

## EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO NO CORAÇÃO

### EFFECT OF EXERCISE TRAINING ON HEART

#### RESUMO

Alessandra Medeiros<sup>1,2</sup>  
Fábio Tanil Montrezol<sup>2</sup>

1. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Departamento de Biociências, Santos, SP, Brasil.  
2. Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, Programa de Pós-graduação em Ciências do Movimento Humano e Reabilitação, Santos, SP, Brasil.

Correspondência:  
Alessandra Medeiros, Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Biociências, Rua Silva Jardim, 136 Vila Mathias- Santos/SP, Brasil.  
CEP: 11015-020,  
a.medeiros@unifesp.br

Recebido em 05/09/2019,  
Aceito em 18/10/2019

O coração é um órgão que se adapta frente aos diferentes estímulos ou desafios a que é exposto. No entanto, o tipo de adaptação e a magnitude da mesma dependem do tipo, da magnitude e do tempo de duração do estímulo. Logo, a adaptação cardíaca observada após um período de treinamento físico é diferente da adaptação cardíaca observada nas doenças cardiovasculares. Além disso, as variáveis inerentes ao exercício físico como tipo, intensidade, volume e frequência semanal também apresentam uma relação direta quanto ao tipo de adaptação cardíaca. No presente artigo revisaremos os efeitos dos diferentes tipos de treinamento físico na estrutura e função cardíaca, abordando os diferentes tipos de hipertrofia cardíaca (excêntrica e concêntrica), bem como as principais vias de sinalização intracelular responsáveis por essa hipertrofia. Além disso, abordaremos como alguns dos principais fatores (massa corporal, sexo, etnia e fatores genéticos) influenciam na magnitude da hipertrofia cardíaca e discutiremos se o treinamento físico praticado em grandes volumes pode ser prejudicial à saúde cardíaca.

**Descritores:** Hipertrofia; Exercício Aeróbico; Vias de Sinalização; MicroRNA.

#### ABSTRACT

*The heart is an organ that adapts to the different stimuli or challenges to which it is exposed. However, the type of adaptation and its magnitude depend on the stimulus type, magnitude and duration. Therefore, the cardiac adaptation observed after a period of exercise training is different from the cardiac adaptation observed in cardiovascular diseases. In addition, the variables inherent in exercise training such as type, intensity, volume and weekly frequency also have a direct relation to the type of cardiac adaptation. In this article we will review the effects of different types of exercise training on cardiac structure and function, addressing the different types of cardiac hypertrophy (eccentric and concentric), as well as the main intracellular signaling pathways responsible for this hypertrophy. In addition, we will discuss how some of the major factors (body mass, gender, ethnicity, and genetic factors) influence the magnitude of cardiac hypertrophy and will discuss whether high-volume of exercise training can be detrimental to heart health.*

**Keywords:** Cardiac; Aerobic Exercise; Signaling Pathways; MicroRNA.

#### INTRODUÇÃO

Uma das adaptações mais conhecidas e estudadas que ocorrem no organismo após a realização de um período de treinamento físico é a hipertrofia cardíaca.<sup>1</sup> De fato, o treinamento físico promove remodelamento cardíaco importante e a expressão coração de atleta tem sido utilizada para descrever essas adaptações desde 1899.<sup>2</sup>

O tipo de adaptação depende do tipo de estímulo ao qual o indivíduo é exposto. Dessa forma, dependendo do esporte ou do exercício físico praticado, o remodelamento cardíaco poderá ser diferente. Exercícios dinâmicos, caracterizados pela execução de exercícios cíclicos, realizados de forma dinâmica, como, por exemplo, natação e corrida promovem grande aumento do retorno venoso e, conseqüentemente,

aumento da pré-carga, promovendo sobrecarga volumétrica ao coração.<sup>3</sup> Esse tipo de sobrecarga leva à hipertrofia do tipo excêntrica.<sup>4</sup> Por outro lado, estímulos estáticos, caracterizados pela execução de exercícios em que os músculos de segmento específico do corpo são contraídos contra uma força que se opõe ao movimento, promovendo pouco ou nenhum movimento, promovem grande aumento da resistência vascular periférica e, conseqüentemente da pós-carga, aumentando excessivamente a pressão arterial. Essa sobrecarga pressórica leva à hipertrofia concêntrica,<sup>4</sup> a qual é observada, por exemplo, em fisiculturistas, levantadores de peso e praticantes de luta. No entanto, grande parte das modalidades esportivas trabalham tanto o componente dinâmico quanto o componente estático, levando, portanto, os

seus praticantes a desenvolverem hipertrofia mista (excêntrica e concêntrica), como no caso dos jogadores de vôlei, rugby, basquete, dentre outros.<sup>5</sup>

Importante ressaltar que muitas doenças também podem promover aumento da pré ou da pós-carga, promovendo remodelamento cardíaco excêntrico ou concêntrico, respectivamente. Mas nesse caso, essa hipertrofia cardíaca é patológica, com diminuição da função cardíaca.<sup>6</sup> Nesse artigo abordaremos os efeitos do treinamento físico na estrutura e função cardíaca, os principais fatores que influenciam na magnitude da hipertrofia cardíaca, bem como as principais vias de sinalização intracelular responsáveis pela hipertrofia. Além disso, discutiremos se grandes volumes de treinamento físico podem ser prejudiciais à saúde cardíaca.

## TREINAMENTO FÍSICO, HIPERTROFIA E FUNÇÃO CARDÍACA

O músculo cardíaco tem a capacidade de adaptar-se de acordo com as demandas de trabalho e energéticas impostas à ele e tais adaptações ocorrem a fim de manter a capacidade funcional deste órgão.<sup>3,6</sup> Essa adaptação é observada, por exemplo, ao comparar-se o tamanho do coração de animais domésticos e não-domésticos da mesma espécie.<sup>6</sup>

Apesar de os dados serem controversos, alguns estudos recentemente revelaram que os cardiomiócitos de mamíferos preservam certa capacidade de proliferação.<sup>7</sup> Esses resultados são animadores, principalmente se pensarmos em situações onde o coração necessita de proliferação de tecido contrátil, como por exemplo, após infarto agudo do miocárdio. No entanto, estes dados ainda precisam ser melhor esclarecidos.

Portanto, praticamente toda adaptação às demandas impostas ao miocárdio provém de sua capacidade de hipertrofia, a qual pode ocorrer pelo aumento da espessura e/ou comprimento dos cardiomiócitos.<sup>6,8</sup> Porém, as características da hipertrofia miocárdica variam de acordo com os estímulos sofridos pelo tecido, os quais podem ser aumento da massa corpórea e sobrecarga de trabalho advinda de exercício físico ou de determinadas patologias. Logo, pode-se caracterizar a hipertrofia cardíaca como fisiológica ou patológica. Esses dois tipos de hipertrofia apresentam características diferentes relacionadas à geometria cardíaca, tipo de tecido utilizado no remodelamento, irrigação sanguínea e principalmente alterações na função.<sup>8</sup>

Portanto, o tipo de hipertrofia é dependente das características do estímulo, logo, os diferentes tipos de exercício físico promovem diferentes estímulos para o coração. Durante a execução de exercício físico dinâmico, com grande componente aeróbio observa-se, em geral, drástico aumento do retorno venoso ao coração, ou seja, aumento importante da pré-carga resultando em aumento do volume diastólico final.<sup>6</sup> Essa sobrecarga volumétrica é um estímulo para a adição em série de novas miofibrilas, proporcionando aumento tanto da cavidade ventricular quanto da espessura da parede.<sup>6</sup> Esse tipo de hipertrofia é denominado excêntrica.

Por outro lado, os exercícios físicos com grande componente isométrico ou realizados contra cargas elevadas promovem a oclusão total ou parcial do seio arterial durante a contração muscular, dificultando o bombeamento do sangue pelo coração, aumentando a pós-carga. Esse tipo de exercício promove grande sobrecarga pressórica ao miocárdio, o qual

precisa aumentar a força de contração para suprir a demanda metabólica, já que os vasos encontram-se mecanicamente ocluídos pela contração muscular. Essa sobrecarga pressórica é um estímulo para que ocorra adição em paralelo de novas miofibrilas, aumentando a espessura da parede, mas diminuindo pouco ou não modificando o tamanho da cavidade ventricular, o que pode ser definido como hipertrofia concêntrica.<sup>6,8</sup>

Portanto, exercícios dinâmicos, com grande componente aeróbio, promovem hipertrofia excêntrica enquanto os exercícios estáticos ou contra-resistência pesada promovem hipertrofia concêntrica. Por outro lado, não podemos esquecer que grande parte dos atletas e até mesmo praticantes recreacionais praticam exercícios com características mistas entre componentes estáticos e dinâmicos como os ciclistas, remadores e também os praticantes de exercício combinado (i.e. exercício resistido e aeróbios). Esses estímulos mistos promoverão hipertrofia cardíaca também mista, ou seja, concêntrica e excêntrica.<sup>3</sup>

Estudo publicado na década de 1990, conduzido com quase 1000 atletas de elite demonstrou esse fenômeno.<sup>9</sup> Ao analisar os dados obtidos por esse estudo, observamos que dentre os atletas que apresentavam concomitantemente os maiores valores de câmara ventricular esquerda e de espessura da parede cardíaca foram os praticantes de esportes de característica mista, destacando-se os canoístas, ciclistas de longa distância e remadores, mesmo após os dados serem ajustados pela idade, sexo e superfície corpórea.<sup>9</sup>

Estímulos volumétricos ou pressóricos advindos de patologias, como, por exemplo, observados na insuficiência valvar aórtica ou na hipertensão arterial, respectivamente, também provocam hipertrofia excêntrica ou concêntrica, no entanto, ambas patológicas. A principal diferença entre as hipertrofias fisiológica e patológica é a capacidade funcional do miocárdio, já que em quadros de hipertrofia fisiológica observa-se manutenção ou aumento da função cardíaca, enquanto na hipertrofia patológica ocorre redução da função, o que em estágios avançados pode levar à insuficiência cardíaca.<sup>6,8</sup> Essa redução da função observada na hipertrofia patológica tanto excêntrica quanto concêntrica deve-se ao fato de os estímulos patológicos promoverem hipertrofia com aumento do conteúdo de fibroblastos e matriz extracelular no tecido miocárdico, o que reduz a elasticidade do tecido e contribui para a disfunção tanto diastólica quanto sistólica, reduzindo a capacidade funcional.<sup>6</sup>

Importante ressaltar que tanto a hipertrofia cardíaca excêntrica, quanto a concêntrica, quando fisiológicas, são acompanhadas por importante capilarização do tecido miocárdico. Essa angiogênese é de extrema importância para que ocorra oferta adequada de oxigênio e nutrientes para o tecido muscular. Por outro lado, nos quadros de hipertrofia causada por estímulos patológicos observa-se rarefação da capilarização quando comparados o volume muscular cardíaco com a densidade capilar.<sup>8</sup> Essa diferença ocorre porque o início da sessão de exercício físico provoca moderada hipóxia tecidual cardíaca, o que é um estímulo para a produção de fator induzível por hipóxia 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), o qual, por sua vez, regula positivamente a expressão e liberação de fator de crescimento endotelial vascular. (VEGF)<sup>8</sup>

Embora os estímulos volumétricos e pressóricos advindos de patologias sejam semelhantes aos estímulos volumétricos e pressóricos advindos dos exercícios físicos, o tempo de permanência dos estímulos no organismo é diferente, já que a doença permanece 24 horas por dia, sete dias por semana, enquanto o exercício é praticado apenas algumas horas do dia. Essa diferença no tempo de sobrecarga cardíaca certamente é uma das responsáveis pelas diferenças observadas nos tipos de hipertrofia (patológica ou fisiológica).

Nesse mesmo sentido, o volume e a intensidade do exercício físico praticado também tem influência na magnitude da hipertrofia cardíaca. A prática de atividade física para redução do risco cardiovascular, conforme as recomendações de diretrizes, ou seja, atividade física regular moderada que somem no mínimo 150 minutos semanais,<sup>10-15</sup> promovem apenas aumentos discretos da massa ventricular esquerda (0,6% de aumento para cada 10 minutos de atividade física diária).<sup>16</sup> Corroborando com esses dados, estudo que envolveu 90 minutos de caminhada semanal, durante 12 semanas, demonstrou apenas pequeno aumento na massa ventricular esquerda.<sup>17</sup> Por outro lado, como demonstrado em alguns estudos, atletas de elite apresentaram hipertrofias consideráveis.<sup>3,5</sup> Portanto, a magnitude da hipertrofia cardíaca é claramente dose-dependente.

Embora a influência do treinamento físico seja clara no que diz respeito ao remodelamento cardíaco, as alterações funcionais cardíacas após período de treinamento físico permanecem controversas.<sup>16,18,19</sup> Resultados observados após estudos longitudinais apontam que apesar de os aumentos nos níveis de atividade física gerarem aumentos na massa ventricular esquerda, esses resultados não se traduzem em aumentos na função cardíaca.<sup>16,20</sup> Arbab-Zadeh e cols demonstraram que indivíduos previamente sedentários, quando submetidos por um ano a treinamento de resistência prolongado e intensivo apresentaram adaptações morfológicas cardíacas semelhantes às observadas em atletas de elite de resistência.<sup>18</sup> No entanto, o desempenho cardíaco não atingiu o mesmo nível dos atletas de elite.<sup>18</sup>

A importância da atividade física e do exercício físico não competitivo reside na manutenção dos níveis de função cardíaca dentro do padrão de normalidade.<sup>21</sup> O envelhecimento, sabidamente, provoca diminuição significativa da função cardíaca. Dessa forma, mantendo-se fisicamente ativo, o indivíduo consegue diminuir essa deterioração da função, o que é de suma importância para a manutenção da qualidade de vida.<sup>21</sup>

Como discutido, o padrão e a magnitude da hipertrofia são dependentes das variáveis inerentes ao exercício físico (e.g. tipo, intensidade, volume e frequência semanal). Contudo, não são apenas essas variáveis que exercem influência sobre a hipertrofia cardíaca. Um dos principais fatores determinantes da massa cardíaca é a massa corpórea, seja ela relacionada ao crescimento ou não. Ao observar o crescimento corpóreo que ocorre na infância e adolescência observa-se aumento na espessura do cardiomiócito em até três vezes.<sup>8</sup> A massa corpórea também tem grande influência no volume cardíaco quando comparados indivíduos adultos de diferentes tamanhos, sendo este fator um dos principais determinantes da massa cardíaca.<sup>22,23</sup>

Fatores como idade, sexo, etnia e fatores genéticos também apresentam grande importância na magnitude da

hipertrofia cardíaca. Ao observar os dados relativos a hipertrofia cardíaca entre os sexos, observa-se que homens atletas possuem maior massa e volume cardíaco.<sup>23</sup> No entanto, estudo mostrou que atletas mulheres engajadas em esportes dinâmicos apresentam mais comumente hipertrofia excêntrica enquanto atletas homens apresentam mais comumente hipertrofia concêntrica.<sup>24</sup>

Por outro lado, estudo, realizado com ratos submetidos ao treinamento físico com natação por 12 semanas, demonstrou que ratas fêmeas são mais responsivas ao treinamento físico, já que estas apresentaram hipertrofia cardíaca de maior magnitude quando comparadas aos ratos.<sup>25</sup> No entanto, não foram observadas diferenças entre os sexos na função cardíaca.

Diferenças étnicas também são observadas, em especial quando comparada a estrutura cardíaca de negros e brancos, mostrando que negros apresentam maior hipertrofia cardíaca.<sup>26-28</sup> Tais dados tornam-se muito importantes quando trata-se de diferenças entre atletas negros e brancos. Até o fim da década de 2010, grande parte dos estudos que verificaram a influência do treinamento físico em atletas investigou a população de atletas brancos. Somado à essa falta de dados relativos às adaptações fisiológicas dos atletas negros, há maior incidência de morte súbita em atletas negros comparados aos brancos.<sup>26,29</sup> Assim, os valores indicativos de hipertrofia cardíaca fisiológica ou patológica estabelecido para atletas brancos, se aplicados aos atletas negros causariam desqualificação destes para a participação em competições, pois os valores de hipertrofia cardíaca da câmara esquerda os classificaria como portadores de adaptações patológicas quando na verdade essas adaptações eram normais em atletas negros.<sup>26,30</sup> Estudo chave para essa diferenciação entre etnias foi publicado em 2008.<sup>26</sup> Neste estudo e também em outros estudos conduzidos a fim de elucidar as diferenças étnicas das adaptações cardíacas relacionadas à prática esportiva, os autores observaram valores maiores de hipertrofia (e.g. espessura da parede e massa do ventrículo esquerdo) de atletas negros comparados aos brancos, vale ressaltar que todos praticavam esportes em que a quantidade de atletas negros e brancos era similar.<sup>1,26,29,30</sup> Contudo, descartou-se a possibilidade da hipertrofia estar relacionada com fatores patológicos pois os valores de diâmetro de câmara ventricular esquerda eram similares entre as etnias, assim como os valores de função sistólica e diastólica.<sup>26</sup> Tais dados também se reproduziram em outros estudos.<sup>29,30</sup>

Já que a massa cardíaca tem grande relação com as características do desporto praticado, idade e massa corpórea, todos os estudos corrigiram os resultados de acordo com tais variáveis, mesmo assim os resultados não se alteraram e continuaram apontando maior resposta hipertrófica cardíaca entre os atletas negros.<sup>26,30</sup>

Como os indivíduos negros possuem maior predisposição à hipertensão, hipotetizou-se a possibilidade de estes achados serem relativos à diferenças de pré e pós-carga entre as etnias, porém, as respostas de pressão arterial e frequência cardíaca entre brancos e negros foram similares nos estudos, comprovando, desta forma, que as variáveis hemodinâmicas relacionadas à prática esportiva não são os principais fatores de estímulo às adaptações estruturais cardíacas, mas sim fatores genéticos.<sup>30</sup>

Outro fator importante como preditor de hipertrofia cardíaca são os polimorfismos de determinados genes. Mutações gênicas, quando presentes em mais de 1% da população humana, recebem o nome de polimorfismo. Tais alterações podem conferir ao seu portador maior predisposição ao desenvolvimento de alguma doença, ou também melhor desempenho desportivo.<sup>31,32</sup> Como exemplo, citamos o polimorfismo da enzima conversora de angiotensina (ECA), o qual irá aumentar a circulação desse peptídeo no plasma, e consequentemente de angiotensina II (AngII). A AngII tem grande capacidade vasoconstritora e também estimula a hipertrofia dos cardiomiócitos.<sup>33</sup> Congruentemente, o polimorfismo dos receptores AT1 e AT2 de AngII modulam positivamente a ativação do sistema nervoso simpático, corroborando também para a hipertrofia do ventrículo esquerdo.<sup>34,35</sup> Assim, observamos que grande parte dos polimorfismos que tem influência na hipertrofia cardíaca envolvem, de certa forma, o sistema renina-angiotensina.

Além disso, estes e outros estudos testaram a influência dos polimorfismos na resposta ao exercício físico, e todos observaram, que estes polimorfismos estão envolvidos de certa forma na modulação da magnitude da hipertrofia cardíaca, independente da modalidade praticada.<sup>36-40</sup>

Como descrito anteriormente, os diferentes tipos de exercício físico promovem diferentes estímulos mecânicos (aumento da pré e/ou da pós-carga). As células cardíacas são capazes de transformar esse estímulo mecânico em eventos bioquímicos, num processo denominado de mecanotransdução.<sup>41</sup> Como já descrito,<sup>41</sup> os mecanismos subjacentes à mecanotransdução estão longe de ser completamente elucidados, mas alguns estudos genéticos em humanos e camundongos têm destacado algumas estruturas do citoesqueleto e do sarcolema em cardiomiócitos como possíveis candidatos à mecanotransdutores. Por meio de modelo computacional, Kerckhoffs e cols<sup>42</sup> demonstraram que, de fato, estímulos biomecânicos podem conduzir o crescimento cardíaco. No entanto, os mecanismos pelos quais os estímulos biomecânicos levam à hipertrofia cardíaca ainda são pouco compreendidos.

Além dos sinais mecânicos, o exercício físico promove liberações neuro-humorais, as quais também são responsáveis por ativar vias de sinalização para hipertrofia cardíaca.<sup>8</sup> Diferente dos estímulos mecânicos promovendo hipertrofia cardíaca, os fatores neuro-humorais ativando vias de sinalização que promovem síntese protéica e, consequentemente, aumento da massa cardíaca, já são amplamente estudados.<sup>42</sup>

Dentre os hormônios liberados durante o exercício físico, podemos destacar o hormônio do crescimento (GH), a insulina, o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e os hormônios tireoidianos. Todos eles são capazes de ativar a via de sinalização fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K). De forma sucinta, o IGF-I liga-se a receptores tirosina quinase específicos (IGF1R), ativando a PI3K, a qual hidrolisa o fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2), transformando-o em inositol 1,4,5-trifosfato (PIP3). Essa ativação resulta no recrutamento da proteína quinase D (PKD1), a qual promove a fosforilação/ativação da proteína quinase B (Akt). Akt promove hipertrofia cardíaca via modulação de diversas vias de sinalização.<sup>8</sup> Quando ativada, a Akt fosforila, dentre

outras proteínas, o alvo mamífero da rapamicina (mTOR) e a glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK3β), estimulando diretamente o processo de síntese protéica.<sup>6,43</sup> A mTOR fosforilada suprimiu o fator de iniciação de tradução eucariótico (4E-BP1), o qual, normalmente, inibe o início da tradução. Portanto, a supressão do 4E-BP1 libera a tradução protéica, promovendo hipertrofia cardíaca.<sup>8</sup>

Além de fosforilar algumas proteínas, estimulando diretamente a síntese protéica, a Akt fosforila também a Forkhead box O3 (FOXO3), a qual é uma molécula anti-hipertrofica e pró-apoptótica. Quando fosforilada pela Akt, a FOXO3 transloca-se do núcleo para o citosol, o que inibe a sua atividade. Portanto, a ativação dessa proteína inibe seus efeitos anti-hipertroficos e pró-apoptóticos.<sup>8</sup>

Animais com deleção dos genes para Akt não foram capazes de desenvolver hipertrofia cardíaca fisiológica induzida pelo treinamento físico aeróbico.<sup>44</sup> Importante ressaltar que além de promover hipertrofia cardíaca, a ativação da Akt também é um fator primordial para a angiogênese.<sup>8</sup> Dessa forma, podemos considerar que a via PI3K/Akt/mTOR tem grande importância para o desenvolvimento da hipertrofia fisiológica envolvida no treinamento físico.

Importante ressaltar que as vias celulares envolvidas no remodelamento cardíaco patológico são diferentes das vias celulares ativadas no remodelamento cardíaco fisiológico,<sup>8,43</sup> mas estas não estão no escopo da presente revisão.

MicroRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de ácido ribonucleico (RNA) não-codificantes que controlam a expressão gênica por se ligarem aos RNAs mensageiros (mRNAs), inibindo assim a tradução ou induzindo a degradação do mRNA alvo.<sup>45</sup> Já foram identificados diversos miRNAs com efeitos importantes na ativação ou inibição da hipertrofia cardíaca, sendo o exercício físico capaz de modular a expressão desses miRNAs.<sup>45-47</sup>

Como descrito, a via PI3K/Akt/mTOR tem grande importância para o desenvolvimento da hipertrofia fisiológica e, conforme descrito,<sup>48</sup> já foram identificados diversos miRNAs capazes de modular direta ou indiretamente essa via. Como exemplo, podemos citar os miRNAs 1 e 133, os quais são capazes de inibir os receptores de IGF-1 e, consequentemente diminuir a ativação da via PI3K/Akt/mTOR.<sup>49</sup> De fato, em 2007, Carè e cols demonstraram por meio de diferentes experimentos tanto *in vitro* quanto *in vivo*, em modelos humanos e animais, que os miRNAs 1 e 133 possuem papel crucial para o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca.<sup>50</sup> De forma interessante, o treinamento físico é capaz de diminuir a expressão desses miRNAs, o que, consequentemente, libera a ativação da via PI3K/Akt/mTOR.<sup>50</sup>

Ma e cols verificaram que o treinamento físico com natação é capaz de promover hipertrofia cardíaca e aumentar a expressão dos miRNAs 21, 144 e 145 e diminuir a expressão do miRNA 124 em ratos Wistar.<sup>51</sup> O alvo dos microRNAs 21 e 144 é a fosfatase homóloga a tensina (PTEN), a qual é inibidora da via PI3K/Akt/mTOR. Já o alvo do miRNA 145 é o complexo esclerose tuberosa (TSC2), o qual é inibidor da mTOR. Portanto, o aumento desses miRNAs contribui para aumentar a ativação da via PI3K/Akt/mTOR. Por outro lado, o miRNA 124 age por meio da PI3K, logo, a diminuição desse miRNA também contribui para a liberação desta via.<sup>51</sup>

Fernandes e cols já haviam demonstrado anteriormente que o treinamento físico com natação promove hipertrofia cardíaca e que alguns miRNAs envolvidos na via do sistema renina angiotensina aldosterona tinham suas expressões alteradas.<sup>52</sup> Eles verificaram que os miRNAs 27a e 27b, cujo alvo é a ECA, tinham sua expressão aumentada pelo treinamento com natação enquanto o miRNA 143, cujo alvo é a ECA2, tinha sua expressão diminuída. Como é de conhecimento, a ECA ativa a via clássica da AngII - AT1, a qual está associada com vasoconstrição, proliferação celular, hipertrofia cardíaca, retenção de sódio, liberação de aldosterona<sup>53</sup> e indução de fibrose.<sup>54</sup> Por outro lado, a ECA2 ativa a via da angiotensina 1-7 (Ang1-7) - receptor Mas, a qual está envolvida na vasodilatação e controle da fibrose, além de ações cardioprotetoras.<sup>53</sup> Logo, o aumento da expressão dos miRNAs 27a e 27b e a diminuição da expressão do miRNA 143, levam a diminuição da ativação da via ECA-AngII-AT1 e aumento da via ECA2-Ang1-7-Mas, contribuindo para a hipertrofia fisiológica. E de fato, os autores verificaram que o treinamento físico com natação diminuiu a expressão protéica de ECA e AngII, bem como a atividade da ECA no coração e aumentou a expressão protéica de ECA2 e Ang1-7, além da atividade da ECA2 e essas alterações estavam associadas à hipertrofia cardíaca sem alteração na expressão gênica de marcadores de hipertrofia patológica como, por exemplo, o fator natriurético atrial.<sup>52</sup>

Mais recentemente, Liu e cols demonstraram que o miRNA 222 tem papel crucial para o desenvolvimento da hipertrofia cardíaca associada ao treinamento físico.<sup>46</sup> Os autores utilizaram dois modelos de treinamento físico para camundongos: natação e corrida voluntária na esteira, durante três semanas. Ambos os protocolos aumentaram a expressão do miRNA 222. Além disso, verificaram que a indução da expressão desse miRNA em cardiomiócitos neonatais levou ao aumento do tamanho do cardiomiócito, com padrão de expressão gênica consistente com hipertrofia fisiológica, enquanto o uso de inibidor desse miRNA levou a diminuição do tamanho do cardiomiócito.<sup>46</sup> Segundo os mesmos autores, os alvos do miRNA 222 são o inibidor do ciclo celular p27 e as proteínas quinases HIPK1 and HMBOX1, cujas funções no coração ainda não são completamente conhecidas.

## GRANDES VOLUMES DE TREINAMENTO FÍSICO PODEM SER PREJUDICIAIS AO CORAÇÃO?

Existem evidências na literatura demonstrando os efeitos benéficos do treinamento físico no coração. A mais recente diretriz publicada pela *American Heart Association* para prevenção de doença cardiovascular<sup>13</sup> indica que indivíduos adultos devem realizar pelo menos 150 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada, a qual pode ser acumulada, ou seja, realizada em sessões mais curtas (no mínimo 10 minutos), as quais vão se somando ao longo das sessões, ou 75 minutos por semana de atividade física de intensidade vigorosa. A Organização Mundial de Saúde (OMS) completa que para obter benefícios adicionais à saúde, os adultos devem dobrar essa recomendação, ou ainda realizar

uma combinação equivalente de atividade de intensidade moderada e vigorosa.<sup>55</sup>

A prática desse volume de treinamento promove uma série de adaptações benéficas e não promove efeito colateral adverso em indivíduos saudáveis e portadores de diversas patologias. No entanto, sabemos que atletas profissionais e até mesmo esportistas amadores dedicam número extremamente superior de horas semanais à prática de exercício físico quando comparado à prescrição citada anteriormente. Diversos artigos têm discutido à respeito da segurança dessa prática “exacerbada” de exercício físico.

Segundo La Gerche<sup>56</sup> existe um número considerável de evidências apontando que pode haver uma sobreposição de hipertrofia cardíaca fisiológica e patológica, com acúmulo de fibrose, em indivíduos que praticam treinamento de endurance por períodos prolongados. Ratos submetidos à protocolo intenso na esteira rolante, após 16 semanas de treinamento, apresentaram hipertrofia cardíaca excêntrica, disfunção diastólica, dilatação atrial e deposição de colágeno no ventrículo direito.<sup>57</sup> Importante ressaltar que a fibrose é um potencial substrato para desencadear arritmia cardíaca.

Uma possível hipótese para esse acúmulo de fibrose é que no início da hipertrofia cardíaca ocorre angiogênese coronariana significativa, importante para suprir a demanda de oxigênio dessa massa cardíaca aumentada.<sup>41</sup> No entanto, nos estágios mais avançados da hipertrofia cardíaca, a angiogênese não acompanha o aumento da massa cardíaca, podendo ocorrer pontos de isquemia e, consequentemente, morte celular.<sup>41</sup>

Além da fibrose, o exercício físico “exagerado” pode promover inflamação no tecido cardíaco. Infiltrados inflamatórios têm sido observados em biópsias realizadas em corações de atletas bem treinados.<sup>58</sup> De fato, dano no tecido miocárdico, inflamação e fibrose têm sido observadas em outros estudos.<sup>59,60</sup>

Nesse sentido, alguns estudos mostram que o coração de atletas de altíssima performance ou a realização de exercício físico de longuíssima duração pode reduzir a função cardíaca, porém, estes dados ainda são controversos.<sup>61-64</sup> A prática de sessões de exercício de duração acima de 4h diárias, está estreitamente relacionada com alterações estruturais e funcionais do coração.<sup>61</sup> Parece haver uma curva em forma de “U” relacionado à prática de exercício físico e eventos cardíacos adversos.

Outra alteração importante observada em atletas altamente treinados é o aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo. Normalmente, esse espessamento é leve, mas em alguns casos pode ser significativo e mimetizar cardiomiopatia hipertrófica, o que pode ser difícil de diferenciar, principalmente se estiver na chamada “zona cinzenta”, ou seja, entre 13 e 15 mm em homens ou entre 12 e 13 mm em mulheres.<sup>65</sup> Realizar esse diagnóstico diferencial é extremamente importante, uma vez que a maioria dos casos de morte súbita em atletas ocorre provavelmente por causa da cardiomiopatia hipertrófica.<sup>66</sup> Quando a hipertrofia está compensada (i.e. função cardíaca preservada) a forma mais comum de realizar esse diagnóstico é por meio do destreinamento físico. Caso a hipertrofia seja fisiológica, ela regredirá, já que estudos clínicos têm demonstrado que as

alterações morfológicas obtidas com o treinamento físico são revertidas após período de destreino.<sup>67</sup>

Portanto, existem situações onde o treinamento físico altamente intenso e/ou com altos volumes pode promover adaptações cardíacas adversas, no entanto, essa discussão é bastante complexa, pois um número considerável de atletas faz uso de recursos ergogênicos para aumentar a performance, sendo alguns deles potenciais causadores de problemas cardíacos, tais como os esteróides anabólicos androgênicos. De fato, atletas saudáveis que abusam desse tipo de substância podem exibir hipertrofia cardíaca com disfunção tanto sistólica quanto diastólica.<sup>68</sup> Até mesmo o consumo exagerado de bebidas energéticas, o qual é extremamente comum entre os atletas profissionais e amadores, pode promover diversos efeitos adversos no sistema cardiovascular,<sup>69</sup> causando, portanto, uma dúvida quanto ao verdadeiro culpado por algumas alterações maléficas observadas em alguns atletas.

## CONCLUSÃO

Conforme abordado na presente revisão, está claro que o coração sofre remodelamento cardíaco, o qual é influenciado pelo tipo e quantidade de exercício físico praticado bem como pelas características do seu praticante (massa corporal, sexo, etnia e características genéticas). Além disso, já são conhecidas algumas vias de sinalização intracelular e diversos microRNAs que tem participação direta na modulação da hipertrofia cardíaca, sendo a via PI3K/Akt/mTOR, a mais importante no que tange a hipertrofia cardíaca fisiológica.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

**CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES:** Cada autor contribuiu individual e significativamente para o desenvolvimento do manuscrito. AM foi a principal responsável pela revisão bibliográfica, escrita e revisão crítica de todo o conteúdo. FTM realizou revisão bibliográfica e escrita do conteúdo.

## REFERÊNCIAS

1. Baggish AL, Wood MJ. Athlete's heart and cardiovascular care of the athlete: scientific and clinical update. *Circulation*. 2011;123(23): 2723-35.
2. Khamis RY, Mayet J. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy in elite athletes. *Heart*. 2008;94(10): 1254-5.
3. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*. 2000;101(3):336-44.
4. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL, Epstein SE. Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. *Ann Intern Med*. 1975;82(4):521-4.
5. Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ. Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med*. 1999;130(1):23-31.
6. McMullen JR, Jennings GL. Differences between pathological and physiological cardiac hypertrophy: novel therapeutic strategies to treat heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(4):255-62.
7. Foglia MJ, Poss KD. Building and re-building the heart by cardiomyocyte proliferation. *Development*. 2016;143(5):729-40.
8. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:245-62.
9. Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, Granata M, Spataro A, Bellone P, et al. Morphology of the "athlete's heart" assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol*. 1994;74(8):802-6.
10. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S1, Albus C2, Brotons C3, Catapano AL, 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). *Eur Heart J*. 2016;37(29): 2315-81.
11. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10(4):S1-S10.
12. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, et al. The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA*. 2018;320(19):2020-28.
13. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA1, Buroker AB2, Goldberger ZD3, Hahn EJ1, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596- e646.
14. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. 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.
15. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2011;43(7):1334-59.
16. Andersson C, Lyass A, Larson MG, Spartano NL, Vita JA, Benjamin EJ, et al. Physical activity measured by accelerometry and its associations with cardiac structure and vascular function in young and middle-aged adults. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):e001528.
17. Sipola P, Heikkinen J, Laaksonen DE, Kettunen R. Influence of 12 weeks of jogging on magnetic resonance-determined left ventricular characteristics in previously sedentary subjects free of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009;103(4):567-71.
18. Arbab-Zadeh A, Perhonen M, Howden E, Peshock RM, Zhang R, Adams-Huet B, et al. Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training. *Circulation*. 2014;130(24): 2152-61.
19. Naylor M, Vasan RS. Preventing heart failure: the role of physical activity. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30(5):543-50.

20. Turkbey EB, Jorgensen NW, Johnson WC, Bertoni AG, Polak JF, Diez Roux AV, et al. Physical activity and physiological cardiac remodelling in a community setting: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Heart*. 2010;96(1):42-8.
21. Hegde SM, Gonçalves A, Claggett B, Evenson KR, Cheng S, Shah AM, et al. Cardiac structure and function and leisure-time physical activity in the elderly: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J*. 2016;37(32):2544-51.
22. D'Andrea A, Formisano T, Riegler L, Scarafie R, America R, Martone F, et al. Acute and Chronic Response to Exercise in Athletes: The "Supernormal Heart". *Adv Exp Med Biol*. 2017;999:21-41.
23. Csicsi I, Czibalmos C, Toth A, Dony Z, Suhai IF, Szabo L, et al. The impact of sex, age and training on biventricular cardiac adaptation in healthy adult and adolescent athletes: Cardiac magnetic resonance imaging study. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;2047487319866019.
24. Finocchiaro G, Dhutia H, D'Silva A, Malhotra A, Steriottis A, Millar L, et al. Effect of Sex and Sporting Discipline on LV Adaptation to Exercise. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(9):965-72.
25. Olah A, Csaba Mátyás, Dalma Kellermayer, Mihály Ruppert, Bálint András Barta, Alex Ali Sayour, et al. Sex Differences in Morphological and Functional Aspects of Exercise-Induced Cardiac Hypertrophy in a Rat Model. *Front Physiol*. 2019;10:889.
26. Basavarajiah S, Boraita A, Whyte G, Wilson M, Carby L, Shah A, et al. Ethnic differences in left ventricular remodeling in highly-trained athletes relevance to differentiating physiologic left ventricular hypertrophy from hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(23):2256-62.
27. Fernandes-Silva MM, Shah AM, Hegde S, Goncalves A, Claggett B, Cheng S, et al. Race-Related Differences in Left Ventricular Structural and Functional Remodeling in Response to Increased Afterload: The ARIC Study. *JACC Heart Fail*. 2017;5(3):157-65.
28. Kizer JR, Arnett DK, Bella JN, Parancas M, Rao DC, Province MA, et al. Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *Hypertension*. 2004;43(6):1182-8.
29. Zorzi A, D'Ascenzi F, Corrado D. Black athletes' hearts. *Eur Heart J*. 2019;40(1):59-61.
30. Galanti G, Tosi B, Modesti PA. Ethnic Differences in Left Ventricular Remodelling in Athletes: Implications for Preparation Visit, in Ethnic Diversities, Hypertension and Global Cardiovascular Risk. Modesti PA, Cappuccio FP, Parati G. Springer International Publishing. 2018;309-19.
31. Sayed-Tabatabaei FA, Oostra BA, Isaacs A, van Duijn CM, Witteman JC. ACE polymorphisms. *Circ Res*. 2006;98(9):1123-33.
32. Perkins MJ, Van Driest SL, Ellsworth EG, Will ML, Gersh BJ, Ommen SR, et al. Gene-specific modifying effects of pro-LVH polymorphisms involving the renin-angiotensin-aldosterone system among 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2005;26(22):2457-62.
33. Bahramali E, Rajabi M, Jamshidi J, Mousavi SM, Zarghami M, Manafi A, et al. Association of ACE gene D polymorphism with left ventricular hypertrophy in patients with diastolic heart failure: a case-control study. *BMJ Open*. 2016;6(2):e010282.
34. Kolakovic A, Stanković A, Djurić T, Živković M, Končar I, Davidović L, et al. Gender-Specific Association between Angiotensin II Type 2 Receptor -1332 A/G Gene Polymorphism and Advanced Carotid Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(7):1622-30.
35. Shankarishan P, Borah PK, Mahanta J. Renin-Angiotensin System Gene Polymorphisms and Hypertension. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(8):79-84.
36. Dionisio TJ, Thiengo CR, Brozoski DT, Dionisio EJ, Talamoni GA, Silva RB, et al. The influence of genetic polymorphisms on performance and cardiac and hemodynamic parameters among Brazilian soccer players. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;42(6): p. 596-604.
37. Alves GB, Oliveira EM, Alves CR, Rached HR, Mota GF, Pereira AC, et al. Influence of angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme polymorphisms on cardiac hypertrophy and improvement on maximal aerobic capacity caused by exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16(4):487-92.
38. Weiner RB, Baggish AL. Exercise-induced cardiac remodeling. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;54(5):380-6.
39. Kasikcioglu E, Kayserilioglu A, Ciloglu F, Akhan H, Ofiaz H, Yildiz S, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism, left ventricular remodeling, and exercise capacity in strength-trained athletes. *Heart Vessels*. 2004;19(6):287-93.
40. Ben-Zaken S, Meckel Y, Nemet D, Eliakim A. IGF-I receptor 275124A>C (rs1464430) polymorphism and athletic performance. *J Sci Med Sport*. 2015;18(3):323-7.
41. Shiojima I, Sato K, Izumiya Y, Schiekofer S, Ito M, Liao R, et al. Disruption of coordinated cardiac hypertrophy and angiogenesis contributes to the transition to heart failure. *J Clin Invest*. 2005;115(8):2108-18.
42. Kerckhoffs RC, Omens J, McCulloch AD. A single strain-based growth law predicts concentric and eccentric cardiac growth during pressure and volume overload. *Mech Res Commun*. 2012;42:40-50.
43. Kemi OJ, Ceci M, Wisloff U, Grimaldi S, Gallo P, Smith GL, et al. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiological from pathological hypertrophy. *J Cell Physiol*. 2008;214(2):316-21.
44. Catalucci D, Latronico MV, Ellingsen O, Condorelli G. Physiological myocardial hypertrophy: how and why? *Front Biosci*. 2008;13:312-24.
45. Uchida S, Dimmeler S. Exercise controls non-coding RNAs. *Cell Metab*. 2015;21(4):511-2.
46. Liu X, Xiao J, Zhu H, Wei X, Platt C, Damilano F, et al. miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell Metab*. 2015;21(4):584-95.
47. Silva GJJ, Bye A, El Azzouzi H, Wisløff U. MicroRNAs as Important Regulators of Exercise Adaptation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;60(1):130-51.
48. Domanska-Senderowska D, Laguette MN, Jegier A, Cieszczyk P, September AV, Brzezińska-Lasota E. *MicroRNA Profile and Adaptive Response to Exercise Training: A Review*. *Int J Sports Med*. 2019;40(4):227-235.
49. Huang MB, Xu H, Xie SJ, Zhou H, Qu LH. Insulin-like growth factor-1 receptor is regulated by microRNA-133 during skeletal myogenesis. *PLoS One*. 2011;6(12):e29173.
50. Carè A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Gallo P, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2007;13(5):613-8.
51. Ma Z, Qi J, Meng S, Wen B, Zhang J. Swimming exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves microRNAs and synergistic regulation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(10): 2473-86.
52. Fernandes T, Hashimoto NY, Magalhães FC, Fernandes FB, Casarini DE, Carmona AK, et al. Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory MicroRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin II, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7). *Hypertension*. 2011;58(2):182-9.
53. Nunes-Silva A, Rocha GC, Magalhães DM, Vaz LN, Salviano de Faria MH, Simoes E Silva AC. *Physical Exercise and ACE2-Angiotensin-(1-7)-Mas Receptor Axis of the Renin Angiotensin System*. *Protein Pept Lett*. 2017;24(9): 809-16.
54. Reudelhuber TL, Bernstein KE, Delafontaine P. Is angiotensin II a direct mediator of left ventricular hypertrophy? Time for another look. *Hypertension*. 2007;49(6):1196-201.

55. WHO. WHO. Global Recommendations on Physical Activity for Health. 2011. Available from: <https://www.who.int/dietphysicalactivity/pa/en/>.
56. La Gerche A. Can intense endurance exercise cause myocardial damage and fibrosis? *Curr Sports Med Rep*. 2013;12(2): 63-9.
57. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. *Circulation*. 2011;123(1): 13-22.
58. Dello Russo A, Pieroni M, Santangeli P, Bartoletti S, Casella M, Pelargonio G, et al. Concealed cardiomyopathies in competitive athletes with ventricular arrhythmias and an apparently normal heart: role of cardiac electroanatomical mapping and biopsy. *Heart Rhythm*. 2011;8(12): 1915-22.
59. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Taylor AJ, Boogaert J, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J*. 2012;33(8):998-1006.
60. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A, Bruder O, Cosyns B, Davin L, et al. The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(4):353.
61. Merghani A, Malhotra A, Sharma S. The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(3):232-40.
62. Pelliccia A, Kinoshita N, Pisicchio C, Quattrini F, Dipaolo FM, Ciardo R, et al. Long-term clinical consequences of intense, uninterrupted endurance training in olympic athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1619-25.
63. Oxborough D, Birch K, Shave R, George K. "Exercise-induced cardiac fatigue" - a review of the echocardiographic literature. *Echocardiography*. 2010;27(9): 1130-40.
64. George K, Whyte GP, Green DJ, Oxborough D, Shave RE, Gaze D, et al. The endurance athletes heart: acute stress and chronic adaptation. *Br J Sports Med*. 2012;46 Suppl 1: i29-36.
65. Pelliccia A, Maron MS, Maron BJ. Assessment of left ventricular hypertrophy in a trained athlete: differential diagnosis of physiologic athlete's heart from pathologic hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012;54(5): 387-96.
66. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med*. 2003;349(11): 1064-75.
67. Pelliccia A, Maron BJ, De Luca R, Di Paolo FM, Spataro A, Cu-lasso F. Remodeling of left ventricular hypertrophy in elite athletes after long-term deconditioning. *Circulation*. 2002;105(8):944-9.
68. D'Andrea A, Limongelli G, Morello A, Mattera Iacono A, Russo MG, Bossone E, et al. Anabolic-androgenic steroids and athlete's heart: When big is not beautiful....! *Int J Cardiol*. 2016; 203:486-8.
69. Carbone A, D'Andrea A, Riegler L, Scarafie R, Pezzullo E, Martone Francesca, et al. Cardiac damage in athlete's heart: When the "supernormal" heart fails! *World J Cardiol*. 2017; 9(6): 470-80.