Physiologic consequences of training. *Cardiol
Clin*. 1997;15:345-54.
9. Blomqvist G, Saltin B. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu
Rev Physiol* 1983;45:169-89
10. Batlouni M. Estudo de alterações eletrocardiográficas em futebolistas
profissionais [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina. Universidade de
São Paulo; 1977.
11. Lucia A, Hoyos J, Carvajal A, Chicharro JL. Heart rate response to
professional cycling: the tour de france. *Int J Sports Med*. 1999; 20: 167-
72.
12. Joseph T, Johnson B, Battista RA, Wright G, Dodge C, Porcari JP, de
Koning JJ, Foster C. Perception of fatigue during simulated competition.
Med Sci Sports Exerc. 2008;40: 381–6.

13. Eston R, Faulkner J, St Clair GA, Noakes T, Pafitt G. Eston R, Faulkner J, St Clair Gibson A, Noakes T, Parfitt G (2007) The effect of antecedent fatiguing activity on the relationship between perceived exertion and physiological activity during a constant load exercise task. *Ps*
14. Mendez-Villanueva A, Hamer P, Bishop D. Fatigue in repeated-sprint exercise is related to muscle power factors and reduced neuromuscular activity. *Eur J Appl Physiol.* 2008;
15. Amman M, Romer LM, Subudhi AW, Pegelow DF, Dempsey JA. Severity of arterial hypoxaemia affects the relative contributions of peripheral muscle fatigue to exercise performance in healthy humans. *J Physiol.* 2007;581(Pt 1):389–403.
16. Amman M, Calbet JAL. Convective oxygen transport and fatigue. *J Appl Physiol.* 2008;104:861–70.
17. Calbet JAL. The rate of fatigue accumulation as a sensed variable. *J Physiol.* 2006;575: 688–9 80.
18. 80 MILLION EUROPEAN RUNNERS REVEAL THEIR REASONS TO RUN. Disponível em: <http://multivu.prnewswire.com/mnr/asics/39834/>

19. Running USA's State of the Sport 2010. Part I: New "Core Runner" Profiles. Disponível em:
http://www.google.com.br/#hl=ptBR&biw=1046&bih=560&sa=X&ei=T76XTZWcGoyl0QHpy_XpCw&ved=0CBYQBSgA&q=Running+USA+State+of+the+Sport+2010&spell=1&fp=d854c805d4d932f5

20. Rede Bahia de Televisão. *Corridas de rua: um fenômeno que está virando moda no Brasil*. Disponível em:
http://ibahia.globo.com/tvbahia/comercial/pdf/corridas_de_rua.pdf

21. List of marathons 1940–present. Association of Road Racing Statisticians. 2009 Disponível em: <http://www.arrs.net/MaraList.htm>

22. Gómez Cabrera MC. Papel de los radicales libres en el ejercicio físico agotador. Efecto de la administración de antioxidantes. Universitat de Valencia. Servei de publicacions, 2004.

23. Rapoport BI. Metabolic factors limiting performance in marathon runners *PLoS Comput Biol*. 2010;6(10):e1000960.

24. Poulsen HE, Weimann A, Loft S. Methods to detect DNA damage by free radicals: relation to exercise. *Proc Nutr Soc*. 1999;58:1007-14.

25. Seiler D, Nagel D, Franz H, Hellstern P, Leitzmann C, Jung K. Effects of long-distance running on iron metabolism and hematological parameters. *Int J Sports Med.* 1989;10: 357-62.
26. Taylor C, Rogers G, Goodman C, Baynes RD, Bothwell TH, Bezwoda WR, Kramer F, Hattingh J. Hematologic, iron-related, and acute-phase protein responses to sustained strenuous exercise. *J Appl Physiol.* 1987; 62: 464-469.
27. Davidson RJ, Robertson JD, Galea G, Maughan RJ. Hematological changes associated with marathon running. *Int J Sports Med.* 1987;8:19-25.
28. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:S438-S45.
29. Jordan J, Kiernan W, Merker HJ, Wenzel M, Beneke R. Red cell membrane skeletal changes in marathon runners. *Int J Sports Med.* 1998;19:16-9.
30. Natale VM, Brenner IK, Moldoveanu AI, Vasiliou P, Shek P, Shephard RJ. Effects of three different types of exercise on blood leukocyte count during and following exercise. *Med J.* 2003;121:9-14.

31. Kratz A, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Chun KY, Flood JG, Van Cott EM, Lee-Lewandrowski E. Effect of marathon running on hematologic and biochemical laboratory parameters, including cardiac markers. *Am J Clin Pathol.* 2002;118:856-63.
32. Lin Liu, Robert Ming Bergholm, Sari Mäkimattila, Sanni Lahdenperä, Miia Valkonen, Hannele Hilden, Hannele Yki-Järvinen and Marja-Riitta Taskinen. A marathon run increases the susceptibility of LDL to oxidation in vitro and modifies plasma antioxidants. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1999;276:1083-91.
33. Mijailović ZM, Stajić Z, Tavciovski D, Matunović R. Sudden cardiac death in athletes. *Med Pregl.* 2009;62(1-2):37-41.
34. Siscovick DS. Exercise and its role in sudden cardiac death. *Cardiol Clin.* 1997;15(3):467-72.
35. Knez WL, Coombes JS, Jenkins DG. Ultra-endurance exercise and oxidative damage: implications for cardiovascular health. *Sports Med.* 2006;36:429-41.
36. Lee IM, Hsieh CC, Paffenbarger RS Jr. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *JAMA.* 1995;273:1179-84.

37. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999;281:1722–7.
38. Möhlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, Bröcker-Preuss M, Nassenstein K, Halle M, Budde T, Mann K, Barkhausen J, Heusch G, Jöckel KH, Erbel R; Marathon Study Investigators; Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Marathon Study Investigators; Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Running: the risk of coronary events: Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J*. 2008;29:1903-10.
39. Scharhag J, Herrmann M, Urhausen A, Haschke M, Herrmann W, Kindermann W. Independent elevations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponins in endurance athletes after prolonged strenuous exercise. *Am Heart J*. 2005;150:1128–34.
40. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, Lewandrowski KB, Siegel AJ, Marshall JE, Douglas PS, Lawlor D, Picard MH, Wood MJ. Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among non elite participants in the Boston marathon. *Circulation*. 2006;114:2325–33.
41. Erbel R, Möhlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A, Moebus S, Stang A, Groenemeyer D, Seibel R, Mann K, Volbracht L, Dragano N, Siegrist J,

Jo" ckel KH, on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Sex related cardiovascular risk stratification based on quantification of atherosclerosis and inflammation. *Atherosclerosis*. 2008;197:662–72.

42.Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, Brugada J, Nattel S, Mont L Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*. 2011;123(1):13-22.

43.Erbel R, Möhlenkamp S, Kerkhoff G, Budde T, Schmermund A. Non-invasive screening for coronary artery disease: calcium scoring. *Heart*. 2007;93:1620–29.

44.Tunstall-Pedoe DS. Marathon cardiac deaths: the London experience. *Sports Med*. 2007;37:448–450.

45.Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK; American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of

atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2003;107:3109–16.

46. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2001;345:892–902.

47. Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, Ades PA, Berra K, Blumenthal JA, Certo CM, Dattilo AM, Davis D, DeBusk RF. Cardiac rehabilitation as secondary prevention. Agency for health care policy and research and National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin*. 1995;(17):1–23.

48. Dalal H, Evans PH, Campbell JL. Recent developments in secondary prevention and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *BMJ*. 2004;328:693-7.

49. LaBresh KA, Ellrodt AG, Gliklich R, Liljestrang J, Peto R. Get with the guidelines for cardiovascular secondary prevention: pilot results. *Arch Intern Med*. 2004;164:203–9.

50. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004;116: 682–92.

51. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, Thompson PD, Williams MA, Lauer MS; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention); Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity); American association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2005; 111:369 –76.
52. Franklin B, Gordon N. Contemporary diagnosis and management in cardiovascular exercise. Newtown, Pa: Handbooks in Healthcare Company; 2005.
53. Myers J, Kaykha A, George S, Abella J, Zaheer N, Lear S, Yamazaki T, Froelicher V. Fitness versus physical activity patterns in predicting mortality in men. *Am J Med*. 2004;117:912-8.
54. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Piña IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:1694-740.

55. Rodgers GP, Ayanian JZ, Balady G, Beasley JW, Brown KA, Gervino EV, Paridon S, Quinones M, Schlant RC, Winters WL Jr, Achord JL, Boone AW, Hirshfeld JW Jr, Lorell BH, Rodgers GP, Tracy CM, Weitz HH. American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Competence statement on stress testing: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association/American College of Physicians—American Society of Internal Medicine Task Force on Clinical Competence. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1441–53.
56. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, Franklin B, Sanderson B, Southard D; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: as scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007;115:2675– 82.

57. King ML, Williams MA, Fletcher GF, Gordon NF, Gulanick M, King CN, Leon AS, Levine BD, Costa F, Wenger NK; American Heart Association; American Association for Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Medical director responsibilities for outpatient cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: a scientific statement from the American Heart Association/American Association for Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2005;112:3354–60.
58. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, Gulanick M, Laing ST, Stewart KJ; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2007;116:572– 84.
59. Convertino VA. Goldwater DJ, Sandler H. Effect of orthostatic stress on exercise performance after bedrest. *Aviat Space Environ Med*. 1982;53(7):652-7.
60. Swain DP, Franklin BA. Is there a threshold intensity for aerobic training in cardiac patients? *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34:1071–5.

61. Dunn AL, Marcus BH, Kampert JB, Garcia ME, Kohl HW 3rd, Blair SN. Comparison of lifestyle and structured interventions to increase physical activity and cardiorespiratory fitness: a randomized trial. *JAMA*. 1999;281:327–34.
62. Kuusi TE, Kostianen E, Vartiainen L, Pitkanen C, Ehnholm HJ, Korhonen A, Nissinen, Puska P. Acute effects of marathon running on levels of serum lipoproteins and androgenic hormones in healthy males. *Metabolism*. 1984;33:527–31.
63. Kujala UM, Marti P, Kaprio J, Hernelahti M, Tikkanen H, Sarna S. Occurrence of chronic disease in former top-level athletes. Predominance of benefits, risks or selection effects? *Sports Med*. 2003;33:553-61.
64. Sarna S, Sahi T, Koskenvuo M, Kaprio J. Increased life expectancy of world class male athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25:237-44.
65. Chakravarty EF, Hubert HB, Lingala VB, Fries JF. Reduced disability and mortality among aging runners: a 21-year longitudinal study. *Arch Intern Med*. 2008;168:1638-46.
66. Quinn TJ, Sprague HA, Van Huss WD, Olson HW. Caloric expenditure, life status, and disease in former male athletes and non-athletes *Med Sci Sports Exerc*. 1990;22(6):742-50.

67. Schmermund A, Voigtländer T, Nowak B. The risk of marathon runners—live it up, run fast, die young? *Eur Heart J*. 2008;29(15):1800-2.
68. Noakes T, Opie L, Beck W, McKechnie J, Benchimol A, Desser K. 1. Coronary heart disease in marathon runners. *Ann N Y Acad Sci*. 1977;301:593-619.
69. Noakes TD, Opie LH, Rose AG, Kleynhans PH, Schepers NJ, Dowdeswell R. Autopsy-proved coronary atherosclerosis in marathon runners. *N Engl J Med*. 1979;301:86–89.
70. Noakes TD. Heart disease in marathon runners: a review. *Med Sci Sports Exerc*. 1987;19(3):187-94.
71. Green LH, Cohen SI, Kurland G. Fatal myocardial infarction in marathon racing. *Ann Intern Med*. 1976;84(6):704-6.
72. Möhlenkamp S, Lehmann N, Breuckmann F, Bröcker-Preuss M, Nassenstein K, Halle M, Budde T, Mann K, Barkhausen J, Heusch G, Jöckel KH, Erbel R; Marathon Study Investigators; Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Running: the risk of coronary events: Prevalence and prognostic relevance of coronary atherosclerosis in marathon runners. *Eur Heart J*. 2008;29:1903-10.
73. Sies H. (ed.) Oxidative stress. London: Academic Press;1985, p1.

- 74.Scott K, Powers AND MALCOLM J. JACKSON Exercise-Induced Oxidative Stress: Cellular Mechanisms and Impact on Muscle Force Production. *Physiol Rev.* 2008;88:1243–76.
- 75.Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature.* 2000;408(6809):239-47.
- 76.Vasconcelos SML; Goulart MOF; Moura JBF, Manfredini V; Benfato MS, Kubota LT. Transformações biológicas: contribuições e perspectivas. *Quím. Nova.* 2007;30(5):742-6.
- 77.Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A: Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 2006;52(4):601-23.
- 78.Harman D. Aging: a theory based on free radicals and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956;11(3):298-300.
- 79.Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. *Dyn Med.* 2009;8:1.
- 80.Reid MB: Nitric oxide, reactive oxygen species, and skeletal muscle contraction. *Med Sci Sports Exerc.* 2001,33(3):371-6.

81. Goldhaber JI, Qayyum MS: Oxygen free radicals and excitation contraction coupling. *Antioxid Redox Signal* 2000;2(1):55-64.
82. Haycock JW, Jones P, Harris JB, Mantle D: Differential susceptibility of human skeletal muscle proteins to free radical induced oxidative damage: a histochemical, immunocytochemical and electron microscopical study in vitro. *Acta Neuropathol.* 1996;92(4):331-40.
83. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002, 82(1):47-95.
84. Halliwell B: Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med.* 1991;91(3C):14S-22S.
85. Vollaard NB, Shearman JP, Cooper CE: Exercise-induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Med.* 2005;35(12):1045-62.
86. Dillard CJ, Litov RE, Savin WM, Dumelin EE, Tappel AL: Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol.* 1978;45(6):927-932.
87. Vollaard NB, Shearman JP, Cooper CE: Exercise-induced oxidative stress: myths, realities and physiological relevance. *Sports Med.* 2005, 35(12):1045-62.

- 88.Niess AM, Simon P: Response and adaptation of skeletal muscle to exercise – the role of reactive oxygen species. *Front Biosci.* 2007;12:4826-38.
- 89.Jackson M. Exercise and oxygen radical production by muscle. In: Sen Ck, Packer L, Hanninen O. Handbook of oxidants and antioxidants in exercise. Basel: Elsevier Science; 2000p.57-68.
- 90.Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stress: a review. *Can J Appl Physiol.* 29(3): 245–63, 2004.
- 91.Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82:47–95.
- 92.Reid MB. Invited review: redox modulation of skeletal muscle contraction: what we know and what we don't. *J Appl Physiol.* 2001;90:724–31.
- 93.Reid MB. Nitric oxide, reactive oxygen species, skeletal muscle contraction. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33: 371–76.
- 94.Galle J, Lehmann-Bodem C, Hübner U, Heinloth A, Wanner C. CyA and OxLDL cause endothelial dysfunction in isolated arteries through endothelin-mediated stimulation of O_2^- formation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000;15(3):339-46.

95. Steinberg D, Parathasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL – Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989; 320:915-24.
96. Schulze PC, Lee RT. Oxidative Stress and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7:242–8.
97. Sánchez-Quesada JL, Homs-Serradesanferm R, Serrat-Serrat J, Serra-Grima JR, González-Sastre F, Ordóñez-Llanos J. Increase of ldl susceptibility to oxidation occurring after intense, long duration aerobic exercise. *Atherosclerosis*. 1995;118:297-305
98. Pincemail J, Lecomte J, Castiau J, Collard E, Vasankari T, Cheramy-Bien J, Limet R, Defraigne J. Evaluation of autoantibodies against oxidized ldl and antioxidant status in top soccer and basketball players after 4 months of competition. *Free Radic Bio Med*. 2000;28(4): 59-565.
99. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Liu Q, Kurakake S, Okamura N, Kumae T, Umeda T, Sugawara K. Impact of a competitive marathon race on systemic cytokine and neutrophil responses. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;32(2):348-5.

100. Siegel AJ, Stec JJ, Lipinska I, Van Cott EM, Lewandrowski KB, Ridker PM, Tofler GH. Effect of marathon running on inflammatory and hemostatic markers. *Am J Cardiol.* 2001;88(8):918-20, A9.
101. Gonçalves RM, Lopes HB, Lima BDR, Neto JMM, Francisco RC, Ghorayeb N, Bertolami MC, Dioguardi GS, Daher DJ. Leukocytosis in marathon runners after competition. *Atherosclerosis.* 2009;10(3 Suppl):30.
102. Fehrenbach E, Schneider ME. Trauma-induced systemic inflammatory response versus exercise-induced immunomodulatory effects. *Sports Med.* 2006;36:373-84.
103. Gleeson M. Immune function in sport and exercise. *J Appl Physiol.* 2007;103:693-99.
104. Pedersen BK, Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev.* 2000;80:1055-81.
105. Moldoveanu AI, Shephard RJ, Shek PN. The cytokine response to physical activity and training. *Sports Med.* 2001;31:115-44.

106. Nieman DC, Dumke CL, Henson DA, McAnulty SR, Gross SJ, Lind RH. Muscle damage is linked to cytokine changes following a 160-km race. *Brain Behav Immun* 2005;19:398-403.
107. Nieman DC, Henson DA, McAnulty SR, McAnulty LS, Morrow JD, Ahmed A, and Heward CB. Vitamin E and immunity after the Kona Triathlon World Championship. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:1328-35.
108. Suzuki K, Peake J, Nosaka K, Okutsu M, Abbiss CR, Surriano R, Bishop D, Quod MJ, Lee H, Martin DT, Laursen PB. Changes in markers of muscle damage, inflammation and HSP70 after an Ironman triathlon race. *Eur J Appl Physiol.* 2006;98: 525-34.
109. Lamon BD, Hajjar DP. Inflammation at the molecular interface of atherogenesis: an anthropological journey. *Am J Pathol.* 2008;173(5):1253-64.
110. Tobias P, Curtiss LK. Thematic review series: the immune system and atherogenesis. Paying the price for pathogen protection: toll receptors in atherogenesis. *J Lipid Res.* 2005;46(3):404-11.

111. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: A Systematic Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;45;1563-9.
112. Vöhringer M, Mahrholdt H, Yilmaz A, Sechtem U. Significance of Late Gadolinium Enhancement in Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging (CMR). *Herz.* 2007;32(2):139-37.
113. Davies KJ, Quintanilha AT, Brooks GA, and Packer L. Free radicals and tissue damage produced by exercise. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982;107:1198-1205.
114. Finaud J, Lac G, and Filaire E. Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med.* 2006; 36: 327-58.
115. Powers SK, Howley ET. Fisiologia do exercício: teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho 6.ed. São Paulo: Manole; [s.d.] p.585.
116. Heyward VH, Stolarczyk LM. 2000. Método de Impedância. Bioelétrica. In: Heyward VH, Stolarczyk LM. *Avaliação da composição corporal aplicada.* São Paulo: Manole; p. 47-60.

117. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18:499-502.
118. Porszasz J, Barstow TJ, Wasserman K. Evaluation of a symmetrically disposed Pitot tube flowmeter for measuring gas flow during exercise. *J Appl Physiol*. 1994;77(6):2659-65.
119. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre testes ergométricos. *Arq Bras Cardiol*. 2002 (78 Suppl. 2):1-18.
120. Wasserman K, Hansen JE, Sue D.; Whipp, BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994.
121. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978;58(6):1072-83.
122. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, et al. Report of the American Society of Echocardiography Committee on

Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography.

Circulation. 1980;62(2):212-7.

123. Hatel L, Angelsen B. Doppler ultrasound in cardiology: physical principles and clinical applications. 2th. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985.
124. Kisslo JA, VonRamm OT, Thurstone FL. Dynamic cardiac imaging using a focused, phased-array ultrasound system. *Am J Med*. 1977 ;63(1):61-8.
125. Neter J, Kutner, MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. Applied Linear Statistical Models. 4nd ed. U.S.A.: Times Mirror Higher Education Group; 1996. 1408 p.
126. Siegel S. Castellan NJ. Nonparametric Statistics. 2th ed. New York: McGraw-Hill, 1988.
127. Liang KY. Zeger SL. Longitudinal analysis using generalized linear models. *Biometrika*, 1986;73:13-22.

128. Whaley MH: ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 7th ed. 2005.
129. Shave RE, Dawson G, Whyte K, George D, Ball D, Gaze C, Collinson PO. Evidence of Exercise-Induced Cardiac Dysfunction and Elevated cTnT in Separate Cohorts Competing in an Ultra-Endurance Mountain Marathon Race. *Int J Sports Med.* 2002; 23(7): 489-94
130. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation.* 2003;108(5):530-35.
131. Bloomer RJ, Davis PG, Consitt LA, Wideman L: Plasma protein carbonyl response to increasing exercise duration in aerobically trained men and women. *Int J Sports Med.* 2007;28(1):21-5.
132. Cooper DM, Radom-Aizik S, Schwindt C, Zaldivar F Jr. Dangerous exercise: lessons learned from dysregulated inflammatory responses to physical activity. *J Appl Physiol.* 2007;103(2):700-9.

133. Pedersen BK, and Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev.* 2000; 80:1055-81.
134. Sjödin B, Hellsten Westing Y, Apple FS. Biochemical mechanisms for oxygen free radical formation during exercise. *Sports Med.* 1990;10(4):236-54.
135. Cooper CE, Vollaard NB, Choueiri T, Wilson MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Trans.* 2002; 30(2):280-5.
136. Sachdev S, Davies KJ. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radic Biol Med.* 2008;44:215-23.
137. Packer L, Cadenas E, and Davies KJ. Free radicals and exercise: an introduction. *Free Radic Biol Med.* 2008; 44:123-5.
138. Jackson MJ. Free radicals generated by contracting muscle: by-products of metabolism or key regulators of muscle function? *Free Radic Biol.* 2008;44: 132-141.

139. König D, Wagner KH, Elmadfa I, and Berg A. Exercise and oxidative stress:significance of antioxidants with reference to inflammatory, muscular, andsystemic stress. *Exerc Immunol Rev.* 2001;7:108-33.
140. Vollaard NB, Shearman JP, Cooper CE. Exercise-induced oxidative stress:myths, realities and physiological relevance. *Sports Med.* 2005;35:1045-62.
141. Ji LL, Radak Z, Goto S. Hormesis and exercise: how the cell cope with oxidative stress. *Am J Pharm Toxicol.* 2008;3:41-55.
142. Gomez-Cabrera MC, Domenech E, and Vina J. Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med.* 2008;44: 126-31.
143. Ji LL. Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: Role of redox signaling. *Free Radic Biol Med.* 2008;44:142-52.
144. Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(2):153-9.
145. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide

- production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002;20;106(8):913-9.
146. Smith MA, Reid MB. Redox modulation of contractile function in respiratory and limb skeletal muscle. *Resp Physiol Neurobiol*. 2006; 151(2-3): 229-41.
 147. Powers SK, Ji LL, Leeuwenburgh C. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:987-97
 148. Radak Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Ohno H, Sasvari M, Nyakas C, Goto S. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. *Free Radic Biol Med*. 1999;27:69-74.
 149. Jenkins RR. Exercise and oxidative stress methodology: a critique. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 670S-74S.
 150. Thomas JP, Geiger PG, Girotti AW. Lethal damage to endothelial cells by oxidized low density lipoprotein: role of selenoperoxidases in cytoprotection against lipid hydroperoxide and iron-mediated reactions. *J Lipid Res*. 1993;34:479-490.

151. Xavier HT, Parra Abdalla DS, Rocha Martinez TS, Franchini Ramires JÁ, Toledo Gagliardi AR. Efeitos da lipoproteína LDL-oxidada sobre a proliferação e a motilidade espontânea in vitro de células endoteliais de artérias coronárias humanas. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 83:488-92.
152. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987; 84: 2995-2998.
153. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature.* 1990; 44:254-7.
154. Leonard EJ, Yoshimura T. Human monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1). *Immunol Today* 1990;11:97-101.
155. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;362:801-9.

156. Huang Y, Mironova M, Lopes-Virella MF. Oxidized LDL Stimulates matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(11):2640-7.

157. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized LDL. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:3893S-7S.

158. Ylä-Herttuala S, Palinski W, Butler SW, Picard S, Steinberg D, Witztum JL. Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. *Arterioscl Thromb.* 1994;14: 32-40.

159. Palinski W, Rosenfeld ME, Ylä-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, Parthasarathy S, Carew TE, Steinberg D, Witztum JL. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc. Natl Acad Sc. USA.* 1989;86(4):1372-6.

160. Soltesz P, Veres K, Laczik R, Der H, Csipo I, Timar O, Szomjak E, Szegedi G, Szodoray P. Evaluation of antibodies to oxidized low-density lipoprotein and assessment of C-reactive protein in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2007;98(2):413-9.

161. Calabrese J. The maturing of hormesis as a credible dose-response model. *Nonlinearity Biol Toxicol Med.* 2003;1(3):319–43.
162. Neubauer O, König D, Wagner KH. Recovery after an Ironman triathlon: sustained inflammatory responses and muscular stress. *Eur J Appl Physiol.* 2008;104(3):417-26.
163. Malm C. Exercise immunology: the current state of man and mouse. *Sports Méd.* 2004;34:555-6.
164. Robson-Ansley PJ, Blannin A, Gleeson M. Elevated plasma interleukin-6 levels in trained male triathletes following an acute period of intense interval training. *Eur J Appl Physiol.* 2007;99:353-60.
165. Robson P. Elucidating the unexplained underperformance syndrome in endurance athletes: the interleukin-6 hypothesis. *Sports Med.* 2003;33:771-81.
166. Smith LL. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:317-31, 2000.

167. Petersen AM, Pedersen BK The anti-inflammatory effect of exercise, *J Appl Physiol*. 2005;98(4):1154-62.
168. Camus G, Deby-Dupont G, Deby C, Juchmès-Ferir A, Pincemail J, Lamy M Inflammatory response to strenuous muscular exercise in man. *Mediators Inflamm*. 1993;2(5):335-42.
169. St Pierre Schneider B, Tiidus PM. Neutrophil infiltration in exercise injured skeletal muscle : how do we resolve the controversy? *Sports Med*. 2007;37:837-5.
170. Tidball JG. Inflammatory processes in muscle injury and repair. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005;288:R345-53.
171. KimHJ, Lee YH, Kim CK. Changes in serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP), plasma CPK and plasma hs-CRP in relation to running distance in a marathon (42.195 km) and an ultra-marathon (200 km) race. *Eur J Appl Physiol*. 2009;105(5):765-70.
172. Plaisance EP, Grandjean PW. Physical activity and high-sensitivity creactive protein. *Sports Med*. 2006;36:443-58.

173. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev.* 2006;12:6-33.
174. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol.* 2005;78(4):819-35.
175. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J.* 2002;16:1335–47.
176. Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol.* 2007;103:1093-8.
177. Martin RP, Haskell WL, Wood PD. Blood chemistry and lipid profiles of elite distance runners. *Ann NY Acad.Sci.* 1977;301:346-60.
178. Ghorayeb N, Batlouni, M, Rosenfeld LGM, Armaganijan D, Duprat R, Dioguardi GS. Níveis de lípides séricos em atletas profissionais:comparação com indivíduos não atletas. [resumo] *Arq Bras Cardiol.* 1977;30(Supl 2)):388.

179. Thompson PD, Lazarus B, Cullinane E, Henderson LO, Thomas Musliner M, Eshleman R, Herbert PN. Exercise, diet, or physical characteristics as determinants of HDL-Levels in endurance athletes *Atherosclerosis*. 1983;46(3): 333-9.