



ELEVAÇÃO DE MARCADORES BIOLÓGICOS DE DANO MIOCÁRDICO E DISFUNÇÃO VENTRICULAR EM PROVAS DE ULTRARRESISTÊNCIA

EFFECTS OF A MOUNTAIN ULTRAMARATHON ON BIOCHEMICAL MARKERS OF DAMAGE AND MYOCARDIAL DYSFUNCTION

Roque Daniel González¹ e Tales de Carvalho²

1. Médico Especialista em Cardiologia, Especialista em Medicina do Esporte, Professor de Cardiologia, Ex-Presidente do Comitê de Cardiologia do Exercício da Federação Argentina de Cardiologia, Mestre em Cardiologia pela Universidad Católica de San Antonio - Murcia, Espanha - SM de Tucumán - Argentina
2. Professor Titular do Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC - Brasil

Correspondência:

Roque Daniel González
Instituto de Cardiologia - Av. Mitre, 760
SM de Tucumán - Argentina
roquearg2004@gmail.com

Recebido em 07/11/2019

Aceito em 19/11/2019

DOI: 10.29327/22487.25.4-3

RESUMO

Nos últimos anos, os esportes de ultrarresistência se tornaram eventos populares com muitos participantes, ao mesmo tempo em que têm surgido evidências epidemiológicas de que o exercício físico muito intenso ou prolongado pode não ser tão benéfico quanto atividades mais moderadas. Têm sido constatado que marcadores biológicos de dano miocárdico e de disfunção ventricular, como as troponinas e os peptídeos natriuréticos, podem se elevar consideravelmente após eventos esportivos exaustivos, particularmente nas modalidades de ultrarresistência. Diante disso, alguns autores têm sugerido que os exercícios extremamente intensos ou prolongados poderiam ser nocivos à saúde dos atletas e que a presença de níveis elevados de biomarcadores signifiquem lesão miocárdica ou disfunção ventricular. O presente artigo tem como objetivo revisar e resumir a bibliografia a respeito do tema, descrevendo os mecanismos que podem explicar como o exercício físico associado com outras intercorrências podem alterar os valores desses biomarcadores. Também se analisaram os fatores propostos como responsáveis por tais alterações, buscando uma interpretação do fenômeno. Finalmente, foi feito um breve relato da experiência do nosso grupo nas atividades relacionadas ao tema, cujos resultados acreditamos poder contribuir para ações preventivas e evitar más práticas da comunidade médica.

Palavras-chave: Ultrarresistência; Ultramaratona; Altitude Elevada; Troponina; BNP; NT-proBNP.

ABSTRACT

In recent years, ultra-resistance sports have become major events. Its growing popularity contrasts with epidemiological evidence that suggests that intense or prolonged physical exercise may not be as beneficial as moderate. On the other hand, it is known that markers of myocardial damage and ventricular dysfunction, such as troponins and natriuretic peptides, may rise soon after endurance sports events, particularly in the ultra-resistance disciplines. As might be expected, some authors have suggested that extremely intense or prolonged exercise could be harmful to athletes' health and that the presence of high plasmatic levels of this markers would meant myocardial injury or ventricular dysfunction. This article aims to review and summarize the bibliography related to the topic, to describe the proposed mechanisms that try to explain how the physical exercise associated with other variables can trigger the values of these biomarkers. The proposed factors responsible for such elevation were also analyzed and we offer an interpretation of such phenomenon. Also, it is

briefly commented the experience of our working group on the subject, as we think the results could help in the understanding of this intriguing phenomenon, which should be known and recognized by the medical community to avoid clinical mismanagement against athletes with this laboratory findings.

Keywords: Ultra-resistance; Ultramarathon; High Altitude; Troponin; BNP; NT-proBNP.

INTRODUÇÃO

Há mais de 120 anos da primeira maratona moderna, as competições de ultrarresistência, eventos com mais de três horas de duração, se tornaram populares, contando com grande número de participantes. Nesse extenso e heterogêneo grupo de competições esportivas devem ser incluídas as provas combinadas como triatlos, competições de ciclismo de estrada, ultramaratonas e até as maratonas, que para a grande maioria dos participantes têm mais de três horas de duração. Enquanto no passado apenas um pequeno número de atletas participava dessas provas, atualmente existem centenas ou mesmo milhares de participantes em cada evento, com impressionante crescimento a cada ano.¹

Algo que atraiu a atenção da comunidade médica, causando inicialmente certa perplexidade, foi a constatação da elevação nos marcadores bioquímicos de dano miocárdico e de disfunção ventricular em participantes dessas provas. Essa particular associação entre elevação de marcadores plasmáticos de doenças cardiovasculares e exercícios extenuantes fomentou um intenso e renovado debate na comunidade científica sobre um possível efeito nocivo das provas de ultrarresistência para a saúde humana.²

Nesse contexto, também se tornam a cada dia mais populares as ultramaratonas desenvolvidas em elevadas altitudes, quando o estresse físico e psíquico decorrente da atividade física realizada em elevadas altitudes se soma às grandes dificuldades das provas de ultrarresistência, sendo provas extremamente exigentes.³ As escassas publicações sobre essas provas representam uma lacuna na literatura médica, tornando-as um ambiente atraente de pesquisa.

ATIVIDADE FÍSICA E SAÚDE CARDIOVASCULAR

Vale ressaltar que a atividade física regular é uma das melhores estratégias para melhorar a qualidade de vida, a saúde cardiovascular e prolongar a expectativa de vida das

pessoas. Portanto, a possibilidade de que o exercício sob certas condições, como nas atividades desenvolvidas em elevados volumes associados a altas intensidades, possa ser prejudicial,² não contradiz a esmagadora evidência que apoia os efeitos benéficos do exercício físico na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares, algo consistentemente demonstrado e amplamente reconhecido.⁴

Entretanto, um crescente número de evidências sugere que as características do exercício físico ideal para melhorar a saúde cardiovascular e a longevidade sejam diferentes daquelas necessárias para atingir a capacidade cardiorrespiratória de um atleta de resistência. A reconhecida recomendação de 30 minutos de atividade física moderada na maioria dos dias da semana seria suficiente para melhorar a saúde e o bem-estar da população em geral,⁵ relacionando-se com a redução de eventos cardiovasculares e mortalidade total. Mas, existem evidências epidemiológicas de que o treinamento com altas intensidades ou grandes volumes podem causar perda, ao menos parcialmente, dos efeitos saudáveis do exercício moderado⁶ e alguns autores até sugeriram que as doses extremas de trabalho físico necessárias para treinar e competir em provas de ultrarresistência poderiam ter consequências patológicas.⁷

TROPONINAS: MARCADORES DE LESÃO DO MIOCÁRDIO E SUA RELAÇÃO COM O EXERCÍCIO

As troponinas cardíacas são consideradas marcadores altamente específicos de dano miocárdico e desempenham um papel central no diagnóstico das síndromes coronárias agudas, sendo que mesmo pequenas elevações de seus valores plasmáticos representam o método de escolha para o diagnóstico e estratificação prognóstica de dano miocárdico.⁸ No entanto, esses marcadores também podem aumentar após atividades esportivas, conforme demonstram resultados observados logo após vários estímulos físicos, podendo, ou não, estarem associados a uma disfunção miocárdica

transitória denominada por alguns autores como “fadiga cardíaca”.⁹ Apesar de sua reconhecida precisão no contexto clínico, a interpretação de sua elevação após diferentes testes atléticos ainda é motivo de controvérsia,^{10,11} gerando confusão, pois marcadores elevados em relação a esportes extremos podem fazer com que atletas descompensados no campo sejam desnecessariamente submetidos a procedimentos invasivos.¹²

As contribuições de Laslett são de fundamental importância na história deste tópico. Em 1996, esse autor constatou em cinco atletas elevações dos níveis de troponina T de primeira geração, algo que relacionou a comprometimento miocárdico. Porém, em uma publicação posterior, mudou de opinião, dizendo que tais resultados poderiam ser causados pelo fato de que a primeira geração de troponina T apresentava reação cruzada com a troponina T de origem esquelética.¹³ Na mesma competição no ano seguinte, usando elementos de diagnóstico de segunda geração, o que minimizou a reatividade cruzada acima mencionada, avaliou 23 atletas que completaram as 160 milhas de corrida, constatando que 21 deles elevaram os valores da troponina T de primeira geração, mas nenhum dos corredores apresentou alteração nos testes mais específicos (troponina T de segunda geração).¹⁴ Estes trabalhos são exemplos das mudanças que frequentemente se veem na interpretação destes fenômenos. Assim, inúmeras explicações foram propostas na tentativa de justificar a elevação dos marcadores de dano miocárdico após estímulos físicos,^{15,16} mas ainda hoje existem evidências limitadas para apoiar definitivamente qualquer um dos mecanismos propostos. Atualmente, já foi praticamente descartada a possibilidade de que a necrose miocítica seja o fator etiológico que justifique esses achados em atletas, mas diante da incerteza em relação ao mecanismo íntimo que provoca a elevação de troponinas nos atletas, têm sido propostos alguns modelos teóricos. Nesse contexto, é necessário mencionar que, além da troponina que faz parte da estrutura muscular cardíaca, existe uma pequena porção citoplasmática livre, sendo aceito que uma atividade física intensa e/ou prolongada provocaria um aumento da permeabilidade sarcolêmica, o que facilitaria a liberação dessa porção livre de troponina citosólica por difusão passiva do compartimento intracelular para extracelular. Esse fenômeno poderia ser desencadeado pela agressão de radicais livres ao sarcolema, pela estimulação de integrinas relacionadas ao alongamento mecânico ou pela formação de microbolhas na

membrana sarcolêmica induzida por isquemia transitória, ou poderia até mesmo ser devido ao aumento na permeabilidade de membrana produzido por alterações no Ph.¹⁷

Embora esse último mecanismo seja a teoria mais aceita atualmente, o fenômeno também pode ser o resultado do aumento do estresse mecânico nos cardiomiócitos. Processos semelhantes a este último foram descritos nos músculos esqueléticos em exercício e hoje são considerados fisiológicos. Hoje, é aceito que esse mecanismo, não patológico, desempenha um papel importante no desenvolvimento da hipertrofia adaptativa no músculo esquelético e a mesma situação também poderia explicar o que ocorre no miocárdio. Estímulos mecânicos provocariam interrupções transitórias na membrana sarcolêmica - “feridas celulares” - sendo provável que, como afirmam Middleton¹⁸ e Koller¹⁹, a elevação das troponinas reflita a ativação das respostas celulares que resultariam em hipertrofia cardíaca adaptativa. É necessário insistir que, embora o mecanismo preciso de sua produção ainda seja desconhecido, o fugaz do fenômeno, a ausência de manifestações clínicas, ou o bom prognóstico a longo prazo, são aspectos importantes para justificar que a elevação dos níveis plasmáticos de troponina seja uma eventual resposta adaptativa a esses estímulos atléticos extremos. Trabalhos posteriores aos de Laslett, como os de Scott²⁰ e Salvagno²¹, também reportaram a elevação de troponinas em ultramaratona, mas com metodologia mais moderna. Como foi explicado, o significado clínico desse achado mudou, e atualmente é postulado, sem que esta proposta seja considerada definitiva, que esta resposta poderia representar um exemplo da fisiologia adaptativa diante do estresse físico e, portanto, poderia até ser algo benéfico para os atletas, facilitando suas adaptações cardiovasculares no longo prazo.¹⁸

BNP E NT-PROBNP: MARCADORES DE DISFUNÇÃO VENTRICULAR EM ATLETAS

O peptídeo natriurético cerebral (BNP) e seu pró-hormônio amino-terminal (NT-proBNP) desempenham papel relevante nas doenças cardíacas, como síndromes coronárias e insuficiência cardíaca. Essas moléculas são produzidas principalmente nos ventrículos cardíacos pelo alongamento dos miócitos e, portanto, seus níveis aumentam em situações de sobrecarga ventricular de volume ou de pressão. Suas principais ações são, entre outras: vasodilatação e aumento da diurese. Essas moléculas exercem efeitos contra-

reguladores e inibidores simpáticos, impedindo a hipertrofia dos miócitos cultivados e estimulando a síntese de colágeno pelos fibroblastos cardíacos. A porção amino-terminal, biologicamente inativa, apresenta vantagens diagnósticas em relação ao próprio BNP, devido à meia-vida prolongada e os seus níveis plasmáticos mais estáveis, sendo atualmente o biomarcador mais frequentemente escolhido na avaliação da disfunção ventricular.²²

Ao aumentar a atividade cardiovascular e, assim, aumentar os volumes e as pressões nas cavidades ventriculares, espera-se que, mesmo desde o ponto de vista fisiológico, os peptídeos natriuréticos elevem seus níveis plasmáticos diante do grande esforço físico que envolve percorrer longas distâncias. De fato, esse fenômeno foi relatado há mais de 10 anos, e já foi considerado como uma resposta "parafisiológica".²³ No entanto, a grande disparidade nos resultados dos estudos posteriores dificultou a interpretação desse fenômeno. Assim, alguns autores constataram em todos os atletas avaliados, valores acima do ponto de corte diagnóstico para insuficiência cardíaca,²⁰ enquanto outros, pelo contrário, relataram que nenhum atleta tinha excedido esses valores. Essa disparidade nos resultados de diferentes pesquisas está evidente numa revisão sistemática sobre o comportamento dos peptídeos natriuréticos em corredores, em que mais de um terço dos atletas incluídos apresentaram aumento nos níveis de NT-proBNP.²⁵

A elevada altitude destaca-se entre os fatores que favorecem a elevação de peptídeos natriuréticos nos esportistas. Scharhag et al²³ encontraram elevação dos níveis de NT-proBNP em 77% dos avaliados em estudo que incluiu três diferentes esportes de ultrarresistência. Por outro lado, Banfi e colaboradores avaliaram 15 maratonistas da montanha, antes e depois de concluir um teste alpino com uma soma de ascensos/descensos de 6.000 metros, e apenas dois atletas superaram o limiar diagnóstico de insuficiência cardíaca.²⁶ A mesma situação seria esperada nas ultramaratonas, mas os trabalhos que estudaram estes biomarcadores são escassos. Na revisão sistemática acima mencionada, Vilela et al relatam que, entre os 1.708 atletas de sua revisão, 35,9% deles apresentaram um aumento nos valores do NT-proBNP. No entanto, nessa população havia apenas 42 corredores de ultramaratona.²⁵ Scott et al estudaram 25 corredores antes e depois de uma prova de 160 km, com 5.500 metros de ascenso acumulado encontrando aumento nos níveis de

NT-proBNP em todos os participantes, e apenas em 20% aumento de troponina.²⁰

Outros autores avaliaram ultramaratonas, mas sem altitude importante. Hew Butler et al. estudaram sete ultramaratonistas que participaram de uma corrida de 56 km. A população era composta por atletas experientes, ocorrendo um aumento nos valores do NT-proBNP quatro vezes acima dos valores iniciais.²⁷ Salvagno,²¹ que avaliou 18 ultramaratonistas em corrida de 60 km, refere que todos os atletas aumentaram os níveis de NT-proBNP, com 28% excedendo o limiar diagnóstico para insuficiência cardíaca. Tchou²⁸ avaliou ultramaratonistas do Spartathlon, famosa corrida de quase 200 km, constatando que o aumento dos peptídeos natriuréticos foi 34 vezes acima dos valores iniciais. Em todos estes estudos, os valores de NT-proBNP voltaram aos valores normais após 24h.

Os mecanismos íntimos e o significado clínico do aumento dos níveis de NT-proBNP no plasma dos atletas de ultrarresistência ainda são discutidos, mas dependeria de vários fatores, como nível de treinamento, experiência na modalidade, sexo, índice de massa corporal, entre outros, acreditando-se que o achado poderia estar relacionado principalmente a uma resposta compensatória à sobrecarga de volume e pressão²⁷ o que justificaria que as provas mais extensas favoreçam o achado.

RELAÇÃO ENTRE A ELEVAÇÃO DE TROPONINA E A DOS PEPTÍDEOS NATRIURÉTICOS

Embora a maioria das pesquisas não tenha encontrado correlação nas alterações de troponinas e NT-proBNP, sugerindo que seriam diferentes os mecanismos relacionados à liberação dessas moléculas,²⁹ ainda persistem as divergências, particularmente em alguns relatos de ultramaratona. Ohba em 2001, por exemplo, relatou uma correlação positiva ao avaliar 10 ultramaratonistas após completar uma corrida de 100 km, utilizando troponina T de primeira geração, peptídeo natriurético atrial (ANP) e BNP, com nove dos 10 corredores tendo apresentado níveis de troponina acima do limite de referência, e os valores médios de BNP tendo aumentado em todos os competidores, com média 5,6 vezes maior que a inicial. Dos 10 atletas, oito elevaram os níveis de BNP acima do limite de referência, apresentando correlação positiva significativa com os níveis de troponina T. Por esse motivo, ao associar elevações entre

troponinas e peptídeos natriuréticos, os autores consideraram que esses achados poderiam ser parcialmente atribuídos ao dano miocárdico.³⁰

Mais recentemente, Sahlén³¹ e Salvagno também relataram correlação entre os marcadores. Este último autor avaliou 18 atletas em ultramaratona de 60 km, constatando aumento de três vezes na troponina I e de 3,5 vezes do NT-proBNP, com 28% deles excedendo o limiar diagnóstico para insuficiência cardíaca de 125 pg/mL.²¹

ULTRAMARATONA DE MONTANHA

As corridas de ultramaratona são provas únicas e apresentam características específicas que as posicionam entre as mais exigentes do atletismo. A altitude é a maior das demandas agregadas, principalmente quando os atletas não estão acostumados a ela. Acima dos 1.500 metros, os exercícios provocam uma série de respostas adaptativas (pulmonar, cardiocirculatória, sanguínea, metabólica, entre outras), visando compensar a diminuição da concentração de oxigênio nos pulmões e a consequente hipoxemia. Ocorre constrição reativa na artéria pulmonar, com a consequente resposta hipertensiva, principalmente a partir de 3.000 metros de altitude, aumentando o estresse parietal, em especial do ventrículo direito.³² Essa situação de grande estresse fisiológico, somada às condições inerentes às provas de ultrarresistência, favorecem a elevação dos níveis plasmáticos dos peptídeos natriuréticos e de troponina. Outro aspecto particular dessa especialidade esportiva é que estes corredores geralmente têm um bom nível competitivo na faixa etária de 45 a 49 anos ou mesmo depois dos 50 anos, tendo sido relatado recentemente que a melhor idade para correr uma ultramaratona parece estar acima de dos 35 anos.³³

Não são muitos os trabalhos referidos a ultramaratona na altitude. Dávila-Román e colaboradores publicaram em 1997 uma pesquisa na qual avaliaram 14 corredores de uma ultramaratona de montanha de 163 km. Foram determinados CKMB, troponina I e a função cardíaca foi avaliada por ecocardiografia. Apesar das limitações decorrentes dos métodos utilizados há 20 anos, o estudo demonstrou que em atletas bem treinados, esse tipo de estímulo extremamente intenso e prolongado não produziu disfunção ventricular esquerda ou elevação dos níveis de troponina. No entanto, no final da corrida, mais de um terço dos corredores apresentavam sibilos pulmonares, sinais de hipertensão

pulmonar no doppler e claras evidências ecocardiográficas de dilatação e disfunção do ventrículo direito.³⁴

Em 2015, Khodaei estudou 20 corredores de uma ultramaratona de montanha de 161 km, com uma altitude foram informados, mas houve significativa elevação de troponina I, com cerca de 30% dos indivíduos excedendo o limiar clínico de dano.¹⁶ Esse surpreendente achado, uma vez que por serem provas tão extensas costumam ser realizadas com baixas intensidades relativas de exercício, difere de estudos de ultramaratona em baixa altitude.³⁷ Em relação aos peptídeos natriuréticos, é preciso lembrar que os trabalhos baseados em ultrarresistência sugerem que seus valores aumentariam proporcionalmente ao volume do exercício e que a intensidade os afetaria em menor extensão,¹⁶ o que também tem sido encontrado nas ultramaratonas sem altitude importante.^{21,27,28}

Diante da hipótese de que a alta exigência de uma ultramaratona em altitude, em atletas inexperientes, pouco aclimatados à altitude e relativamente pouco treinados, facilitariam uma resposta plasmática de troponina e NT-proBNP, em ultramaratona nas montanhas de Tucumán, (a segunda edição *"Ultra Trail Tucumán en Tafí del Valle"*) avaliamos 20 atletas locais (6 mulheres), não acostumados à altitude,³⁵ os quais por mais de 10 horas percorreram cerca de 55 km em subida acumulada de 3.300 metros. Os valores dos marcadores de dano miocárdico e disfunção ventricular aumentaram, respectivamente, 7 e 10 vezes em relação aos valores iniciais. Praticamente todos os atletas (95%) apresentaram valores de NT-proBNP acima do ponto de corte diagnóstico para insuficiência cardíaca e todos apresentaram valores acima do limite superior de referência para a troponina T, com 80% excedendo ao valor de corte para diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. Houve normalização dos marcadores biológicos 24h após a finalização da prova. Acreditamos que a conjunção entre altitude, ultramaratona e características da população estudada (atletas jovens e inexperientes, não acostumados à elevada altitude, e com volumes relativamente baixos de treinamento em relação a outros grupos de ultramaratona) tenham contribuído para as alterações. Estas características, o perfil das modificações plasmáticas dos marcadores, assim como a ausência de danos da estrutura miocárdica ou função cardíaca, sugerem fortemente a presença de mecanismos adaptativos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

1. Diante de consistentes evidências científicas, é indiscutível que o incremento da atividade física deva ser considerado elemento fundamental na prevenção e tratamento de um conjunto de doenças crônicas não infecciosas, dentre as quais se destacam as doenças cardiovasculares. Entretanto, afirmar em relação ao exercício que “mais é melhor” merece questionamentos e estudos mais aprofundados, diante de achados preocupantes, como os níveis aumentados de marcadores de dano miocárdico e de disfunção ventricular, em particular nas provas de ultrarresistência, que estão se tornando incrivelmente populares no mundo ocidental.
2. Apesar da reconhecida precisão dos marcadores de dano miocárdico e disfunção miocárdica no contexto de decisões clínicas no tratamento de cardiopatas, a interpretação de sua elevação em atletas ainda é motivo de controvérsia, podendo ser causa de procedimentos iatrogênicos, o que deixa evidente a importância de que o tema seja de conhecimento da comunidade médica.

3. Embora os mecanismos e a importância clínica das alterações dos marcadores de biológicos abordados nessa revisão ainda sejam controversos, portanto passíveis de discussão, os fatos de que estes fenômenos tenham ocorrido em grande parte dos atletas avaliados nas pesquisas discutidas nessa revisão, sejam fugazes (permanência de menos de 24h) e não haja constatação de eventos a ele relacionados, permitem considerar ser plausível a hipótese de que se tratem de mecanismos de adaptação.

Potencial Conflito de Interesse

Os autores declaram não haver potenciais conflitos de interesse.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

REFERÊNCIAS:

1. Lamppa R, Yoder T. State of the Sport - Part III: U.S. Race Trends. Running USA. 2013.
2. La Gerche A, Heidebuchel H. Can Intensive Exercise Harm the Heart? You Can Get Too Much of Good Thing. *Circulation*. 2014; 130: 992-1002. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008141>.
3. Balducci P, Cléménçon M, Trama R, Blache Y, Hautier C. Performance Factors in a Mountain Ultramarathon. *Int J Sports Med*. 2017 Oct; 38 (11): 819-826. Doi: 10.1055/s-0043-112342. Epub 2017 Aug 10.
4. Darren E, Warburton C, Whitney N et al. Health Benefits of Physical Activity: the Evidence. *CMAJ*. 2015; 174 (6): 801-9.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016 Sep; 252: 207-74.
6. Schnohr P, O'Keefe JH, Marott JL, Lange P, Jensen GB. Dose of Jogging and long-term Mortality: The Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(5):411-19.
7. O'Keefe JH, Lavie CJ. Run for Your Life... at a Comfortable Speed and Not too Far. *Heart*. 2013; 99(8): 516-19.
8. Mingels A, Jacobs L, Michielsen E, Swaanenburg J, Wodzig W, van Dieijen-Visser M. Reference population and marathon runner sera assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and I assays. *Clin Chem*. 2009; 55:101-8.
9. Oxborough D, Birch K, Shave R, George K. "Exercise-induced Cardiac Fatigue"- a review of the echocardiographic literature. *Echocardiography*. 2010 Oct; 27(9):1130-40. doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01251.x.
10. Giannitsis E, Roth HJ, Leithauser RM, Scherhag J, Beneke R, Katus HA. New highly sensitivity assay used to measure cardiac troponin T concentration changes during a continuous 216-km marathon. *Clin Chem*. 2009; 55:590-2.
11. Fu F, Nie J, Tong TK. Serum cardiac troponin T in adolescent runners: effects of exercise intensity and duration. *Int J Sports Med*. 2009; 30:168-72.
12. Eijssvogels TM, Shave R, van Dijk A, Hopman MT, Thijssen DH. Exercise-induced Cardiac Troponin Release: Real-Life Clinical Confusion. *Curr Med Chem*. 2011; 18 (23): 3457-61.
13. Laslett L, Eisenbud E, Lind R. Evidence of Myocardial Injury During Prolonged Strenuous Exercise. *Am J Cardiol*. 1996 Aug; 15: 78 (4): 488-90.
14. Laslett L, Eisenbud E. Lack of Detection of Myocardial Injury During Competitive Races of 100 Miles Lasting 18 to 30 Hours. *Am J Cardiol*. 1997 Aug; 1: 80 (3): 379-80.
15. Khodaei M, Spittler J, VanBaak K, Changstrom BG, Hill JC. Effects of Running an Ultramarathon on Cardiac, Hematologic, and Metabolic Biomarkers. *Int J Sports Med*. 2015; 36: 867-71.
16. Donnellan E, Phelan D. Biomarkers of Cardiac Stress and Injury in Athletes: What Do They Mean? *Current Heart Failure Reports*. 2018. Doi:10.1007/s11897-018-0385-9.
17. Hultman E, Sahlin K. Acid-Base Balance During Exercise. *Exerc Sport Sci Rev*. 1980; 8: 41-128.
18. Middleton N, George K, Whyte G et al. Cardiac troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov; 2552(22):1813-4.
19. Koller A, Schobersberger W. Post-Exercise Release of Cardiac Troponins. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:1341.
20. Scott JM, Esch BT, Shave R et al. Cardiovascular Consequences of Completing a 160-km Ultramarathon. *Med Sci Sports Exerc*. 2009; 41: 26-34.
21. Salvagno G et al. The Concentration of High-Sensitivity Troponin I, Galectin-3 and NT-proBNP Substantially Increase After a 60-km Ultramarathon. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52 (2): 267-72.
22. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, Martin FL, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Redfield MM, Burnett JC Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension*. 2006; 47:874.
23. 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. *American heart journal*. 2005; 150, 1128-34.
24. Legaz-Arrese A, George K, Carranza-García L, Munguía-Izquierdo D, Moros-García T, Serrano-Ostáriz E. The Impact of Exercise Intensity on the Release of Cardiac Biomarkers in Marathon Runners. *Eur J Appl Physiol*. 2011; 111: 2961-7.
25. Vilela EM, Bettencourt-Silva R, Nunes JP, Ribeiro VG. BNP and NT-proBNP Elevation after Running - a systematic review. *Acta Cardiol*. 2015 Oct; 70 (5): 501-9.
26. Ban G, Lippi G, Susta D, Barassi A, Melzi d'Eril G, Dogliotti G, Corsi MM. NT-proBNP concentrations in mountain marathoners. *J Strength Cond Res*. 2010; 24(5):1369-72.
27. Hew-Butler T, Noakes TD, Soldin SJ, Verbalis JG. Acute Changes in Endocrine and Fluid Balance Markers During High-intensity, Steady-state, and Prolonged endurance Running: Unexpected Increases in Oxytocin and Brain Natriuretic Peptide During Exercise. *European Journal of Endocrinology*. 2008; 159 729-37.
28. Tchou I, Margeli A, Tsironi M. Growth-differentiation Factor-15, Endoglin and N-terminal Pro-brain natriuretic peptide induction in athletes participating in an ultramarathon foot race. *Biomarkers*. 2009; 14 (6): 418-22.
29. Fu F, Nie J, George K et al. Impact of a 21-km Run on Cardiac Biomarkers in Adolescent Runners. *J Exerc Sci Fit*. 2010; 8 (2): 61-6.
30. Ohba H, Takada H, Musha H, et al. Effects of Prolonged Strenuous Exercise on Plasma Levels of Atrial Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide in Healthy Men. *Am Heart J*. 2001; 141(5):751-8.
31. Sahlén A, Gustafsson TP, Svensson JE, Marklund T, Winter R, Linde C, Braunschweig F. Predisposing Factors and Consequences of Elevated Biomarker Levels in Long-Distance Runners Aged > or = 55 years. *Am J Cardiol*. 2009; 104: 1434-40.
32. Chapman RF. The Individual Response to Training and Competition at Altitude. *Br J Sports Med*. 2013 Dec; 47 Suppl 1: i40-4.
33. Zingg MA, Rüst CA, Rosemann T, Lepers R, Knechtle B. Runners in their Forties Dominate Ultra-Marathoners from 50 to 3,100 miles. *Clinics (São Paulo)*. 2014; 69: 203-11.
34. Dávila-Román V, Guest TM, Tuteur PG et al. Transient Right but Not Left Ventricular Dysfunction After Strenuous Exercise at High Altitude. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 468-73.
35. González RD. Tesis Doctoral "Efectos de una Ultramaratón de Montaña en Marcadores Bioquímicos de Daño y Disfunción Miocárdica". Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina. 2019.