

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA

ALBUMINÚRIA PÓS-EXERCÍCIO: RELAÇÃO COM OS LIMIARES DE LACTATO

GILBERTO FRIEDMAN

Orientador: Prof. Jorge Pinto Ribeiro

Co-orientadora: Prof.<sup>a</sup> Helena Schmid

Dissertação apresentada ao Curso  
de Pós-Graduação em Medicina: Clínica  
Médica, da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, para obtenção do  
grau de Mestre.

Porto Alegre, março de 1990

FACULDADE DE MEDICINA  
UFRGS HCPA  
BIBLIOTECA

1990  
MAR 06 1990  
MED  
SP. 06. 85

**A Miriam e Vivian**

## AGRADECIMENTOS

Nestes últimos anos, convivi com várias pessoas às quais sou especialmente grato. Cada uma delas teve um papel na decisão de realizar este trabalho em diferentes momentos da minha vida.

A Francisco e Mari, meus pais, que sempre estiveram ao meu lado nos melhores e piores momentos da minha vida.

Ao meu irmão Rogério, que foi o primeiro a me incentivar em realizar o curso de pós-graduação.

Aos meus sogros, André e Renata, que souberam ultrapassar muitas dificuldades ao meu lado.

Ao dr. Jorge Pinto Ribeiro, por ter sido um verdadeiro orientador e professor.

A dr<sup>a</sup> Helena Schmid, mais do que uma co-orientadora, uma amiga que abriu as portas deste curso de pós-graduação.

Ao Marcello, colega e amigo, sem o qual este trabalho não teria sido realizado.

Ao dr. Denis Martinez, por ter sido meu primeiro incentivador na área acadêmica há dez anos.

Ao dr. Fernando Narro, por ter analisado muitas das curvas de limiares e ter sido um dos voluntários.

A todos funcionários do Laboratório de Pesquisa da Escola de Educação Física da UFRGS.

Ao dr. Roberto Giugliani, que permitiu o uso do laboratório de genética do HCPA para as dosagens de albuminúria.

Ao dr. Jaques Bacaltchuk, por me ajudar e incentivar em outra instituição de ensino, a Santa Casa de Misericórdia.

Aos alunos do curso de medicina, amigos e parentes que participaram como voluntários.

Em especial à Vivian, minha esposa, que soube ser a companheira indispensável para a realização desta dissertação.

## INDICE

|  |    |
|--|----|
| RESUMO.....  | 7  |
| ABSTRACT.....  | 9  |
| CAPITULO I - INTRODUÇÃO.....   | 11 |
| CAPITULO II - REVISÃO DE LITERATURA.....   | 15 |
| Consumo Máximo de Oxigênio.....  | 15 |
| Resposta do lactato sanguíneo ao exercício físico.....   | 16 |
| Relação entre a concentração de lactato sanguíneo no<br>exercício e outras variáveis metabólicas.....        | 23 |
| Relação entre variáveis cardiovasculares e a concentração de<br>lactato sanguíneo no exercício dinâmico..... | 25 |
| Proteinúria fisiológica em repouso.....  | 27 |
| Proteinúria fisiológica do exercício.....  | 35 |
| Microalbuminúria do exercício físico.....  | 42 |
| CAPITULO III - MATERIAL E METODOS.....   | 46 |
| Amostra.....   | 46 |
| Protocolo do estudo.....   | 48 |
| Análise laboratorial.....  | 54 |
| Análise estatística.....   | 59 |

|  |         |
|--|---------|
| CAPITULO IV - RESULTADOS.....  | 61      |
| Respostas fisiológicas ao teste máximo progressivo.....                    | 61      |
| Respostas fisiológicas aos testes submáximos e máximo adaptado.....        | 66      |
| Correlação entre albuminúria, lactato sanguíneo e frequência cardíaca..... | 80      |
| <br>CAPITULO V - DISCUSSÃO.....  | <br>83  |
| Respostas fisiológicas.....  | 83      |
| Excreção urinária de albumina.....   | 87      |
| Correlação entre albuminúria e as variáveis fisiológicas..                 | 96      |
| <br>CAPITULO VI - CONCLUSOES.....  | <br>98  |
| <br>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....  | <br>99  |
| <br>ANEXO.....   | <br>123 |

## RESUMO

Proteinúria associada ao exercício físico é um fenômeno muito conhecido em humanos. Entretanto, os mecanismos que contribuem para sua ocorrência não estão completamente esclarecidos. A origem das modificações renais que permitem o surgimento da proteinúria é mista, do tipo glomerular e tubular, já que ocorre um aumento da excreção de macromoléculas como a albumina e micromoléculas como a lisozima e beta<sub>2</sub>-microglobulina. A excreção urinária de albumina induzida pelo exercício relaciona-se com a intensidade de esforço e, particularmente, com a concentração de lactato sanguíneo. Contudo, não está claro em que intensidade de exercício ocorre um aumento significativo da excreção urinária de albumina. Nestes últimos anos, têm se utilizado os limiares de lactato como referencial individual de intensidade de exercício. Este estudo foi realizado para testar a hipótese de que a excreção urinária de albumina será maior quanto mais intenso o exercício, em especial, após o segundo limiar de lactato. Para testar a hipótese, dez indivíduos saudáveis realizaram quatro testes de esforço em cicloergômetro. A primeira avaliação constou de um teste máximo progressivo, com aumentos de trinta watts e coleta de lactato sanguíneo a cada três minutos, com o objetivo de determinar a intensidade correspondente aos dois pontos de inflexão da curva de lactacidemia (primeiro limiar e segundo limiar). Nos três testes subsequentes, os indivíduos exercitavam-se durante vinte minutos a intensidades

correspondentes a 90% do primeiro limiar, 90% do segundo limiar e um teste máximo adaptado ao tempo. Os testes eram precedidos por um período de hidratação de 120 minutos, com o objetivo de manter o fluxo urinário constante. Amostras de urina eram coletadas antes, imediatamente após e a sessenta minutos do final do exercício. A excreção urinária de albumina foi medida pela técnica de eletroimunoensaio. Microamostras de sangue arterializado foram analisadas pelo método enzimático para determinação da concentração de lactato sanguíneo. Os resultados mostraram que a comparação da excreção urinária do teste a 90% do primeiro limiar de lactato ( $10,6 \pm 2,1 \text{ ug} \cdot \text{min}^{-1}$ ) e a 90% do segundo limiar de lactato ( $20,3 \pm 3,5 \text{ ug} \cdot \text{min}^{-1}$ ) não foi diferente, apenas a excreção urinária de albumina do teste máximo ( $80,6 \pm 20,1 \text{ ug} \cdot \text{min}^{-1}$ ) foi significativamente maior ( $p < 0,05$ ).

Houve uma correlação significativa ( $r=0,61; p < 0,01$ ) entre o débito da excreção urinária de albumina e a concentração de lactato sanguíneo. Também foi significativa a correlação ( $r=0,68; p < 0,01$ ) entre albuminúria e frequência cardíaca. Portanto, a excreção urinária de albumina induzida pelo exercício é um fenômeno relacionado com a intensidade de exercício, sendo mais intenso quando esta ultrapassa o segundo limiar de lactato. As correlações encontradas sugerem o uso destas variáveis, em especial a frequência cardíaca pelo seu baixo custo, como parâmetros referenciais de esforço submáximo para o estudo da excreção urinária de albumina.



## ABSTRACT

Proteinuria associated to physical exercise is a well-known phenomenon in humans. However, the mechanisms contributing to its occurrence have not yet been completely clarified. The origin of the renal modifications that allow the appearance of proteinuria is of mixed type, glomerular and tubular, since there is an increased excretion of high-molecular-weight protein as albumin and low-molecular-weight protein as lysozyme and beta<sub>2</sub>-microglobulin. The urinary excretion of albumin induced by exercise is related to its intensity and, particularly, with blood lactate accumulation. Nevertheless, it is not clear at which exercise intensity there is a significant increase of urinary albumin excretion. Over the last years, blood lactate thresholds have been used as points of reference for submaximal exercise. This study was conducted to test the hypothesis that the urinary albumin excretion will be greater as more intense the exercise, especially after the second lactate threshold. Ten healthy subjects performed four exercise tests on a cycle ergometer. The first evaluation was a progressive test, with increments of 30 W every three minutes, for determination of two lactate threshold. In the other exercise tests, the subjects exercised during 20 minutes at intensities corresponding to 90% of the first threshold, 90% of the second threshold and a maximal exercise adapted to 20 minutes. The tests were preceded by a period of hydratation of 120 minutes, in order to maintain a

constant urinary flow. Urinary samples were collected before, immediately after and sixty minutes after the exercise test. The urinary albumin excretion was analysed by eletroimunoassay. Microsamples of arterialized blood were analysed by enzymatic method to determine blood lactate concentration. The results showed that comparing the urinary albumin excretion of the test at 90% of the first lactate threshold ( $10,6 \pm 2,1 \text{ ug. min}^{-1}$ ) and 90% of the second threshold ( $20,3 \pm 3,5 \text{ ug. min}^{-1}$ ) were not different, only the maximal test ( $80,6 \pm 20,1 \text{ ug. min}^{-1}$ ) was significantly greater ( $p \leq 0,05$ ).

There was a significative correlation ( $r=0.61$ ;  $p \leq 0,01$ ) between the urinary albumin output and the concentration of blood lactate. Likewise, there was significant correlation ( $r=0,68$ ;  $p \leq 0,01$ ) between albuminuria and heart rate. Therefore, the urinary albumin excretion induced by exercise is a phenomenon related with the intensity of exercise, being more intense when the intensity exceed the second lactate threshold. The correlations suggest the use of these variables, especially heart rate, as reference points of submaximal exercise intensity for the study of urinary albumin excretion.

## CAPITULO I

## INTRODUÇÃO:

O exercício físico é associado com o surgimento de quantidades significativas de cilindros, hemácias e proteínas na urina (Coye e Rosandish 1960, Gardner 1956, Siltanen e Kekki 1959), especialmente quando o exercício é intenso e prolongado (Gilli e col. 1984, Wade e col. 1982). Até recentemente, a cilindrúria, hematúria e proteinúria secundárias ao exercício eram atribuídas a trauma renal (Castenfors 1967). Entretanto, estes mesmos achados podem ser identificados em exercícios não traumáticos e, assim, podem refletir a combinação de outros mecanismos.

A origem das modificações renais que permitem o surgimento da proteinúria do exercício é mista, do tipo glomerular e tubular (Poortmans e col. 1988). O sedimento pseudonefritico, com preponderância de macromoléculas na urina pós-exercício, indica a origem glomerular de parte das modificações renais que ocorrem. Já foram testadas várias hipóteses para explicar o aumento da permeabilidade glomerular. Alterações hemodinâmicas e hormonais a nível renal, modificações do equilíbrio ácido-base e até perda de cargas negativas fixas da parede glomerular parecem estar envolvidas (Bohrer e col. 1977, Masumara e col. 1970, Poortmans 1977, Poortmans 1984, Zambraski e col. 1981, Zambraski e col.

1988). A medida que a intensidade de esforço aumenta, o conteúdo de proteínas menores na urina torna-se mais significativo, sugerindo um impedimento da reabsorção tubular, a qual em repouso e exercícios menos intensos é responsável pela retirada destas proteínas do filtrado glomerular (Kaysen e col. 1986, Poortmans e col. 1988).

Vários estudos tem identificado um significativo aumento da excreção urinária de macromolêculas como a albumina em situações patológicas como hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito, mesmo nas fases mais precoces das doenças (Kannel e col. 1984, Mogensen e Christensen 1984, Pedersen e col. 1976, Parving e col. 1974, Viberti e col. 1982). Nestas situações patológicas, observou-se também, que o exercício físico pode ser uma maneira mais precoce de demonstrar anormalidades da excreção urinária de proteínas (Pedersen e col. 1981, Viberti e col. 1978). Entretanto, nos estudos da relação entre proteinúria e exercício físico nas condições patológicas, foram utilizadas cargas fixas de trabalho em cicloergômetro para diferentes indivíduos. A utilização de cargas fixas pode tornar-se um fator de confusão nestes trabalhos, se considerarmos que cada indivíduo pode responder diferentemente do ponto de vista metabólico conforme sua condição física (Londeree e Ames 1975, McDougall 1977, Mader e col. 1976, Wasserman e col. 1973).

Muitos investigadores, nestes últimos anos, tem utilizado diferentes abordagens para identificar uma intensidade submáxima de exercício que represente a transição entre um exercício predominantemente aeróbico e intensidades que exigem maior

participação do metabolismo anaeróbico (Hollmann 1985, Kindermann e col. 1979, Reybrough e col. 1983, Wasserman e col. 1973, Walsh e Banister 1988). O lactato sanguíneo é um marcador indireto do metabolismo celular e aumenta sua concentração de forma exponencial com intensidades progressivas de exercício físico (Yeh e col. 1983). Em um estudo de Poortmans e col. (1988) onde indivíduos exercitavam-se em velocidade máxima de corrida por três distâncias diferentes, foi observada uma correlação significativa entre a excreção urinária de albumina e o lactato sanguíneo. Neste trabalho, no entanto, não houve controle da intensidade de esforço realizada por cada indivíduo segundo a sua capacidade física.

A resposta exponencial que o lactato descreve ao exercício com aumento progressivo de cargas pode ser representada por três retas que identificam duas quebras. Os dois pontos de inflexão podem ser denominados primeiro limiar e segundo limiar de lactato. A carga de trabalho que corresponde aos limiares de lactato difere conforme a capacidade funcional de cada indivíduo. Por isso, muitos pesquisadores tem usado os limiares de lactato como pontos de referência para intensidades submáximas (Kindermann e col. 1979, Simon e col. 1983, Skinner e McLellan 1980).

Considerando que existem poucos estudos sobre a relação entre intensidade de exercício e excreção urinária de proteínas, consideramos essencial a investigação desta relação controlando o fator intensidade através dos limiares de lactato. Este trabalho foi planejado para observar o débito urinário de albumina em três

intensidades de exercício: 90% do primeiro limiar de lactato, 90% do segundo limiar de lactato e acima destes, através de um teste máximo.

### OBJETIVO

O objetivo básico deste estudo é testar a hipótese de que o débito urinário de albumina se relaciona com a intensidade de exercício, particularmente em intensidades maiores que o segundo limiar de lactato quando as alterações metabólicas são mais intensas independentemente do valor absoluto da carga de trabalho ou concentração de lactato individuais.

## CAPITULO II

## REVISÃO DA LITERATURA

## Consumo Máximo de Oxigênio

Há muitos anos, o consumo máximo de oxigênio tem sido utilizado como indicador de capacidade física para exercícios prolongados (Astrand e Rodahl 1977, Shephard 1982). O consumo máximo de oxigênio pode ser definido como o ponto onde o consumo de oxigênio alcança um platô e não mostra, praticamente, aumentos subsequentes em exercício envolvendo grandes grupos musculares com aumento progressivo de cargas. É um valor reproduzível, determinado em grande parte geneticamente (Klissouras 1971), e que pode aumentar ou diminuir de acordo com o grau de condicionamento físico (Astrand e Rodahl 1977). A capacidade para tolerar exercícios prolongados depende da habilidade em tolerar intensidades submáximas de exercício numa alta percentagem do consumo máximo de oxigênio individual. Durante exercício dinâmico, o consumo de oxigênio aumenta linearmente com os aumentos da carga. Entretanto, o lactato sanguíneo só começa a aumentar entre 40 e 70% do consumo máximo de oxigênio. O acúmulo de lactato seria um indicador da maior participação do metabolismo anaeróbico e, entre atletas condicionados aerobicamente, o aumento da concentração de lactato começa em percentagens mais elevadas do consumo máximo de oxigênio, com um melhor desempenho submáximo que pessoas destreinadas. Esta

observação levou alguns pesquisadores a usar valores individuais de limiares de lactato como índices de capacidade para exercícios submáximos prolongados (Mader e col. 1976, Wasserman e col. 1973), já que o consumo máximo de oxigênio explica apenas parcialmente a tolerância para exercícios prolongados.

### Resposta do Lactato Sanguíneo ao Exercício Físico

#### Metabolismo do Lactato:

Entende-se por glicólise a degradação da glicose. No músculo esquelético, costuma-se dividir a glicólise em anaeróbica e aeróbica porque a célula muscular se utiliza do metabolismo anaeróbico em contração vigorosa (Lehninger 1989). A glicólise anaeróbica tem como produto final o lactato. Na via glicolítica, a glicose é fosforilada no carbono-6 pela hexoquinase em uma reação irreversível. A glicose-6P é metabolizada, podendo ser armazenada como glicogênio ou desdobrada num conjunto de reações produzindo duas moléculas de ATP, duas moléculas de ácido pirúvico e  $\text{NAD}^+\text{H}^+$ . Em situações nas quais o íon hidrogênio não é oxidado pela cadeia respiratória, ocorre uma reação reversível catalisada pela desidrogenase láctica onde pares de hidrogênio em excesso se combinam com o ácido pirúvico e formam ácido láctico. O ácido láctico se dissocia em íons lactato<sup>-</sup> e  $\text{H}^+$  que rapidamente se difundem para o sangue e este é o principal meio de remoção de íon Hidrogênio em excesso do citoplasma. O ácido láctico produzido pode participar de outras rotas metabólicas no fígado e ser



utilizado, através do ciclo de Cori, na gliconeogênese. Por outro lado, o ácido láctico pode ser novamente convertido em ácido pirúvico quando o ion hidrogênio é captado pelo NAD e oxidado na musculatura esquelética ou cardíaca (Graham 1988).

#### Mecanismos de Acúmulo do Lactato Sanguíneo durante o exercício:

Vários mecanismos colaboraram para a produção e o acúmulo de lactato sanguíneo. Este acúmulo não depende apenas da produção intramuscular mas, também, do efluxo celular, distribuição e eliminação do lactato (Graham 1978).

Durante anos, muitos investigadores acreditavam que o acúmulo da concentração de lactato era o resultado da perfusão muscular inadequada, isto é, um desequilíbrio entre o fornecimento e a demanda de oxigênio às fibras musculares esqueléticas recrutadas (Gollnick e Hermanssem 1973). Wasserman e col. (1984, 1986, 1987) ainda acreditam que a hipóxia tecidual representa o maior determinante deste acúmulo. Estes pesquisadores postulam que, enquanto o suprimento de oxigênio não é limitado, o ATP produzido para o trabalho muscular é o resultado do metabolismo aeróbico. Com o aumento da demanda energética, o suprimento de oxigênio torna-se insuficiente e o ATP adicional produzido dependerá de metabolismo anaeróbico. Este momento é indicado pelo ponto onde a concentração de lactato aumenta e corresponde a uma intensidade de esforço de 40-70% do consumo máximo de oxigênio (Wasserman 1987). Uma das evidências é que a razão arterial de lactato-piruvato aumenta e que a mesma seria o reflexo da diminuição do estado redox da célula, ou

seja, diminuição do NAD ou um aumento do NADH (Graham 1978, Sahlin 1985). Entretanto, é difícil extrapolar as concentrações arteriais de lactato, NAD, NADH para a célula sem considerar a complexidade dos mecanismos envolvidos que determinam a liberação celular destes produtos da glicólise (Graham 1988).

Outro mecanismo é postulado por Brooks e col. (1985). Estes investigadores propõem que a concentração de lactato sanguíneo seja o resultado de um balanço entre sua produção e remoção. O lactato seria produzido constantemente durante o exercício e o seu aumento à nível arterial em intensidades maiores que 40-70% do consumo máximo de oxigênio seria a consequência da redução do fluxo sanguíneo para tecidos que o removem ativamente da circulação, em especial a nível hepático (Brooks e Donavan 1983, Saltin e Gollnick 1983).

Existe consenso, na literatura, de que o aumento do lactato corresponde a um desequilíbrio entre a glicólise anaeróbica e a oxidação mitocondrial. Entretanto, a proposta de que a hipóxia tecidual limita a regeneração de NAD a nível mitocondrial é controversa, já que existem evidências que mesmo em condições aeróbicas, em intensidades menores que 50% do consumo máximo de oxigênio, existe acúmulo de lactato em humanos e que em sujeitos treinados a concentração de lactato é menor sem alteração significativa do consumo de oxigênio para uma mesma intensidade (Skinner e McLellan 1980). De modo simplificado, pode-se dizer que a produção de lactato tem como papel fornecer parte da energia contida na molécula de glicose, produzindo ATP e em situações que o consumo de oxigênio é alto ela é suplementar à

ressíntese aeróbica de ATP (Gollnick e col. 1986).

Um terceiro mecanismo parece estar envolvido no aumento da concentração de lactato durante o exercício: padrão de recrutamento das fibras musculares esqueléticas. Os músculos esqueléticos são compostos por uma mistura de dois tipos principais de fibras (tipo I e II) com diferentes potenciais (Ribeiro e De Rose 1977, Saltin e Gollnick 1983). As fibras tipo I, ou de contração lenta, são circundadas por um número grande de capilares, possuem maior capacidade oxidativa e uma densidade mitocondrial aumentada. As fibras tipo II, ou de contração rápida, possuem grande atividade glicolítica, uma atividade aumentada da isoenzima M da desidrogenase láctica, que facilita a redução do piruvato à lactato. As fibras tipo I são recrutadas em intensidades de esforço menores, predominantemente aeróbicas e as fibras tipo II são utilizadas em situações de atividade física rápida e de exercício intenso que dependem em parte de metabolismo anaeróbico. Várias considerações teóricas em torno do metabolismo do músculo esquelético estão confirmadas experimentalmente. Índices de acúmulo de lactato durante o exercício correlacionam com a capacidade da musculatura em oxigenar piruvato (Ivy e col. 1980), com a percentagem de fibras tipo I (Ivy e col. 1980), com a área muscular relativa ocupada por fibras tipo I e com a densidade capilar do músculo (Tesh e col. 1981). Assim, considerando estas características, parece que um dos determinantes do acúmulo de lactato seja a capacidade oxidativa do músculo esquelético.

### Padrões de Acúmulo de Lactato - Conceito de Limiar:

Durante os últimos 25 anos, muitos investigadores têm utilizado diferentes abordagens para identificar uma intensidade submáxima de exercício que represente a transição entre um metabolismo quase que exclusivamente aeróbico e intensidades que exigem uma maior participação do metabolismo anaeróbico.

O lactato sanguíneo é o metabólito que ocupa a posição central no estudo da atividade muscular. A resposta da concentração deste metabólito ao exercício progressivo apresenta um padrão em que não há, praticamente, aumento até aproximadamente 50% do consumo máximo de oxigênio, quando, então, ocorre um aumento sistemático da concentração sanguínea havendo novo incremento em torno de 80% do consumo máximo de oxigênio, desenhando assim uma curva de resposta exponencial. A concentração de lactato sanguíneo continua a aumentar após o final do exercício, expressando a liberação de lactato muscular para a circulação (Stanley e col. 1985).

A resposta exponencial do lactato pode ser representada por três retas marcadas por dois limiares (Yeh e col. 1983). Os dois pontos de inflexão na curva exponencial de lactato em função da intensidade de exercício são identificados como o primeiro limiar e segundo limiar de lactato. O primeiro limiar corresponde ao ponto no qual o lactato sanguíneo aumenta sistematicamente acima dos valores de repouso e o segundo limiar pode ser definido como o segundo ponto de quebra da curva, imediatamente antes do aumento rápido do lactato. O primeiro limiar costuma ocorrer em torno de  $2 \text{ mmol.l}^{-1}$  de concentração de lactato sanguíneo e é

acompanhado por um aumento desproporcional do volume ventilatório minuto em relação ao consumo de oxigênio (Ribeiro e col. 1985). O comportamento dos limiares difere conforme a capacidade funcional de cada indivíduo, pois, em sedentários, o primeiro limiar costuma ocorrer em torno de 40-60% do consumo máximo de oxigênio e em atletas treinados aerobicamente ele pode ocorrer em torno de 70-80% do consumo máximo de oxigênio (Davis e col. 1979). O segundo limiar de lactato em sedentários é identificado em torno de 60-75% do consumo máximo de oxigênio e em atletas varia de 75 a 90% do consumo máximo de oxigênio. Vários mecanismos estão envolvidos nos diferentes padrões do metabolismo do lactato entre atletas e sedentários: diferenças genéticas quanto ao tipo de fibra muscular, modificações enzimáticas com menor produção de lactato, maior capacidade oxidativa, maior densidade capilar, maior número de mitocôndrias e maior capacidade de remoção do lactato (Brooks 1985, Davis e col. 1979).

#### Concentração de Lactato Sanguíneo em Resposta a Exercícios Submáximos Baseados nos Limiares de Lactato:

O padrão de aumento do lactato no sangue em diferentes intensidades de exercício relativas aos limiares foi descrito por Ribeiro e col. (1986). Para intensidades abaixo do segundo limiar o lactato não se acumula, excetuando-se nos primeiros minutos, mantendo uma concentração estável que é maior ou menor de acordo com o esforço exigido (Ribeiro e col. 1986, Wasserman e col. 1986). Em intensidades acima do segundo limiar observa-se um aumento progressivo da concentração de lactato até ocorrer a

fadiga. O aumento do lactato acima dos níveis basais depende do balanço entre sua produção pela musculatura esquelética, sua remoção através da gliconeogênese hepática e sua utilização por outros tecidos. Abaixo do segundo limiar a produção e a utilização do lactato são equivalentes permitindo a manutenção de uma concentração estável. Nesta situação, a produção de energia pela glicólise anaeróbica não é significativa. Acima do segundo limiar, o acúmulo contínuo de lactato indica que a produção torna-se maior que a sua remoção e a contribuição da glicólise torna-se proporcionalmente maior (Brooks e col. 1984).

A utilização dos limiares de lactato como referência para prescrição de exercícios submáximos foi proposta por Kindermann e col. (1979), já que a utilização de intensidades de exercício relativas a um percentual de consumo máximo de oxigênio individual é sujeita a erros. Mader e col. (1976) propuseram que ocorreria um limiar de lactato à uma concentração de  $4 \text{ mmol.l}^{-1}$  e que se o exercício continuasse um acúmulo contínuo ocorreria. Entretanto, a literatura mais recente não confirma estes achados e concentrações de lactato muito mais elevadas podem ser mantidas constantes por muitos indivíduos utilizando-se como referência o segundo limiar individual (Ribeiro e col. 1986, Stegmann e Kindermann 1982).

## Relação entre a Concentração de Lactato no Exercício e outras Variáveis Metabólicas

### Catecolaminas:

O sistema simpático é importante para o suprimento adequado de substrato energético à musculatura em contração. Sua atividade pode ser avaliada pela determinação das catecolaminas circulantes. O aumento da adrenalina e noradrenalina durante o exercício em indivíduos normais pode chegar até 10 vezes do seu valor em repouso. Em pessoas treinadas, as concentrações são menores que em sedentários para os mesmos níveis submáximos absolutos de exercício. A curva das catecolaminas plasmáticas em exercício progressivo aumenta lentamente. Este acúmulo se inicia acima de 40-60% do consumo máximo de oxigênio, correspondendo ao primeiro limiar e segue um paralelismo muito semelhante a curva do lactato sanguíneo (Lehman e col. 1981).

As catecolaminas atuam sobre dois tipos de receptores periféricos: alfa e beta. Os receptores alfa encontram-se nos vasos de capacitância e resistência presentes na circulação esplâncnica e a nível coronariano (receptores alfa 2) e sua ativação resulta em vasoconstrição. Os receptores beta atuam aumentando a contratilidade do miocárdio (receptores beta 1), aumentando o fluxo coronariano (receptores beta 2-vasodilatadores coronarianos) e dilatando os capilares da musculatura esquelética. Todas estas adaptações visam manter um débito cardíaco adequado as necessidades metabólicas do exercício e um fluxo sanguíneo aumentado à musculatura que está contraindo

(Schlant e Sonnenblick 1986).

É conhecida a participação das catecolaminas no metabolismo do lactato em tecidos não contráteis. Em repouso, a infusão de catecolaminas sistemicamente ou em preparações de músculo isolado aumenta a produção de lactato através da glicogenólise (Stainby e col. 1985). Na musculatura que está em contração, o efeito das catecolaminas é similar. Entretanto, as razões para a produção do lactato são diferentes. O lactato produzido por fibras musculares não recrutadas, provavelmente tem como objetivo servir como uma fonte de carboidrato suplementar para as necessidades energéticas aumentadas. A produção a nível da musculatura ativa tem três benefícios: regeneração do NAD permitindo a continuidade da glicólise; remoção de protons do citosol com diminuição da progressão da acidose; metabolização do glicogênio a lactato que é um sistema de fornecimento de energia mais poderoso que a oxidação completa de gordura e carboidrato (Walsh e Banister 1988). As catecolaminas também aumentam a liberação de lactato muscular e este mecanismo poderia explicar a relação entre as curvas destes e seus limiares (Clancy e col. 1976).

#### Renina:

Foram Wade e Claybaugh (1981) os primeiros a observar o comportamento da renina plasmática em relação à percentagem do consumo máximo de oxigênio. Estes investigadores identificaram que a atividade da renina tinha um aumento significativo em exercicios que demandaram cerca de 70% do consumo máximo de oxigênio. Gleim e col. (1984) em face desta observação,



levantaram a hipótese da correlação entre limiar de lactato e concentração de renina e demonstraram uma correlação estreita entre estas variáveis. Foi observado neste mesmo trabalho que, após o primeiro limiar, ocorre um aumento da osmolaridade plasmática e diminuição do volume plasmático, mas não foi possível constatar uma boa correlação destes com a renina plasmática, ainda que pareçam ser mediadores óbvios da liberação deste hormônio. É possível que o sistema simpático exerça considerável influência no comportamento da renina, uma vez que as catecolaminas, como já foi descrito, apresentam uma resposta muito semelhante ao lactato (Gleim e col. 1984).

#### Relação entre Variáveis Cardiovasculares e a Concentração de Lactato no Exercício Dinâmico

##### Frequência Cardíaca:

A frequência cardíaca em exercício progressivo apresenta um comportamento linear ao esforço exigido até aproximadamente 80% do consumo máximo de oxigênio (Bates 1967), quando apresenta uma tendência a estabilizar. Conconi e col. (1982) propuseram que este ponto corresponderia ao primeiro limiar de lactato. Contudo, naquele estudo, foi utilizado um protocolo de exercício intermitente, onde as determinações séricas eram realizadas cinco minutos após cada carga de trabalho. Segundo Ribeiro e col. (1985) esta técnica permite que a concentração sérica do lactato possa retornar a valores próximos do repouso e dificulta a análise da curva e a comparação dos resultados com outros

trabalhos que identificam limiares de lactato através de coletas de sangue após 30 segundos de cada carga de exercício. No estudo realizado por esses pesquisadores, foi demonstrada, através de protocolo de exercício progressivo e dosagens de lactato a cada minuto, que o ponto de quebra no aumento da frequência cardíaca correspondeu melhor ao segundo limiar de lactato, ainda que o ponto de quebra não tenha sido identificado em vários indivíduos, determinando uma baixa reprodutibilidade. Assim, até o momento, a relação entre metabolismo anaeróbico e a quebra da frequência cardíaca não pode ser claramente estabelecida.

#### Pressão Arterial:

A pressão arterial sistólica e média apresentam um aumento linear em relação ao consumo de oxigênio e aumentos da carga de trabalho (Astrand e Rodahl 1977). Contudo, a relação entre a pressão arterial e acúmulo de lactato não está esclarecida. Gleim e col. (1984) estudaram a relação da renina e o primeiro limiar de lactato e observaram o comportamento da pressão arterial. Mesmo com um contínuo aumento da renina, do lactato sanguíneo, frequência cardíaca e carga de trabalho acima do primeiro limiar a pressão arterial média não aumentou na mesma proporção. Spence e col. (1987) relataram um trabalho onde observaram uma resposta mais intensa da pressão sistólica acima do primeiro limiar e um incremento menor da pressão diastólica. Os dois trabalhos usaram protocolos diferentes e amostras com características diferentes, impedindo melhor comparação dos resultados. Spence e col. ainda destacam que utilizaram voluntários com respostas hipertensivas

em teste de exercício progressivo prévio e este comportamento pressórico poderia explicar em parte a resposta mais intensa após o primeiro limiar (Spence 1988).

### Proteindria Fisiológica em Repouso

#### Permeabilidade seletiva da membrana glomerular:

A parede capilar glomerular normal é extraordinariamente permeável à água e pequenos solutos e, apesar de filtrar até 40% do plasma que entra nos glomérulos, é uma excelente barreira à passagem de proteínas plasmáticas. A permeabilidade do filtro glomerular depende basicamente da relação do tamanho, carga e forma molecular com as propriedades físicas dos poros da membrana glomerular e, também, de determinantes hemodinâmicos da filtração glomerular, em especial, do gradiente pressórico transglomerular.

**Tamanho molecular:** A permeabilidade seletiva é reconhecida observando-se a discriminação que a membrana glomerular faz entre moléculas de diferentes tamanhos. O tamanho molecular determina diferentes coeficientes de filtração (concentração fluido glomerular/concentração plasmática) para várias moléculas. A seletividade glomerular baseada no tamanho molecular tem sido estudada nos últimos anos utilizando proteínas endógenas, como albumina e transferrina, exógenas e, também, uma variedade de

polimeros como o dextran. A partir destes estudos foi concluído que a membrana glomerular pode ser comparada a uma membrana artificial com poros cilindricos de 5,0 nm de raio. O efeito "peneira" torna-se perceptível para moléculas com peso acima de 7000 daltons. Moléculas do tamanho da inulina (5200 daltons) ultrapassam a barreira glomerular livremente como água, mas a permeabilidade diminui progressivamente com moléculas maiores (Skorecki e col. 1986). O coeficiente de filtração de diversas proteínas foi medido em humanos, variando de 0 a 1 e indicando se a substância é completamente rejeitada ou se passa livremente atingindo no filtrado glomerular concentração igual à plasmática (Tabela 1).

TABELA 1 - Coeficiente de Filtração Glomerular (CFG):

| Proteína   | Peso Molecular | Raio Molecular | CFG   |
|------------|----------------|----------------|-------|
| lisozima   | 14000          | 19,0           | 0,75  |
| mioglobina | 16900          | 18,8           | 0,75  |
| insulina   | 5800           | 16,0           | 0,86  |
| albumina   | 69000          | 36,0           | 0,006 |

Dados compilados de Soares, 1983.

Carga molecular: Além do tamanho molecular, a carga das moléculas influencia as taxas de filtração de proteínas. Chang e col. (1975) foram os primeiros a testar o efeito da carga molecular pelo exame das características de filtração do dextran sulfato, um derivado aniônico do dextran. Eles demonstraram em ratos que o clearance do dextran sulfato foi menor em comparação ao dextran neutro para qualquer raio molecular. Deen e col. (1981) incorporaram o conceito de que a parede capilar glomerular pode ser representada como uma barreira contendo uma concentração uniforme de cargas negativas. A importância do potencial negativo da membrana restringindo a passagem de ânions e facilitando a entrada de cátions foi inicialmente demonstrada por Rennke e col. (1977). Eles sugeriram que os elementos responsáveis pela restrição específica de poliânions e o transporte facilitado de policátions são glicoproteínas ricas em grupos carboxila encontrados em vários componentes da membrana glomerular. Posteriormente, outros estudos identificaram uma outra categoria de substância envolvida, que são os proteoglicanos ricos em grupos sulfato (Kanwar e Farquhar 1979). O efeito de retenção elétrica foi demonstrado em ratos utilizando polímeros sintéticos neutros, aniônicos e catiônicos, observando-se diferentes coeficientes de filtração para moléculas de diferentes tamanhos (Brenner e col. 1978, Skorecki e col. 1986). A presença de substâncias com cargas elétricas negativas na parede glomerular está demonstrada morfológicamente através de estudos histoquímicos onde se observa a ligação de moléculas catiônicas a várias estruturas que compõem a membrana glomerular (Mohos e

Skoza 1970, Skorecki e col. 1986). Em diabéticos, foi observado que a albumina glicosilada, uma forma mais catiônica que a proteína nativa, é um dos determinantes da excreção urinária aumentada desta proteína (Ghiggeri e col. 1985).

**Configuração molecular:** A forma molecular é um terceiro fator a ser considerado. Em um estudo, Rennke e col. (1978) compararam o clearance fracional de uma proteína de pH semelhante ao plasma e um dextran neutro, ambas com um raio semelhante. O clearance fracional foi oito vezes menor para a proteína, sugerindo a influência da configuração molecular. Entretanto, são poucos os estudos e estes não permitiram formular um modelo teórico para explicar sua influência (Skorecki e col. 1986)

#### Determinantes hemodinâmicos da filtração glomerular:

A formação do ultrafiltrado não é influenciada apenas pelas propriedades intrínsecas da membrana glomerular que determina o coeficiente de filtração. A taxa de filtração modifica-se com alterações do fluxo plasmático renal, da pressão hidrostática transglomerular e concentração de proteínas plasmáticas ao nível do glomérulo.

**Fluxo Plasmático Renal:** O fluxo plasmático renal é controlado pela resistência das arteríolas glomerulares aferentes e eferentes. Ele parece ser o principal determinante da filtração glomerular (Brenner e col. 1982). Esta dependência é demonstrada quando a expansão de volume com colóides determina um aumento do fluxo plasmático renal e da filtração glomerular (Blantz 1974).

Já em cães, aumentos de volume semelhantes não foram capazes de alterar significativamente a filtração glomerular (Knox e col. 1975). Utilizando outras formas de perturbação fisiológica no cão, como ingesta protéica e denervação renal, foi possível demonstrar certo paralelismo entre fluxo plasmático renal e filtração glomerular (Kamm e Levinky 1965, O'Connor e Summerhill 1976).

**Pressão hidrostática transglomerular:** A pressão hidrostática transglomerular corresponde à diferença entre a pressão hidrostática capilar glomerular e a pressão hidrostática da cápsula de Bowman. A pressão hidráulica a nível capilar glomerular foi medida em alguns animais (Brenner e Humes 1977). Os valores encontrados equivalem a 40% da pressão média a nível da aorta. Em ratos e macacos, normalmente hidratados, a pressão a nível capilar é em torno de 35 mmHg. A nível do espaço de Bowman, a pressão é de apenas 10-12 mmHg, determinando um gradiente de pressão que favorece a ultrafiltração. Infelizmente, não existem dados de medida direta desta variável em humanos.

**Concentração Plasmática de Proteínas:** Os efeitos da concentração de proteínas plasmáticas na quantidade de macromoléculas filtradas são mais difíceis de se entender. Ao contrário da pressão hidrostática transglomerular, a pressão oncótica sistêmica estimada pela concentração plasmática das proteínas se opõe à ultrafiltração (Deen e col. 1981, Brenner e Humes 1977). A concentração dessas proteínas aumenta ao longo do capilar

glomerular a medida que a ultrafiltração se processa, já que o o filtrado a nível do espaço de Bowman é praticamente livre de proteínas. Ao final da rede eferente de capilares, a pressão de ultrafiltração é aproximadamente zero, ocorrendo o equilíbrio entre a pressão hidrostática transglomerular e a pressão oncótica. Por outro lado, o aumento da concentração plasmática de proteínas em várias situações induz proteinúria, sejam transfusões maciças de plasma (Aranda e col. 1983) ou como no caso da proteinúria de Bence-Jones, observada em pacientes com mieloma múltiplo (Harrison e col. 1966).

#### Substâncias vasoativas e Modulação hormonal da filtração glomerular:

Os glomérulos apresentam receptores para vários hormônios: angiotensina II, insulina, arginina, lisina-vasopressina, norepinefrina, bradicinina, acetilcolina, glicocorticoides, hormônio antidiurético, paratormônio, prostaglandinas, histamina, serotonina e dopamina. As substâncias vasoativas e esses fatores hormonais exercem influência sobre a filtração glomerular, provavelmente de forma equilibrada, para a manutenção da melhor taxa de filtração glomerular (Dworkin e col. 1983).

O sistema das prostaglandinas é responsável por vasodilatação arteriolar do rim, produzindo um aumento do fluxo plasmático renal, ainda que sem um aumento significativo da taxa de filtração glomerular em humanos normais. As prostaglandinas também agem como moduladores locais da microcirculação glomerular, especialmente ao nível do córtex renal (Ichikawa e



Brenner 1979) . Em diabéticos, por exemplo, existem evidências de predominância do sistema vasodilatador das prostaglandinas, que seria parcialmente responsável pela hiperfiltração que ocorre nestes pacientes (Esmatjes e col. 1985, Hommel e col. 1986, 1987). Além das prostaglandinas outras substâncias são vasodilatadoras como os glicocorticóides, a bradicinina e a acetilcolina (Dworkin e col 1983).

A angiotensina II e a norepinefrina provocam uma vasoconstrição sistêmica com diminuição do fluxo plasmático renal e vasoconstrição ao nível do capilar glomerular, aumentando a pressão hidrostática transglomerular e conseqüentemente o gradiente de pressão. O efeito final resulta em maior carga de proteínas filtradas e conseqüente aumento de excreção de proteínas na urina (Bohrer e col. 1977).

Peptídeos antidiuréticos podem influenciar a dinâmica glomerular. Algumas evidências sugerem até uma resposta contrátil ao hormônio antidiurético das células mesangiais glomerulares. A ação deste hormônio na hemodinâmica glomerular é explicada através da diminuição da pressão hidrostática no espaço de Bowman e aumento da osmolaridade urinária. O resultado seria um aumento da diferença de pressão hidráulica transcápilar e da taxa de filtração glomerular. Entretanto, esta última não ocorre, pois o hormônio antidiurético tem um efeito direto e oposto no glomérulo que é a diminuição do coeficiente de filtração (Dworkin e col. 1983).

### Reabsorção tubular de proteínas:

A combinação de todos os determinantes da filtração glomerular garante que em condições fisiológicas apenas pequenas quantidades de proteínas plasmáticas passem através do filtro e entrem no espaço de Bowman para percorrerem o nefron. A quantidade filtrada atinge quase 800 mg por dia, mas apenas 20-40 mg de proteínas plasmáticas são excretadas. Logo, a reabsorção tubular é um mecanismo muito eficiente, removendo até 90% da proteína filtrada do fluido tubular (Poortmans 1984, Skorecki e col. 1986). O principal local de absorção de todas as proteínas é o túbulo proximal que apresenta um proeminente e bem desenvolvido aparelho endocitótico. As proteínas são digeridas no interior da célula, e seus produtos retornam à circulação sob a forma de aminoácidos e poucos fragmentos de peptídeos (Kaysen e col. 1986). A absorção de proteínas apresenta, segundo algumas evidências, algum grau de seletividade. A ligação à membrana tubular é influenciada pela sua arquitetura, que contém muitos sítios aniônicos e pela estrutura das proteínas (Kaysen e col. 1986). Vários trabalhos demonstraram o efeito da carga na absorção da proteína (Christensen e col. 1981, 1983). Christensen e col. (1983) compararam a absorção da albumina aniônica nativa com a absorção da albumina catiônica. A absorção da albumina catiônica foi cinco vezes maior. Entretanto, a carga não parece ser a única explicação para a seletividade. Estudos com proteínas com quantidade e distribuição de carga semelhante apresentaram magnitudes diferentes de absorção (Kaysen e col. 1986). Alguns investigadores descreveram receptores específicos na membrana

tubular para determinadas proteínas como a insulina e calcitonina (Kaysen e col. 1986).

### Proteinúria Fisiológica do Exercício

Uma variedade de alterações urinárias como proteinúria, cilindrúria e hematúria são associadas a exercício físico intenso e prolongado. Este quadro foi chamado por Gardner em 1956, de "Pseudonefrite do atleta", já que as alterações eram benignas, transitórias e reversíveis. Foi Loubé em 1878, o primeiro a reconhecer o excesso de proteínas na urina de indivíduos normais, quando observou que entre 119 soldados, cuja urina matinal era livre de albumina, alguns demonstraram proteinúria após marchas intensas ou exercícios de batalha. São poucos os trabalhos que se seguiram demonstrando o excesso de proteínas na urina após exercício (Kachadorian e col. 1970, Perlman e col. 1970). Mas a maior parte deles usou testes qualitativos como Albustix ou Occultest e, conseqüentemente, a verdadeira excreção de proteínas não foi medida, pois o débito urinário não foi utilizado para a correção do fator concentração (Poortmans 1984).

#### Alterações qualitativas e quantitativas da proteinúria:

O exercício físico resulta em modificações da hemodinâmica renal e na excreção de eletrólitos e proteínas. O conteúdo proteico da urina sofre alterações na quantidade e na qualidade.

A quantidade excretada é muito variável e depende do tipo de exercício e da intensidade exigida, com valores variando de 30ug. min<sup>-1</sup> a 5000ug.min<sup>-1</sup> (McKay e Slater 1962, Poortmans 1969). O padrão proteico da urina pós-exercício mostra, através de estudos imuno e eletroforéticos, que a maior parte das proteínas encontradas são originárias do plasma (McKay e Slater 1962, Poortmans e Van Kerchove 1962). A excreção de proteínas plasmáticas representa 52% do total excretado em repouso, aumentando sua participação para 82% após um exercício. Na urina de repouso, encontramos proteínas plasmáticas que na sua maioria (95%) variam de 40000 a 60000 daltons no seu peso molecular, diferente da proteínúria pós-exercício onde se observam proteínas menores e até macromoléculas. Entretanto, a proporção dessas proteínas plasmáticas é diferente da encontrada na síndrome nefrótica, especialmente pela presença do pico de albumina na urina, o que indica a participação de fatores diferentes e específicos do exercício na excreção protéica (Poortmans e Jeanloz 1968). Vários estudos demonstraram que estas alterações qualitativas seriam do tipo misto glomerular e tubular. Em exercícios menos intensos, a maior parte das proteínas são de grande peso molecular, sugerindo um predomínio de alterações glomerulares. A medida que a intensidade exigida aumenta, o conteúdo de proteínas menores torna-se mais significativo, sugerindo um impedimento da reabsorção tubular que no repouso limpa o filtrado glomerular destas proteínas (Poortmans e col. 1988).

### Mecanismos da proteinúria do exercício:

**Aumento da permeabilidade glomerular:** O sedimento pseudonefritico, com preponderância de macromoléculas na urina pós-exercício, indica a origem glomerular de parte das modificações renais que ocorrem. É um mecanismo reversível, mas até o momento, não há explicação científica satisfatória dos mecanismos envolvidos nesta reversibilidade (Gilli e col. 1984, Poortmans 1985, Wade e col. 1982).

**Equilíbrio ácido-base:** Há muitos anos, pesquisadores discutem a participação da acidose metabólica produzida em exercício intenso e sua relação com aumento da permeabilidade glomerular (Javitt 1952). Em trabalhos experimentais com animais, a administração de ácido clorídrico endovenoso com produção de acidose metabólica produziu proteinúria (Poortmans 1984). Estudos em ratos demonstraram que a acidose metabólica aumenta a excreção de proteínas na urina e que o mecanismo envolvido estaria relacionado com alterações da filtração e não da reabsorção tubular (Castenfors 1967). A administração de bicarbonato de sódio endovenoso tanto em cães como em humanos submetidos à exercício físico diminui o grau de acidose metabólica e da proteinúria (Joles 1984).

**Alterações hemodinâmicas:** O exercício provoca uma diminuição do fluxo plasmático renal que é proporcional à intensidade do esforço (Castenfors 1967, Sanders e col. 1976).

A diminuição do fluxo plasmático renal está associada à proteinúria tanto em homens quanto em animais. Em cães, esta associação é muito bem demonstrada, especialmente quando

submetemos animais esplenectomizados à exercício, onde ocorre uma diminuição do fluxo plasmático renal de até 39% (Huisman e col. 1982, Joles e col.1984). O fluxo sanguíneo lento no glomérulo permitiria um aumento da fração de filtração como um reflexo do aumento da pressão intraglomerular e, conseqüentemente, uma maior difusão de macromoléculas para o túbulo (Deen e Satvat 1981, Grimby 1965, Poortmans 1984).

Alterações hormonais: Vários trabalhos demonstraram que a diminuição do fluxo plasmático renal está associada a um aumento da adrenalina e noradrenalina e, a infusão destes hormônios em repouso resultou em um aumento de até 20 vezes a proteinúria de humanos. A participação das catecolaminas produziria uma vasoconstrição das arteriolas renais com um aumento maior do tônus da arteriola eferente com conseqüente aumento da pressão intraglomerular (Poortmans 1977, Poortmans 1984).

O sistema renina-angiotensina também está envolvido nos mecanismos de formação da proteinúria. O exercício produz estimulação simpática do aparelho juxta glomerular que ativa o sistema renina-angiotensina, provocando uma diminuição do fluxo plasmático a nível do capilar glomerular; o mediador deste efeito é o octapeptídeo angiotensina II (Bohrer e col. 1977). Outro sistema enzimático envolvido no aumento da permeabilidade glomerular é o complexo cinina-caliceína. Este sistema constitui um mecanismo local hormonal envolvido na regulação do fluxo sanguíneo renal e excreção de sódio. A administração da peptidase caliceína induz formação de proteinúria e, na urina pós-exercício, encontramos uma série de enzimas liberadoras da cinina

(Masumara e col. 1970). Prostaglandinas renais atenuam a proteinúria em repouso e em exercício. O exato mecanismo não é conhecido, mas sabe-se que as prostaglandinas diminuem a vasoconstrição renal mediada pela angiotensina II e vasopressina, alterando a permeabilidade glomerular (Zambraski e col. 1988).

Perda das cargas negativas da membrana glomerular: Além das adaptações hemodinâmicas e hormonais, trabalhos experimentais tentam demonstrar se a perda de cargas negativas fixas da parede capilar glomerular não participa deste processo (Deen e Satvat 1981). Ainda que em humanos este efeito não tenha sido demonstrado, em cães submetidos à corrida ficou demonstrada diminuição da barreira eletrostática glomerular através do aumento de ácidos siálicos da córtex renal e diminuição da oxidação do ferro colóide (Zambraski e col. 1981).

#### Limitação da Reabsorção Tubular:

A resposta tubular a um aumento da quantidade de proteína filtrada depende da natureza da proteína em excesso. Em geral, proteínas de baixo peso molecular não saturam o processo absorptivo, mesmo em grandes concentrações no filtrado glomerular. A absorção de pequenas moléculas aumenta linearmente com o exercício e, como exemplo, temos a depuração da beta<sub>2</sub>-microglobulina que aumenta até 160 vezes. Apenas em exercício extenuante a presença de pequenas proteínas torna-se significativa. Os mecanismos envolvidos são obscuros, mas evidências sugerem a interferência de certos aminoácidos

catiônicos (arginina, lisina), que competem por sítios aniônicos do epitélio tubular e inibem parcial ou totalmente a absorção, não se explicando a presença destas proteínas pelo esgotamento do processo endocitótico (Kaysen e col. 1986, Poortmans 1984, Poortmans e col. 1988).

A resposta tubular às macromoléculas é diferente. Em condições normais, apenas quantidades muito pequenas de albumina tem acesso ao espaço de Bowman. Conseqüentemente, a reabsorção tubular de albumina começa a ter significado quando a oferta tubular desta proteína aumenta com o exercício. A excreção de albumina na urina aumenta a medida que o exercício permite a maior filtração desta macromolécula, mas, ao mesmo tempo, as taxas de absorção aumentam e a depuração da albumina pode atingir 30 vezes o valor normal de repouso. As evidências mostram que a reabsorção tubular satura para albumina, mas os mecanismos exatos não são conhecidos. Parte das alterações são as mesmas para as proteínas de baixo e alto peso molecular, já que a injeção de lisina provoca aumento da excreção de albumina e beta<sub>2</sub>-microglobulina (Kaysen e col. 1986, Poortmans 1984, Poortmans e col. 1988).

#### Hemoconcentração e proteinúria:

Além das alterações de permeabilidade glomerular e limitação da reabsorção tubular, a hemoconcentração induzida pelo exercício intenso deve ter um papel na excreção aumentada de proteínas na urina. No exercício físico, a concentração de proteínas plasmáticas pode aumentar até 13% e, associada à diminuição do



fluxo plasmático renal, a quantidade de proteínas filtradas aumenta ainda mais (Poortmans, 1971).

#### Reversibilidade da proteinúria pós-exercício:

A proteinúria pode ser observada por muitas horas após exercícios intensos (Coye e Rosandish 1960, Poortmans e Jeanloz 1968). Entretanto, não há evidências de que qualquer anormalidade na função glomerular ou tubular decorra de exercícios intensos, prolongados e frequentes (Gilli e col. 1984, Wade e col. 1982).

A importância da proteinúria no período de recuperação de um exercício progressivo foi estudada por Poortmans e col (1983), sendo observado que a taxa de excreção protéica foi máxima 20 a 30 minutos após o exercício, formando uma curva exponencial de declínio com uma meia vida de 54 min.

#### Proteinúria pós-exercício e lactato:

Poortmans e col.(1988) demonstraram uma relação entre proteinúria pós-exercício e a intensidade do exercício avaliada pelos níveis do lactato venoso. Este trabalho foi realizado com 15 homens que correram distâncias de 100m, 400m e 3000m em velocidade máxima. Os valores de lactato foram mais altos no percurso de 400m, assim como a excreção protéica, indicando uma relação com a intensidade de esforço e não com sua duração.

Em outro trabalho, Poortmans e col.(1982) mostraram a influência de diferentes tipos de atividade na proteinúria pós-exercício. Voluntários submetidos a exercícios máximos de curta

duração excretaram maior quantidade de proteínas correndo do que nadando ou pedalando, mesmo com níveis similares de lactato. O trabalho indica que, além da intensidade, a posição do corpo influencia a excreção renal de proteínas e que se existe uma relação com o lactato sanguíneo esta não é completa. Na verdade, a injeção de ácido lático ou  $\text{NH}_4\text{Cl}$  em homens não alterou a proteinúria em repouso (Poortmans 1984,1988). Estes estudos indicam a participação dos outros mecanismos já descritos.

Não há, no entanto, estudos utilizando intensidades de esforço controladas por algum parâmetro fisiológico individual como os limiares de lactato e sua relação com a excreção urinária de proteínas. Ainda que o trabalho de Poortmans e col. (1988) indique uma relação da proteinúria com intensidade de esforço medida pela concentração sanguínea de lactato, não houve controle da mesma e as provas tiveram durações diferentes.

### Microalbuminúria do Exercício Físico

Os estudos sobre proteinúria e doença têm sido realizados em grande parte em pacientes diabéticos (Viberti e Wiseman 1984). Nestes, o aparecimento da proteinúria é reconhecida como o "marcador" mais precoce da instalação de nefropatia diabética (Viberti e Keen 1983). Houve época em que se acreditava que a albuminúria detectada por métodos clínicos de rotina fosse um evento súbito, precedido por anos de excreção normal. tal

conceito, no entanto, foi modificado (Mogensen 1987). Entre a faixa da normalidade e o nível de albuminúria detectado por métodos convencionais, existe um nível intermediário de concentração de albumina na urina, hoje reconhecido como microalbuminúria. Acreditava-se ser ela um marcador glomerular de nefropatia diabética em fase incipiente. Entretanto, a tendência atual é considerar-se a microalbuminúria como um achado próprio das fases precoces do processo nefropático de comprometimento glomerular inespecífico, e não uma entidade peculiar ao diabetes (Viberti e Wiseman 1983). A excreção urinária de albumina é definida em três níveis: normoalbuminúria (2,5 a 26 mg/24h), microalbuminúria (26 a 250 mg/24h) e macroalbuminúria (acima de 250 mg/24h) (Viberti e Keen 1984). Considera-se que o fenômeno hiperfluxo-hipertensão, provavelmente associado a outros fatores, lesa o glomérulo, sendo a microalbuminúria a expressão desse dano glomerular.

Em 1982, Hostetter e col. (1982), estudando a fisiopatologia da progressão da glomerulopatia diabética, sugeriram que fatores hemodinâmicos poderiam estar envolvidos no início e no desenvolvimento da nefropatia. O aumento da pressão transcápsular poderia decorrer de fatores como expansão de fluido induzida pela hiperglicemia (Viberti e col. 1982), hipertrofia estrutural do rim ou ação hormonal. O significado da microalbuminúria como achado preditivo do desenvolvimento da nefropatia diabética tem sido avaliado por diversos autores (Feldt-Rasmussen e col. 1985, Mathiesen e col. 1984, Mogensen e col. 1979, Mogensen 1987, Viberti e Keen 1983). A tendência dos

pacientes com microalbuminúria desenvolverem nefropatia diabética foi amplamente confirmada (Mogensen 1984, Mogensen e Christensen 1984, Parving e col. 1983, Viberti e col. 1982, Viberti e Keen 1983). O nível considerado de risco para a nefropatia mostrou-se variável, provavelmente conforme o período de coleta da urina utilizada para a dosagem (Mogensen 1987):  $15 \text{ ug.min}^{-1}$  (Mogensen e Christensen 1984),  $30 \text{ ug.min}^{-1}$  (Mogensen 1984) e  $70 \text{ ug.min}^{-1}$  (Mathiesen e col. 1984).

Os trabalhos clínicos e experimentais sugerem que a microalbuminúria possa ser a evidência precoce de um dano glomerular incipiente. Apesar de haver sido mais extensamente estudada no diabetes melito, também há referência de seu envolvimento na hipertensão arterial sistêmica (Parving e col. 1974, Pedersen e col. 1976), em pré-eclâmpsia (Pedersen e col. 1981) e algumas patologias sistêmicas, como dermatopias, acromegalia ou mononucleose infecciosa (Mogensen 1987).

Um importante passo no diagnóstico de fases iniciais da nefropatia seria o desenvolvimento de métodos mais sensíveis para a detecção de excreção mínima de proteínas em estágio de disfunção renal que preceda o dano irreversível. Em diabéticos, as alterações morfofuncionais iniciais são reversíveis com o controle metabólico rígido do diabetes melito (Christiansen e col. 1981, Mogensen 1975, Mogensen e col. 1983, Wiseman e col. 1985), ocorrendo diminuição da filtração e tardiamente do volume renal.

Em 1975, Mogensen e Vittinghus propuseram um teste com exercício físico para discriminar pacientes diabéticos com excreção protéica normal em repouso. Eles acreditavam que

defeitos morfo-funcionais na membrana glomerular poderiam determinar uma maior filtração de albumina quando o rim fosse submetido a uma sobrecarga de pressão intraglomerular que ocorre em exercício. Esses e outros autores sugerem que um exercício físico leve seja capaz de discriminar anormalidades renais precocemente no curso do diabetes (Mogensen 1979, Vittinghus e Mogensen 1981, Viberti e col. 1978). Entretanto, esta resposta não foi confirmada por vários pesquisadores (Feldt-Rasmussen 1985, Torvitt 1987, Poortmans 1976.), mesmo alguns deles utilizando exercícios de grande intensidade.

## CAPITULO III

## MATERIAL E METODOS

## Amostra

Individuos:

Foram estudados 10 individuos voluntários do sexo masculino, saudáveis, sedentários, não obesos, normotensos e sem história de diabetes melito ou nefropatias. A idade média era de  $26,9 \pm 3,8$  anos, altura média era  $176,6 \pm 7,2$  cm, peso médio era  $69,6 \pm 3,6$  kg, índice de massa corporal era  $22,5 \pm 2,4$   $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$  (Tabela 2).

Crítérios de Inclusão:

Uma vez satisfeito os critérios iniciais, os voluntários foram submetidos à anamnese e exame físico e aos seguintes exames laboratoriais: glicose plasmática em jejum, exame qualitativo de urina, urinocultura, creatinina sérica, excreção urinária de albumina noturna, eletrocardiograma em repouso e esforço. A realização dos exames teve como objetivo diminuir a possibilidade de incluirmos individuos com diabetes melito, doença renal e cardíaca ou outra que pudesse interferir com o estudo.

Os critérios para exclusão no estudo foram: glicemia de jejum maior que  $110 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ ; presença de infecção urinária; creatinina sérica maior que  $1,2 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ ; sedimento urinário anormal; excreção urinária de albumina basal média (duas

amostras) maior que  $15 \text{ ug.min}^{-1}$ ; eletrocardiograma em repouso e em esforço normais. A glicemia de jejum média foi de  $89,7 \pm 10,2 \text{ mg.dl}^{-1}$ , creatinina sérica média de  $0,9 \pm 0,18 \text{ mg.dl}^{-1}$  e a excreção urinária de albumina noturna média examinada em três ocasiões foi de  $9,9 \pm 1,7 \text{ ug.min}^{-1}$  (Tabela 2).

TABELA 2 - Características físicas e excreção urinária de albumina noturna.

| Ident   | Idade<br>(anos) | Altura<br>(cm) | Peso<br>(kg) | I.M.C.<br>( $\text{kg.m}^{-2}$ ) | Album.<br>( $\text{ug.min}^{-1}$ ) |
|---------|-----------------|----------------|--------------|----------------------------------|------------------------------------|
| 1       | 22              | 175            | 58,8         | 19,2                             | 10,2                               |
| 2       | 29              | 164            | 59,0         | 22,0                             | 8,1                                |
| 3       | 22              | 182            | 72,5         | 21,9                             | 9,3                                |
| 4       | 25              | 185            | 76,1         | 22,4                             | 12,7                               |
| 5       | 22              | 168            | 62,8         | 22,4                             | 11,3                               |
| 6       | 30              | 184            | 77,8         | 23,0                             | 9,1                                |
| 7       | 28              | 177            | 84,5         | 27,0                             | 7,7                                |
| 8       | 30              | 172            | 58,2         | 19,7                             | 9,8                                |
| 9       | 30              | 187            | 76,5         | 21,9                             | 12,1                               |
| 10      | 31              | 172            | 70,0         | 23,6                             | 8,9                                |
| média   | 26,9            | 176,6          | 69,6         | 22,5                             | 9,9                                |
| d. pad. | 3,8             | 7,2            | 3,6          | 2,4                              | 1,7                                |

I.M.C. - índice de massa corporal; Album. - albuminúria noturna.

Os participantes do estudo foram esclarecidos quanto à natureza dos procedimentos, seus objetivos e riscos, sendo, então, firmado um termo de consentimento ( anexo ). O protocolo foi aprovado pela Comissão Científica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

### Protocolo do Estudo

Uma vez satisfeito os critérios de inclusão, os indivíduos foram submetidos a quatro testes de esforço. Na primeira avaliação, foi realizado um teste máximo progressivo em cicloergômetro Collins de frenagem eletromagnética, com o objetivo de determinar a intensidade de carga correspondente aos dois pontos de inflexão da curva de lactacidemia (primeiro limiar e segundo limiar) e a carga máxima. Nos três testes subsequentes, nos quais foram coletadas amostras de urina para a determinação da excreção urinária de albumina, os indivíduos exercitavam-se durante vinte minutos a intensidades correspondentes a 90% do primeiro limiar de lactato, 90% do segundo limiar de lactato e um teste máximo adaptado ao tempo estipulado em ordem randomizada. O intervalo mínimo entre os testes era de 48 horas. O intervalo médio entre os testes foi de  $8,9 \pm 2$  dias. Nas 24 horas que antecediavam os testes, os indivíduos eram solicitados a não realizarem exercícios, não fumarem e não ingerirem bebidas que contenham cafeína. No dia do teste, realizado sempre pela manhã, era permitido um lanche padronizado



de 200 kcal e 200 ml de bebida sem cafeína. A temperatura do ambiente era mantida entre 20-21 °C

Os três testes utilizados para determinação do débito urinário de albumina foram precedidos por um período de hidratação de 120 minutos, onde o indivíduo permanecia sentado, com o objetivo de manter o fluxo urinário constante (Viberti e col. 1982). Amostras de urina foram coletadas antes, imediatamente após e 60 minutos após o final do exercício.

#### Protocolo do Exercício:

**Teste Máximo:** Neste primeiro teste, foi utilizado um protocolo de exercício progressivo. Os indivíduos exercitavam-se com uma carga inicial de 30 W, com incremento a cada 3 minutos de 30 W, até que atingissem a exaustão (incapacidade de pedalar à uma velocidade de 60 rpm). Durante todo este período, os indivíduos respiravam através de uma válvula de três vias que dirigia o ar expirado para um gasômetro selado à água (Collins) para medida da ventilação nos trinta segundos finais de cada minuto. O eletrocardiograma teve monitorização contínua por derivação CM<sub>5</sub> através de um monitor FUNBEC.

Sangue para a dosagem de lactacidemia foi obtido no último minuto de cada estágio e no período de recuperação do primeiro, terceiro e quinto minuto, mediante coleta de microamostras de 20 microlitros do lobo da orelha, arterializado previamente através do uso tópico do creme FINALGON<sup>®</sup>. Registro de pressão arterial e frequência cardíaca (medida de três complexos QRS) foram obtidos durante o último minuto de cada carga, através de manguito de

pressão e de registrador eletrocardiográfico FUNBEC.

#### Determinação dos Limiares:

**Limiares Ventilatórios:** A ventilação foi medida nos trinta segundos finais de cada minuto. Os limiares foram determinados pela inspeção visual das curvas da ventilação em relação a carga realizada por um investigador que não conhecia a identidade dos indivíduos. O primeiro limiar foi identificado como a primeira quebra da curva da ventilação e o segundo limiar como a segunda quebra (Skinner e McLellan 1980) - Figura 1.

**Limiares de Lactato:** As amostras de sangue foram obtidas em repouso e no último minuto de cada carga. Para a determinação dos limiares, outro investigador que não foi informado da identidade dos indivíduos, relacionou graficamente os valores da lactacidemia com a carga utilizada. Por inspeção visual, a curva era dividida em três segmentos que determinavam duas inflexões (Figura 1). A primeira inflexão foi definida como o primeiro limiar e a segunda como o segundo limiar (Ribeiro e col. 1986). Este método foi escolhido porque tem sido mais estudado em indivíduos normais (Caiozzo e col. 1982, Davis e col. 1983, Yeh e col. 1983, Ribeiro e col 1986). O método é limitado pela sua subjetividade mas, quando utilizado por pessoas experientes, tem boa reprodutibilidade (Caiozzo e col. 1982)

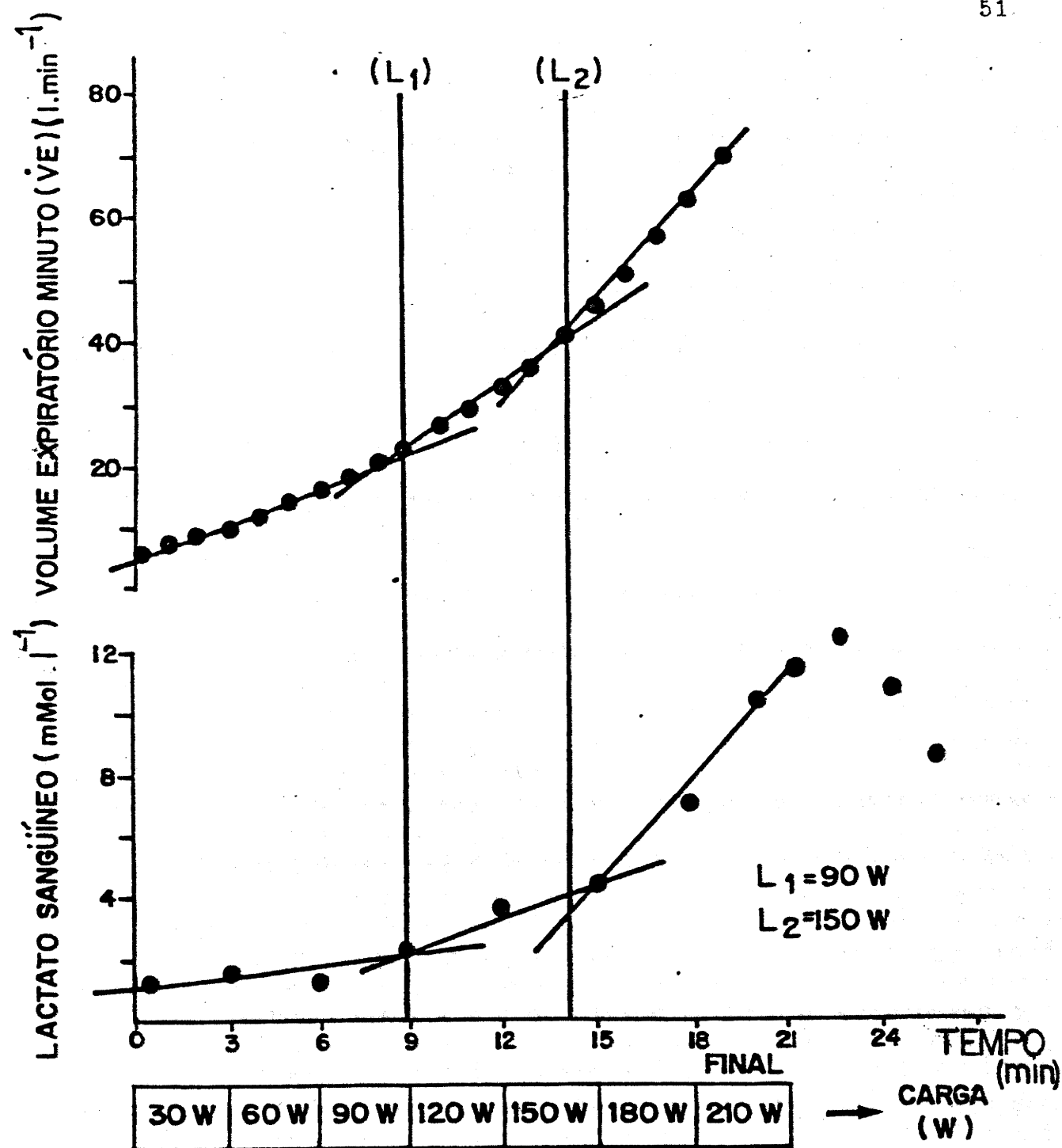


Fig. 1. Modelo gráfico das curvas de ventilação e lactato sanguíneo em função da carga de trabalho para um dos indivíduos (indivíduo 2)

$L_1$  - primeiro limiar;  $L_2$  - segundo limiar.

**Testes Submáximos e Máximo Adaptado:** Foram realizados três testes em ordem randomizada para a coleta de urina, todos com duração de vinte minutos. Um teste submáximo em intensidade de exercício que requereu 90% do primeiro limiar de lactato, outro a 90% do segundo limiar de lactato e um terceiro máximo, onde os incrementos de carga foram adaptados ao tempo estipulado.

Chegando no laboratório, sempre pela manhã, os voluntários procediam conforme protocolo definido por Mogensen e col. 1979 (Figura 2). Ingeriam 250ml de água a cada 20 minutos a partir do minuto zero até o minuto 200 do teste. Permaneciam sentados, exceto para a coleta de urina e período de exercício. Os indivíduos esvaziavam a bexiga completamente nos minutos 0, 30, 60, 90, 120, 140, 160 e 220, de modo a permitir a determinação do fluxo urinário ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ). As amostras de urina correspondentes aos intervalos 120-140, 140-160 e 160-220 foram identificadas como 1, 2 e 3 respectivamente. O exercício era iniciado no minuto 140, com a duração de vinte minutos. Registros de frequência cardíaca e pressão arterial foram obtidos nos minutos 0, 5, 10, 15 e 20 dos testes submáximos e no último minuto de cada carga do teste máximo. Microamostras de sangue arterializado foram obtidas em repouso, aos 10 e 20 minutos de exercício, mediante a punção por lanceta do lobo da orelha preparado com a aplicação do creme hiperemiante. A gota de sangue obtida era coletada por capilaridade com o uso de uma micropipeta de vidro. O teste máximo era adaptado ao tempo utilizando todas cargas do teste máximo progressivo prévio desde que o indivíduo exercitasse no mínimo dois minutos de cada estágio.

|    |    |    |     | Pre            | Exe            |                | Pos |   |
|----|----|----|-----|----------------|----------------|----------------|-----|---|
| 30 | 60 | 90 | 120 | 140            | 160            | 220 (min)      |     |   |
|    |    |    |     |                | x x x x x      |                |     |   |
| a  | a  | a  | a   | a              | a              | a              | a   | a |
| u  | u  | u  | u   | u <sub>1</sub> | u <sub>2</sub> | u <sub>3</sub> |     |   |

Pre - período pré-exercício;

Exe - teste em cicloergômetro;

Pos - período pós-exercício;

x - medidas de frequência cardíaca e pressão arterial a cada 5 minutos;

a - ingestão de 250ml de água a cada 20 minutos;

u - urina para cálculo do fluxo urinário e determinação de excreção de albumina.

Fig. 2. - Protocolo utilizado nos testes submáximos e máximo adaptado.

## Análise Laboratorial

### Dosagem de Lactato Sanguíneo:

**Método de Dosagem:** Inicialmente, as microamostras de sangue (20 ul) eram transferidas para cubetas de 1,5 ml (Ependorff) contendo 200 ul de ácido perclórico 0,6N, com o objetivo de desproteíniaz o sangue. Após, estes tubos eram centrifugados à 12000 rpm por cinco minutos. Para a dosagem, realizada sempre em duplicata, foi utilizada uma técnica enzimática, cujo princípio consiste em medir, através de espectrofotometria, a concentração de NAD produzido pela oxidação do lactato à piruvato mediada pela enzima desidrogenase láctica. Neste meio, é colocado o sobrenadante do sangue desproteíniaz e centrifugado. Após o preparo desta solução, incuba-se o ensaio em banho maria a 25 graus centígrados por 60 minutos. A leitura é realizada em espectrofotômetro a 364 nm. São utilizadas soluções controle ou padrão em que a amostra de sangue é substituída por ácido perclórico no mesmo volume. Os resultados eram expressos em mmol. l<sup>-1</sup>.

**Validação do Método:** A fim de testar a reprodutibilidade da técnica de dosagem do lactato sanguíneo, foram coletadas duas amostras de sangue aos dez minutos do exercício sob a mesma carga de trabalho em quatro indivíduos. O coeficiente de variação intraindivíduo foi de 4,5% para as amostras em repouso e 5,1% para as amostras coletadas durante o esforço.

### Dosagem da Excreção Urinária de Albumina:

**Preparo do Material:** Para a determinação da albuminúria, as amostras de urina foram preservadas em azida sódica 2%, de modo que a concentração final de azida na urina fosse de 0,01%. As amostras eram acondicionadas em frascos de 50 ml e armazenadas congeladas numa temperatura de  $-4^{\circ}\text{C}$ . Com o objetivo de aumentar a sensibilidade do método, as amostras de urina eram concentradas 10-20 vezes em gradiente de sacarose, transferindo-se volumes conhecidos para sacos de diálise (Marca Inlab, cod 133, mod. 33x21mm), os quais eram colocados em solução saturada de sacarose. A amostra a ser concentrada era mantida refrigerada à  $4^{\circ}\text{C}$  por 24 horas até ter seu volume final determinado.

**Método de Dosagem:** O método utilizado foi o eletroimunoensaio (Schmid e col. 1989). O princípio se baseia em uma reação antígeno-anticorpo entre a albumina humana encontrada na urina e um anticorpo específico e purificado, anti-albumina humana desenvolvido em cabra (Sigma<sup>F</sup>, Ref. A 1151).

Inicialmente, 8,9 ml de agarose (Sigma<sup>F</sup> Ref. A 06877) eram fervidos e, após, mantidos aquecidos à  $54-56^{\circ}\text{C}$  em banho maria por 2-3 minutos. Imediatamente eram adicionados 0,1 ml de anticorpo antialbumina diluído em água na proporção 1:8. A mistura era homogeneizada e o gel formado era rapidamente aplicado sobre uma lâmina de vidro de 7,5 x 7,5 cm. Após 15 minutos, no gel endurecido, eram demarcados 11 orifícios com espaço de 0,5 cm entre os mesmos deixando uma distância de 1 cm lateralmente aos bordos da lâmina. Estes orifícios eram

produzidos através de um tubo de alumínio de bordo cortante e aspirando-se o gel com o auxílio de uma pipeta Pasteur. Nos poços formados após a retirada do gel, aplicava-se 5  $\mu$ l das amostras e de três padrões com concentrações de albumina humana conhecidas (Sigmar ref. A 8763, fração V). A lâmina era posicionada em uma cuba de eletroforese com 2 compartimentos para a colocação de 200 ml de tampão tris-acetato diluído em água na proporção 3:2. Uma corrente de 10 miliamperes era aplicada por 6 horas. Após secagem, a lâmina era lavada e corada com amido negro 1%. A proteína era identificada por uma área de precipitação corada e quantificada pela determinação da distância (mm) entre a origem junto ao orifício e sua linha de precipitação (Figura 3).



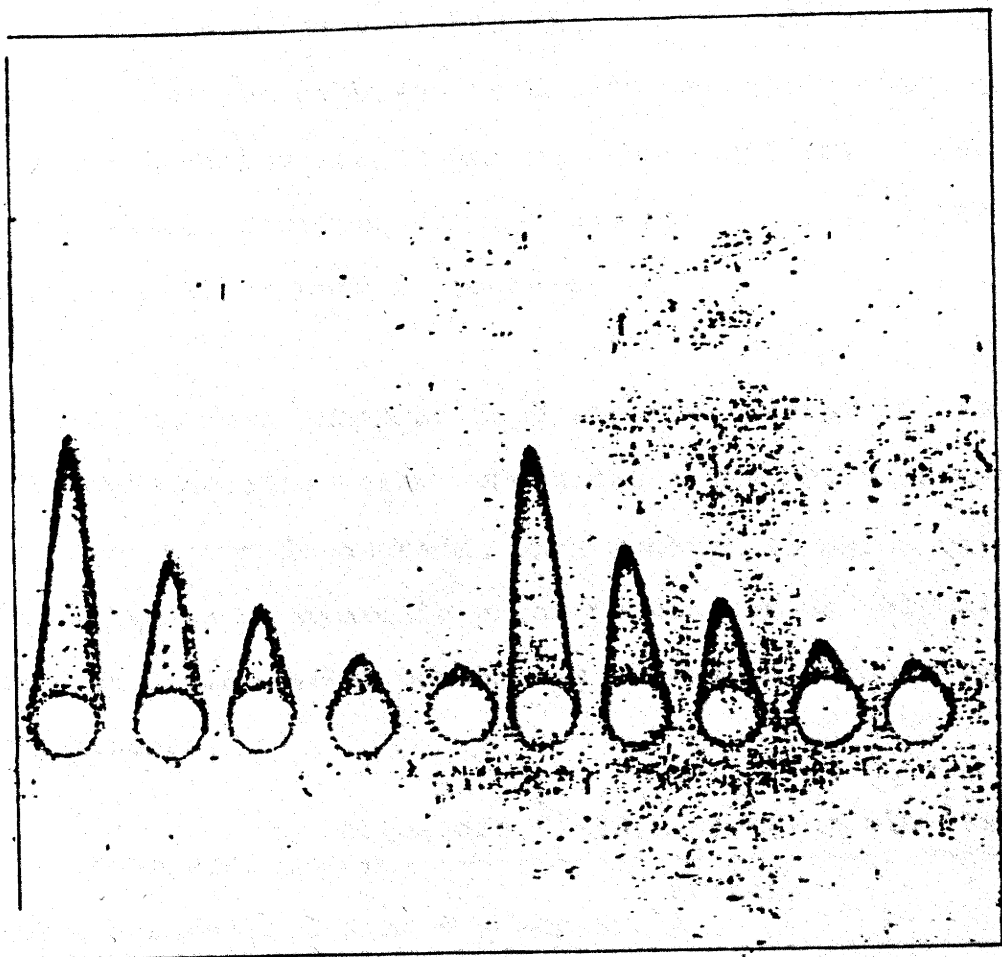


Fig. 3. - Ilustração de uma lâmina utilizada na dosagem de albumina pela técnica de eletroimunoensaio

**Validação do Método:** O coeficiente de variação intraensaio foi calculado utilizando-se três padrões e três amostras repetidas por três vezes no mesmo ensaio. O coeficiente de variação intraensaio médio foi de 3,77% para os padrões e de 5,0% para as amostras.

O coeficiente de variação interensaio foi calculado através da dosagem de três amostras repetidas em três ensaios diferentes e de três padrões repetidos em onze ensaios diferentes. O coeficiente de variação interensaio médio foi de 6,1% para as amostras e de 11,7% para os padrões.

**Média Ponderada das Amostras de Urina Pós- exercício:** As amostras 2 e 3, após dosadas, eram submetidas a uma média ponderada em relação ao tempo de excreção para a obtenção de um valor único com o objetivo de diminuir erros de dosagem da albuminúria em volumes de urina muito pequenos e altamente concentrados após esforço intenso:

$$\text{Amostra pós-exercício} = \frac{A2(\text{ug. min}^{-1}) \times 20(\text{min}) + A3(\text{ug. min}^{-1}) \times 60(\text{min})}{80(\text{min})}$$

onde A2 é a amostra 2 e A3 é a amostra 3.

#### Outros Exames Laboratoriais:

Hemograma, exame qualitativo de urina e urocultura com teste seguiram métodos de rotina do laboratório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A glicose plasmática foi medida em autoanalisador Centrif-Chem System, de acordo com a técnica da hexose-hexoquinase (Trinder 1969). A creatinina foi quantificada

pelo método de Jaffé ( cinético, picrato alcalino ) em autoanalisador (Fabiny e Ertingshausen 1971).

### Análise Estatística

Os dados descritivos estão expressos em média  $\pm$  desvio padrão para as variáveis com distribuição normal. As respostas das variáveis cardiovasculares e lactato sérico foram comparadas através da análise de variância para dados repetidos, comparando dados obtidos em repouso, à 90% do primeiro limiar, à 90% do segundo limiar e exercício máximo. Nas situações em que foram identificadas diferenças significativas pela análise de variância, comparações múltiplas foram realizadas através do método de Duncan. Teste t para amostras emparelhadas foi utilizado para comparações dos valores de lactato sanguíneo, frequência cardíaca e pressão arterial sistólica entre os dois testes máximos no pico de exercício e para comparação destas variáveis aos 10 e 20 minutos dos testes submáximos e máximo adaptado. Os limiares de lactato e ventilatórios foram comparados por um teste t para amostras emparelhadas e correlacionados pelo índice de correlação linear de Pearson. O comportamento da pressão arterial sistólica foi analisado em relação ao primeiro limiar, realizando-se a comparação das inclinações das linhas de regressão antes e depois do primeiro limiar de lactato durante o teste máximo progressivo através de um teste t para amostras

emparelhadas..

A excreção urinária de albumina não apresenta distribuição normal e os dados são descritos através de média+erro padrão. Para comparação estatística entre a amostra pré-exercício e a pós-exercício para cada teste foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Para a comparação entre os três testes, utilizou-se a análise de variância de Kruskal-Wallis.

Correlações entre o lactato sérico, frequência cardíaca e o débito urinário da albumina foram avaliadas através do índice de correlação calculado pelo processo dos mínimos quadrados.

Diferenças e correlações foram consideradas significativas para um nível de probabilidade de 5%.

## CAPITULO IV

## RESULTADOS

## Respostas Fisiológicas ao Teste Máximo Progressivo

Em todos os indivíduos foi possível identificar os limiares, tanto através da curva de ventilação como dos níveis da concentração de lactato sanguíneo. Os resultados obtidos no pico do exercício são apresentados na tabela 3 e os resultados obtidos das curvas de ventilação e concentração de lactato na tabela 4.

As intensidades de exercício determinadas pela inspeção da curva da concentração de lactato sanguíneo correspondente ao primeiro limiar ( $93 \pm 17$  W) e segundo limiar ( $150,0 \pm 20,0$  W), não foram estatisticamente diferentes dos valores do primeiro limiar ( $93 \pm 17$  W) e do segundo limiar ( $153 \pm 17$  W) obtidos pela curva da ventilação quando comparados por um teste t para amostras emparelhadas. Os limiares de lactato e ventilatórios foram fortemente correlacionados com um r igual a 0,90.

TABELA 3 - Resultados no pico do exercício: teste máximo de determinação dos limiares.

| Ident    | Tempo<br>(min) | Carga<br>(W) | Lact p<br>(mmol.l <sup>-1</sup> ) | Lact max<br>(mmol.l <sup>-1</sup> ) | FCmax<br>(bpm) | PSmax<br>(mmHg) | V <sub>E</sub> max<br>(l.min <sup>-1</sup> ) |
|----------|----------------|--------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------|-----------------|--|
| 1        | 21,0           | 210          | 7,8                               | 10,5                                | 190            | 205             | 81   |
| 2        | 18,0           | 180          | 9,5                               | 8,9                                 | 194            | 165             | 107  |
| 3        | 21,0           | 210          | 5,1                               | 8,6                                 | 180            | 180             | 59   |
| 4        | 15,0           | 150          | 8,2                               | 9,7                                 | 198            | 175             | 96   |
| 5        | 20,5           | 210          | 6,9                               | 9,3                                 | 190            | 196             | 60   |
| 6        | 22,0           | 240          | 7,9                               | 9,6                                 | 200            | 210             | 70   |
| 7        | 19,0           | 210          | 8,0                               | 10,0                                | 190            | 173             | 55   |
| 8        | 18,0           | 180          | 9,4                               | 12,7                                | 196            | 185             | 52   |
| 9        | 22,0           | 240          | 9,1                               | 11,7                                | 190            | 180             | 69   |
| 10       | 21.5           | 240          | 11,1                              | 13,0                                | 180            | 190             | 90   |
| média    | 19,8           | 207          | 8,3                               | 10,4                                | 191            | 186             | 74   |
| d.padrão | 2,2            | 30           | 1,6                               | 1,6                                 | 7              | 14              | 19   |

Lact p - concentração de lactato sanguíneo no pico do exercício;  
 Lact max - concentração máxima de lactato sanguíneo obtido no período de recuperação; V<sub>E</sub>max - ventilação no último minuto do exercício; FCmax - frequência cardíaca máxima; PSmax - pressão sistólica máxima

TABELA 4 - Resultados relativos aos Limiares Ventilatórios e de Lactato.

| Ident | Ventilação     |                | Lactato                         |              |                                 |              |
|-------|----------------|----------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|
|       | L <sub>1</sub> | L <sub>2</sub> | L <sub>1</sub>                  |              | L <sub>2</sub>                  |              |
|       | Carga<br>(W)   | Carga<br>(W)   | Lact<br>(mmol.l <sup>-1</sup> ) | Carga<br>(W) | Lact<br>(mmol.l <sup>-1</sup> ) | Carga<br>(W) |
| 1     | 90             | 150            | 2,24                            | 120          | 4,79                            | 180          |
| 2     | 90             | 150            | 2,39                            | 90           | 3,89                            | 150          |
| 3     | 90             | 150            | 2,52                            | 90           | 3,63                            | 150          |
| 4     | 90             | 150            | 2,02                            | 90           | 3,82                            | 120          |
| 5     | 90             | 150            | 2,39                            | 90           | 3,10                            | 150          |
| 6     | 120            | 180            | 2,20                            | 90           | 5,62                            | 180          |
| 7     | 120            | 150            | 2,21                            | 120          | 4,76                            | 150          |
| 8     | 60             | 120            | 2,69                            | 60           | 5,47                            | 120          |
| 9     | 90             | 150            | 2,12                            | 90           | 2,72                            | 150          |
| 10    | 90             | 180            | 1,97                            | 90           | 5,26                            | 150          |
| média | 93             | 153            | 2,27                            | 93           | 4,3                             | 150          |
| d.pad | 17             | 17             | 0,22                            | 17           | 1,0                             | 20           |

L<sub>1</sub> - primeiro limiar; L<sub>2</sub> - segundo limiar.

A comparação estatística das intensidades de exercício referentes ao primeiro limiar, segundo limiar e teste máximo mostrou que os três valores eram diferentes entre si. A intensidade correspondente ao primeiro limiar foi de  $93 \pm 17$  W e equivalia à  $46 \pm 10$  % da carga máxima. O segundo limiar foi de  $150 \pm 20$  W e equivalia à  $73 \pm 8$  % da carga máxima.

A frequência cardíaca máxima média foi de  $191 \pm 7$  bpm e correspondeu à  $100 \pm 5$  % da frequência cardíaca esperada (frequência cardíaca esperada =  $220 - \text{idade}$ ). Sete indivíduos demonstraram o ponto de quebra na frequência cardíaca (ponto que corresponde graficamente a estabilização da frequência cardíaca em exercício progressivo) na frequência (Tabela 5). A frequência cardíaca média correspondente ao ponto de quebra foi de  $178 \pm 7$  bpm e equivalia à  $92 \pm 4$  % da frequência cardíaca máxima. Daqueles indivíduos que apresentaram o ponto de quebra, o segundo limiar apresentou valores de carga de exercício ( $154 \pm 21$  W) que não foram significativamente diferentes dos valores do ponto de quebra ( $159 \pm 23$  W).

A pressão arterial sistólica aumentou fisiologicamente em todos os indivíduos estudados e atingiu um valor máximo médio de  $186 \pm 14$  mmHg. A figura 4 reflete o comportamento das linhas de regressão estimadas dos valores médios da pressão arterial sistólica no tempo relativo ao primeiro limiar. A comparação gráfica demonstra uma tendência de elevação da pressão sistólica após o primeiro limiar e esta foi significativa quando as inclinações individuais das retas estimadas nas duas situações foi comparada por um teste t para amostras emparelhadas.



TABELA 5 - Resultados obtidos para o Ponto de Quebra (PQ) da frequência cardíaca.

| Ident     | PQ<br>(bpm)        | PQ<br>(W) | L2<br>(W) |
|-----------|--------------------|-----------|-----------|
| 1         | 185                | 180       | 180       |
| 2         | 180                | 150       | 150       |
| 3         | "não identificado" |           |           |
| 4         | 189                | 120       | 120       |
| 5         | 180                | 180       | 150       |
| 6         | 170                | 150       | 180       |
| 7         | 176                | 180       | 150       |
| 8         | "não identificado" |           |           |
| 9         | 170                | 150       | 150       |
| 10        | "não identificado" |           |           |
| média     | 179                | 159       | 154       |
| d. padrão | 7                  | 23        | 21        |

PQ - ponto de quebra na frequência cardíaca; L<sub>2</sub> - segundo limiar de lactato.

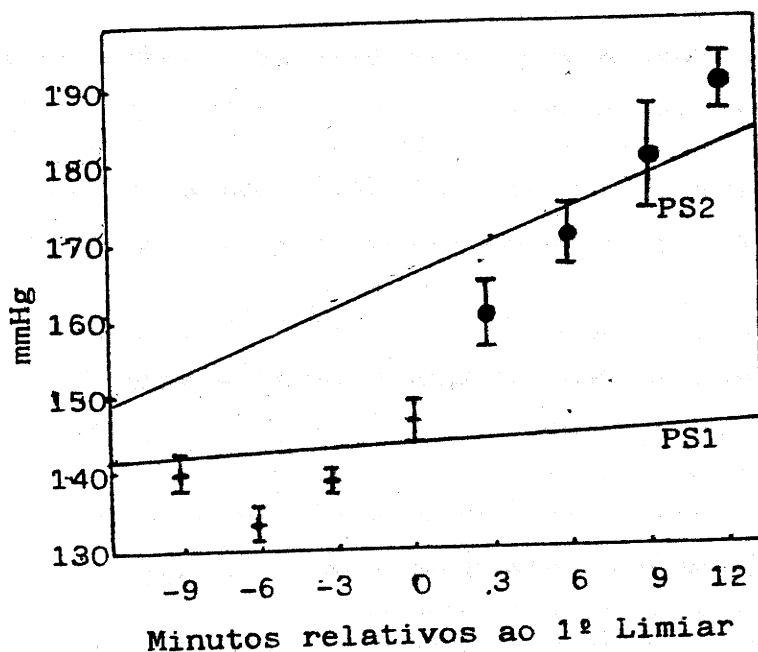


Fig. 4 - Estão representadas as linhas de regressão estimadas antes (PS1) e depois (PS2) do primeiro limiar utilizando-se os valores médios de pressão arterial sistólica medidos no tempo relativo ao primeiro limiar.

#### Respostas Fisiológicas aos Testes Submáximos e Máximo Adaptado

##### Frequência Cardíaca e Pressão Arterial Sistólica:

A Tabela 6 descreve os valores individuais da frequência cardíaca e a Tabela 7 da pressão sistólica medidas nas três intensidades. Todos os indivíduos foram capazes de terminar os 20 minutos de exercício. Os indivíduos números 8 e 9 realizaram dois testes máximos adaptados porque não apresentaram excreção

aumentada de albumina e decidiu-se repeti-los para eliminar a possibilidade de erro técnico. Os dados destes testes estão destacados através de asteriscos abaixo das tabelas. A frequência cardíaca aumentou e atingiu o estado de equilíbrio para os testes à 90% do primeiro limiar e 90% do segundo limiar e foi significativamente diferente do repouso. Os valores médios em exercício foram  $108 \pm 9$  bpm (10 min) e  $114 \pm 10$  bpm (20 min) à 90% do primeiro limiar e foram, respectivamente, equivalentes à  $56 \pm 5\%$  e  $60 \pm 5\%$  da frequência cardíaca máxima. Para o teste à 90% do segundo limiar, os valores obtidos foram  $142 \pm 19$  bpm (10min) e  $148 \pm 15$  bpm (20min), correspondendo à  $75 \pm 9\%$  e  $78 \pm 9\%$  da frequência cardíaca máxima. No teste máximo adaptado, a frequência cardíaca aumentou progressivamente apresentando um valor médio máximo de  $187 \pm 12$  bpm correspondendo à  $98 \pm 6\%$  da frequência cardíaca esperada, que não foi significativamente diferente do valor obtido no teste máximo inicial. A comparação estatística da frequência cardíaca em repouso dos três testes não foi diferente. Aos 10 minutos, a frequência cardíaca do teste à 90% do primeiro limiar foi significativamente menor e ao final dos testes os três valores foram diferentes (Figura 5).

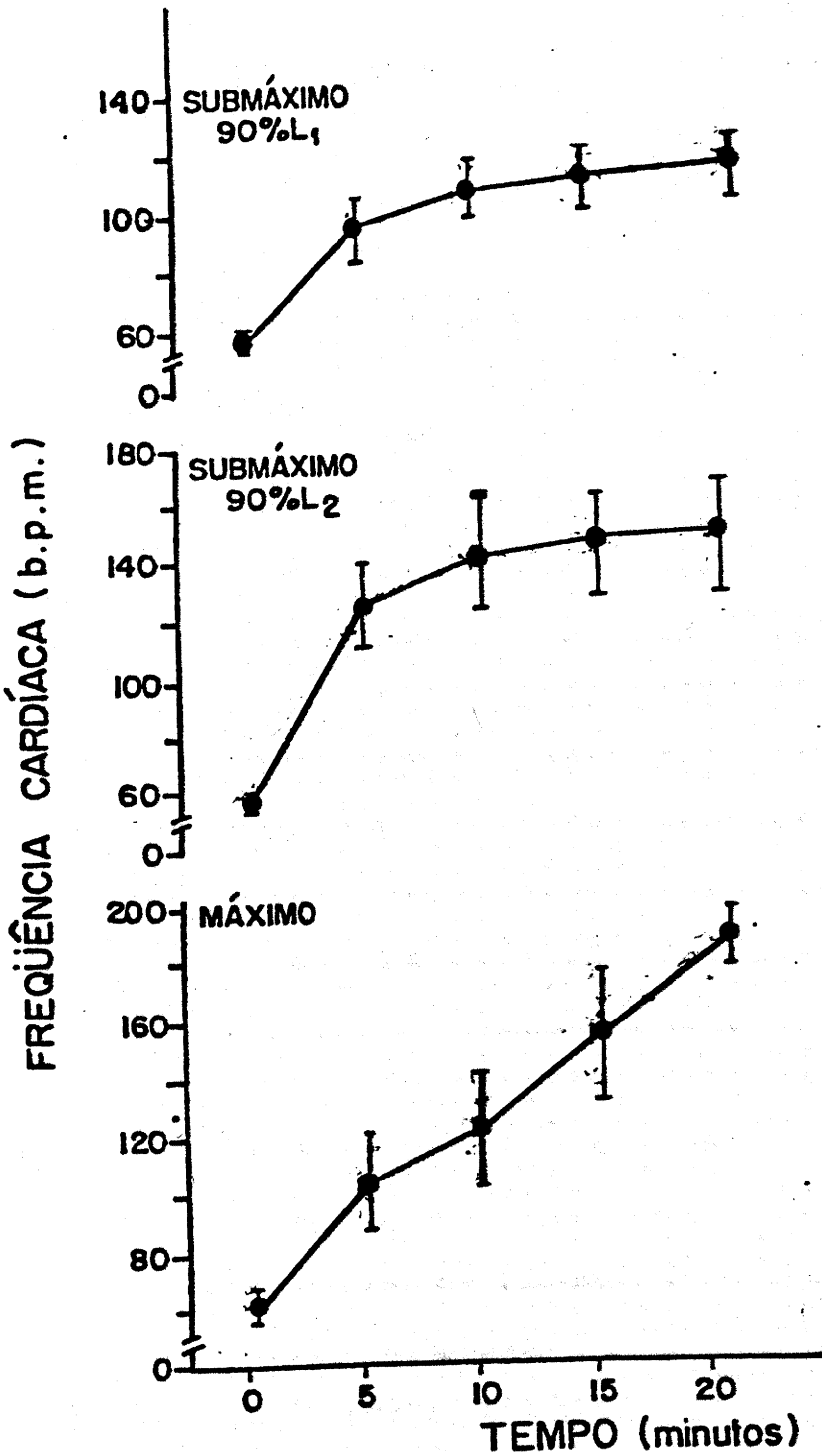


Fig. 5. - Frequência cardíaca dos testes submáximos (L<sub>1</sub>-primeiro limiar, L<sub>2</sub>-segundo limiar) e máximo adaptado.

TABELA 6 - Resultados da Frequência Cardíaca (bpm) para as três intensidades de esforço.

| Ident  | 90% L <sub>1</sub> |     |     | 90% L <sub>2</sub> |     |     | Max   |     |       |
|--------|--------------------|-----|-----|--------------------|-----|-----|-------|-----|-------|
|        | 0                  | 10  | 20  | 0                  | 10  | 20  | 0     | 10  | 20    |
|        | (min)              |     |     | (min)              |     |     | (min) |     |       |
| 1      | 62                 | 112 | 124 | 60                 | 172 | 172 | 56    | 120 | 188   |
| 2      | 56                 | 116 | 128 | 60                 | 172 | 164 | 56    | 164 | 196   |
| 3      | 64                 | 112 | 112 | 56                 | 128 | 132 | 56    | 116 | 188   |
| 4      | 64                 | 96  | 120 | 64                 | 140 | 160 | 66    | 100 | 200   |
| 5      | 60                 | 108 | 116 | 64                 | 132 | 136 | 64    | 144 | 188   |
| 6      | 56                 | 116 | 116 | 52                 | 160 | 158 | 60    | 140 | 205   |
| 7      | 60                 | 120 | 120 | 56                 | 140 | 146 | 70    | 132 | 176   |
| 8      | 56                 | 104 | 112 | 60                 | 136 | 144 | 64    | 128 | 180*  |
| 9      | 56                 | 92  | 96  | 56                 | 120 | 124 | 51    | 108 | 164** |
| 10     | 60                 | 100 | 100 | 60                 | 124 | 142 | 64    | 108 | 190   |
| média  | 59                 | 108 | 114 | 59                 | 142 | 148 | 61    | 126 | 187   |
| d.pad. | 3                  | 9   | 10  | 4                  | 19  | 15  | 6     | 20  | 12    |

L<sub>1</sub> - primeiro limiar de lactato; L<sub>2</sub> - segundo limiar de lactato;

Max - Teste máximo adaptado.

\* FC do segundo teste: 184 bpm

\*\* FC do segundo teste: 178 bpm

A pressão sistólica atingiu um platô nos testes submáximos e foi diferente do repouso. No teste a 90% primeiro limiar, os valores corresponderam nos 10 min. a  $136 \pm 7$  mmHg e nos 20 min. a  $140 \pm 9$  mmHg; a 90% do segundo limiar os valores corresponderam à  $169 \pm 14$  mmHg e  $175 \pm 20$  mmHg respectivamente (Tabela 7). A pressão do teste máximo adaptado aumentou fisiologicamente atingindo  $191 \pm 21$  mmHg e não foi diferente do primeiro teste progressivo comparadas pelo teste t. A pressão arterial sistólica em repouso não foi diferente para as três intensidades. Aos 10 minutos, o teste a 90% segundo limiar apresentou valores maiores de pressão sistólica e, ao final do exercício, o teste a 90% do primeiro limiar apresentou níveis de pressão sistólica estatisticamente menores (Figura 6).

TABELA 7 - Resultados para a Pressão Sistólica (mmHg) para as três intensidades de esforço.

| Ident   | 90% L <sub>1</sub> |     |     | 90% L <sub>2</sub> |     |     | Max   |     |       |
|---------|--------------------|-----|-----|--------------------|-----|-----|-------|-----|-------|
|         | 0                  | 10  | 20  | 0                  | 10  | 20  | 0     | 10  | 20    |
|         | (min)              |     |     | (min)              |     |     | (min) |     |       |
| 1       | 108                | 134 | 142 | 110                | 165 | 170 | 100   | 155 | 194   |
| 2       | 105                | 128 | 135 | 105                | 154 | 155 | 110   | 150 | 175   |
| 3       | 110                | 138 | 140 | 110                | 170 | 180 | 110   | 145 | 184   |
| 4       | 115                | 140 | 150 | 110                | 180 | 205 | 115   | 140 | 200   |
| 5       | 115                | 135 | 150 | 105                | 170 | 170 | 120   | 165 | 190   |
| 6       | 120                | 150 | 150 | 118                | 190 | 200 | 120   | 175 | 205   |
| 7       | 120                | 140 | 140 | 120                | 180 | 190 | 100   | 140 | 175   |
| 8       | 100                | 128 | 125 | 105                | 146 | 145 | 100   | 135 | 184*  |
| 9       | 105                | 130 | 125 | 100                | 158 | 152 | 105   | 135 | 165** |
| 10      | 105                | 140 | 140 | 110                | 180 | 185 | 110   | 165 | 240   |
| média   | 110                | 136 | 140 | 109                | 169 | 175 | 109   | 150 | 191   |
| d. pad. | 7                  | 7   | 9   | 6                  | 14  | 20  | 8     | 14  | 21    |

L<sub>1</sub> - primeiro limiar de lactato; L<sub>2</sub> - segundo limiar de lactato;

Max - teste máximo adaptado.

\* PS do segundo teste: 190 mmHg

\*\* PS do segundo teste: 175 mmHg

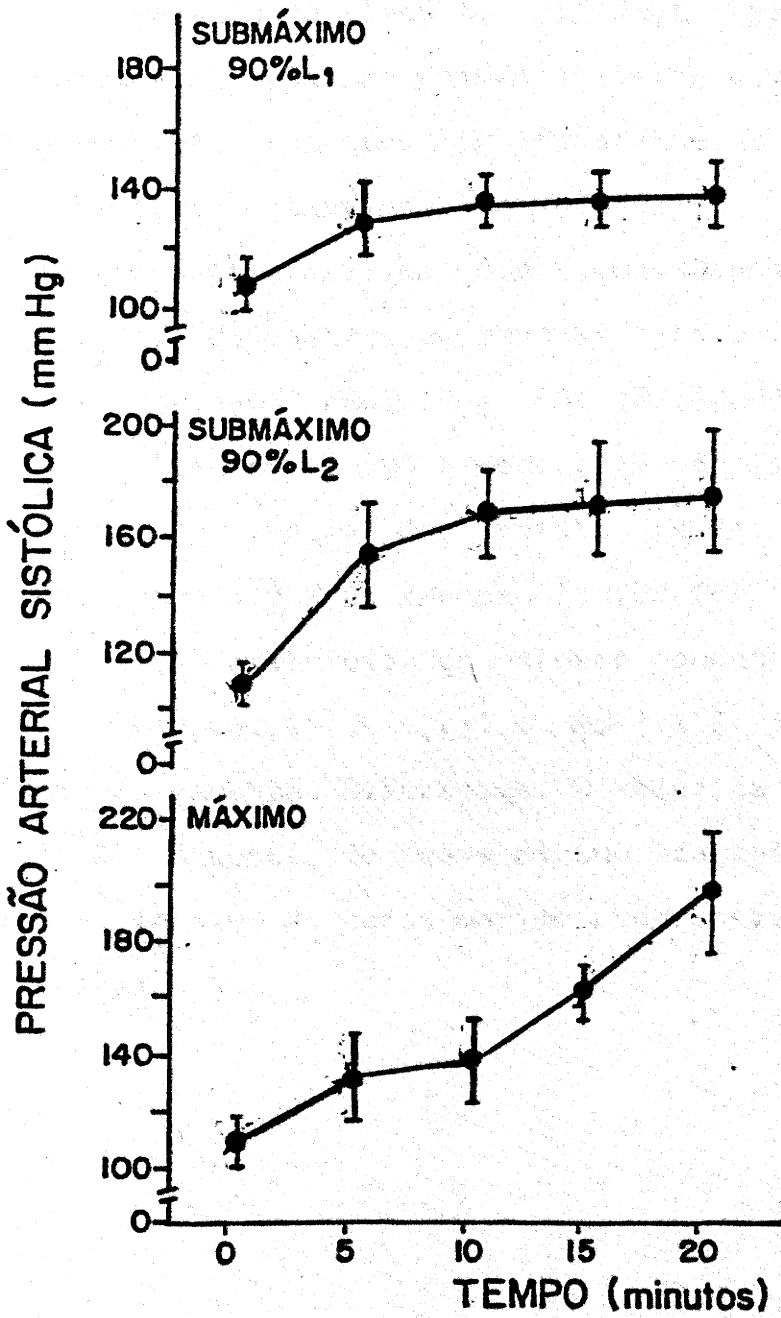


Fig. 6 - Pressão arterial sistólica dos testes submáximos (L1-primeiro limiar, L2-segundo limiar) e máximo adaptado.



### Concentração sanguínea de Lactato:

A Tabela 8 e a figura 7 apresentam a resposta da concentração de lactato a cada teste realizado. Para a intensidade a 90% do primeiro limiar e 90% do segundo limiar, a concentração aumentou significativamente em relação aos valores de repouso, atingindo um platô. O teste máximo apresentou aumentos progressivos das concentrações de lactato até a exaustão. Os valores em repouso para os testes a 90% do primeiro limiar ( $1,4 \pm 0,6 \text{ mmol.l}^{-1}$ ), 90% do segundo limiar ( $1,5 \pm 0,6 \text{ mmol.l}^{-1}$ ) e máximo ( $1,6 \pm 0,5 \text{ mmol.l}^{-1}$ ) não foram diferentes. Aos 10 minutos o valor de lactato ( $4,7 \pm 1,1 \text{ mmol.l}^{-1}$ ) obtido na intensidade a 90% do segundo limiar foi significativamente maior. No final do exercício, os valores encontrados para os três testes ( $2,5 \pm 0,9 \text{ mmol.l}^{-1}$ ,  $5,2 \pm 1,6 \text{ mmol.l}^{-1}$ ,  $8,3 \pm 1,3 \text{ mmol.l}^{-1}$ ) foram estatisticamente diferentes. O valor da concentração de lactato aos 20 minutos do teste máximo adaptado não foi diferente do valor de pico do teste máximo progressivo para determinação dos limiares.

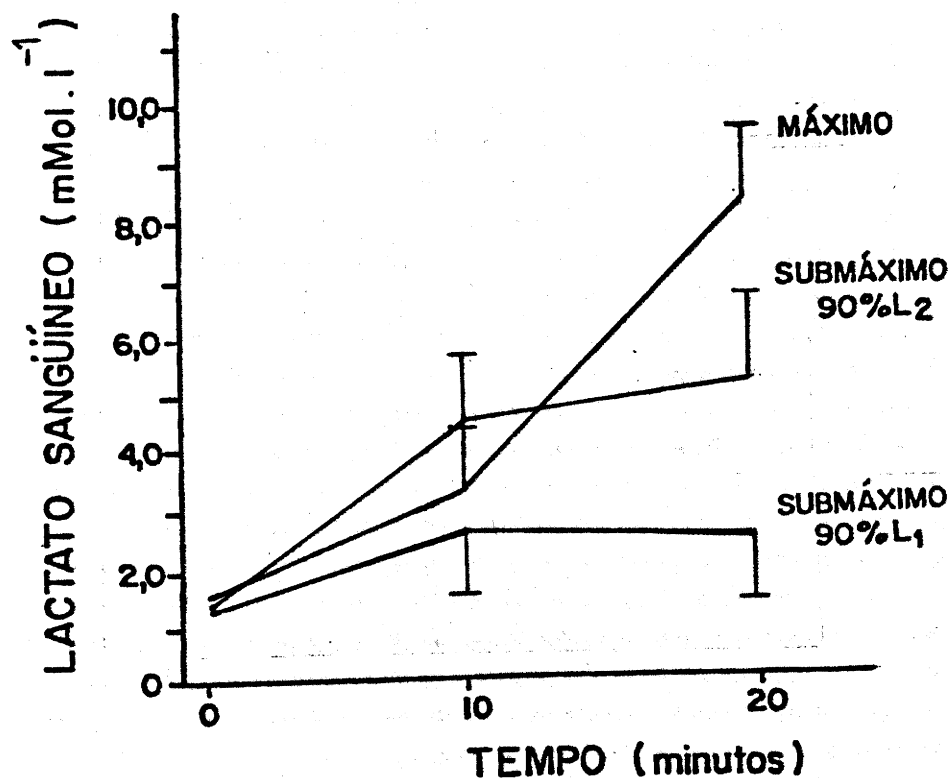


Fig. 7. - Concentração de lactato sanguíneo dos testes submáximos (L<sub>1</sub>-primeiro limiar, L<sub>2</sub>-segundo limiar) e máximo adaptado.

TABELA 8 - Resultados da Concentração de Lactato sanguíneo  
( $\text{mmol.l}^{-1}$ ) para as três intensidades de esforço.

| Ident  | 90% L <sub>1</sub> |     |     | 90% L <sub>2</sub> |     |     | Max   |     |       |
|--------|--------------------|-----|-----|--------------------|-----|-----|-------|-----|-------|
|        | 0                  | 10  | 20  | 0                  | 10  | 20  | 0     | 10  | 20    |
|        | (min)              |     |     | (min)              |     |     | (min) |     |       |
| 1      | 1,8                | 1,4 | 1,0 | 2,7                | 4,5 | 4,5 | 1,6   | 2,7 | 7,6   |
| 2      | 0,7                | 2,7 | 2,7 | 1,4                | 4,6 | 5,8 | 1,0   | 2,2 | 5,9   |
| 3      | 0,5                | 1,6 | 1,7 | 1,0                | 6,9 | 8,4 | 1,2   | 2,7 | 9,2   |
| 4      | 1,2                | 4,6 | 4,2 | 1,6                | 5,1 | 6,2 | 1,6   | 6,2 | 9,2   |
| 5      | 1,5                | 2,9 | 2,7 | 0,8                | 4,4 | 4,4 | 2,4   | 4,7 | 10,6  |
| 6      | 1,3                | 2,2 | 2,2 | 2,3                | 3,1 | 3,5 | 2,0   | 2,1 | 7,4   |
| 7      | 1,1                | 2,4 | 2,5 | 1,6                | 5,5 | 6,8 | 1,1   | 3,2 | 9,4   |
| 8      | 2,8                | 3,3 | 2,9 | 1,1                | 5,1 | 4,4 | 1,5   | 2,8 | 8,5*  |
| 9      | 1,2                | 2,5 | 2,0 | 1,0                | 3,0 | 2,9 | 2,6   | 3,1 | 7,8** |
| 10     | 1,6                | 3,0 | 3,4 | 1,2                | 5,1 | 5,3 | 1,2   | 2,4 | 7,5   |
| média  | 1,4                | 2,7 | 2,5 | 1,5                | 4,7 | 5,2 | 1,6   | 3,2 | 8,3   |
| d.pad. | 0,6                | 0,9 | 0,9 | 0,6                | 1,1 | 1,6 | 0,5   | 1,3 | 1,3   |

\* Lactato do segundo teste:  $9,2 \text{ mmol.l}^{-1}$

\*\* Lactato de segundo teste:  $8,1 \text{ mmol.l}^{-1}$

Fluxo Urinário no período pré-exercício:

O fluxo urinário estabilizou, atingindo um platô nos tempos 120 min. ( $13,5 \pm 3,7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ) e 140 min. ( $13,3 \pm 3,7 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ) e não houve diferença entre os valores observados nos testes nas três intensidades (figura 8).

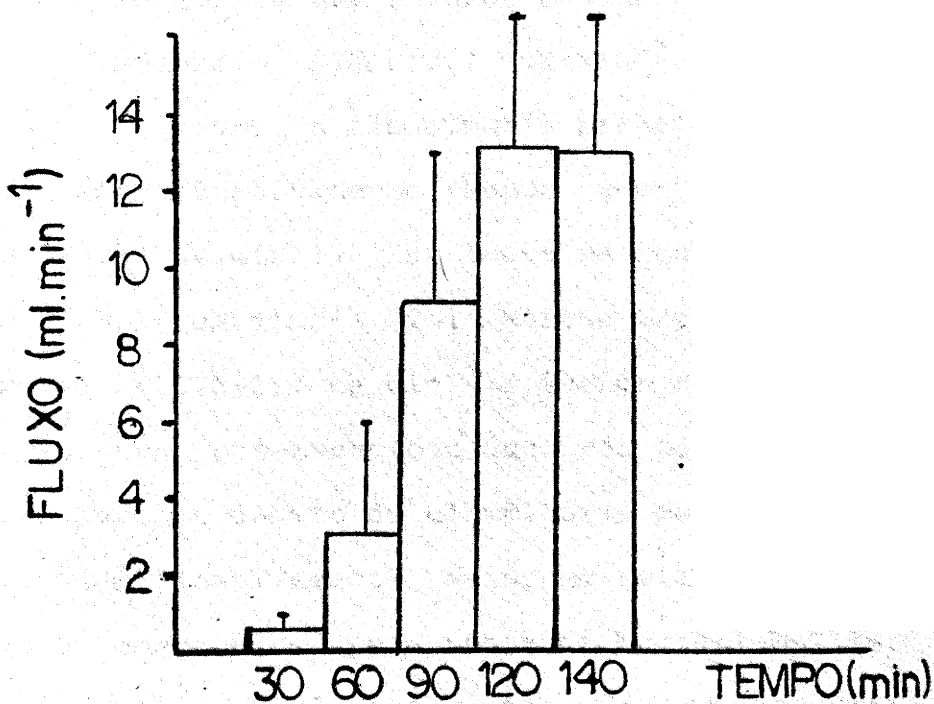


Fig. 8. - Média do fluxo urinário obtido nos tempos do protocolo de hidratação prévios ao exercício. As barras verticais representam o desvio padrão da média.

### Excreção Urinária de Albumina:

A tabela 9 e a figura 9 relacionam os valores de albuminúria ( $\text{ug} \cdot \text{min}^{-1}$ ) obtidos nas três intensidades. Os valores das duas amostras coletadas imediatamente e 60 minutos após o término do exercício foram reunidos através de uma média ponderada para diminuir erro da técnica de dosagem da albumina urinária em volumes de urina pequenos e altamente concentrados encontrados após esforço intenso. No teste a 90% do primeiro limiar, não houve diferença entre o valor pré-exercício ( $11,7 \pm 2,1 \text{ ug} \cdot \text{min}^{-1}$ ) e o pós-exercício ( $10,6 \pm 2,1 \text{ ug} \cdot \text{min}^{-1}$ ). Para o teste a 90% do segundo limiar, a albuminúria pré-exercício ( $9,4 \pm 1,9 \text{ ug} \cdot \text{min}^{-1}$ ) foi significativamente menor que a excreção pós-exercício ( $20,3 \pm 3,5 \text{ ug} \cdot \text{min}^{-1}$ ). No teste máximo, a excreção pós-exercício ( $80,6 \pm 20,1 \text{ ug} \cdot \text{min}^{-1}$ ) foi várias vezes maior que seu valor em repouso ( $10,6 \pm 1,7 \text{ ug} \cdot \text{min}^{-1}$ ). Quando comparados estatisticamente, os valores pré-exercício dos três testes não foram diferentes. Entretanto, o débito de albuminúria pós-exercício do teste máximo foi significativamente maior em relação aos testes sub-máximos quando comparados pelo teste de Kruskal-Wallis. Os indivíduos números 8 e 9 não apresentaram aumento do débito urinário de albumina após o teste máximo adaptado. Eles foram trazidos ao laboratório para realização de um novo teste e os resultados foram semelhantes (tabela 9).

TABELA 9 - Resultados da Excreção urinária de Albumina para as três intensidades de esforço.

| Ident  | 90% L <sub>1</sub>      |      | 90% L <sub>2</sub>      |      | Max                     |       |
|--------|-------------------------|------|-------------------------|------|-------------------------|-------|
|        | Prè                     | Pòs  | Prè                     | Pòs  | Prè                     | Pòs   |
|        | (ug.min <sup>-1</sup> ) |      | (ug.min <sup>-1</sup> ) |      | (ug.min <sup>-1</sup> ) |       |
| 1      | 7,0                     | 5,8  | 2,9                     | 34,0 | 11,9                    | 197,8 |
| 2      | 19,6                    | 19,4 | 8,6                     | 27,1 | 8,5                     | 78,7  |
| 3      | 6,6                     | 9,5  | 7,2                     | 27,5 | 20,0                    | 180,4 |
| 4      | 17,0                    | 5,8  | 5,1                     | 34,8 | 19,4                    | 84,0  |
| 5      | 10,3                    | 11,8 | 18,4                    | 19,9 | 2,7                     | 68,1  |
| 6      | 6,5                     | 23,3 | 19,5                    | 22,1 | 9,3                     | 63,6  |
| 7      | 8,2                     | 3,5  | 12,6                    | 15,4 | 6,7                     | 77,5  |
| 8      | 7,8                     | 5,4  | 2,7                     | 2,8  | 8,9                     | 6,4*  |
| 9      | 26,1                    | 14,2 | 12,0                    | 14,2 | 15,3                    | 9,8** |
| 10     | 8,2                     | 7,1  | 4,7                     | 5,6  | 2,7                     | 39,4  |
| mèdia  | 11,7                    | 10,6 | 9,4                     | 20,3 | 10,6                    | 80,6  |
| e.pad. | 2,1                     | 2,1  | 1,9                     | 3,5  | 1,7                     | 20,1  |

L<sub>1</sub> - primeiro limiar de lactato; L<sub>2</sub> - segundo limiar de lactato;  
Max - teste máximo adaptado.

\* Albuminúria de segundo teste: 7,2 ug.min<sup>-1</sup>

\*\* Albuminúria do segundo teste: 10,3 ug.min<sup>-1</sup>

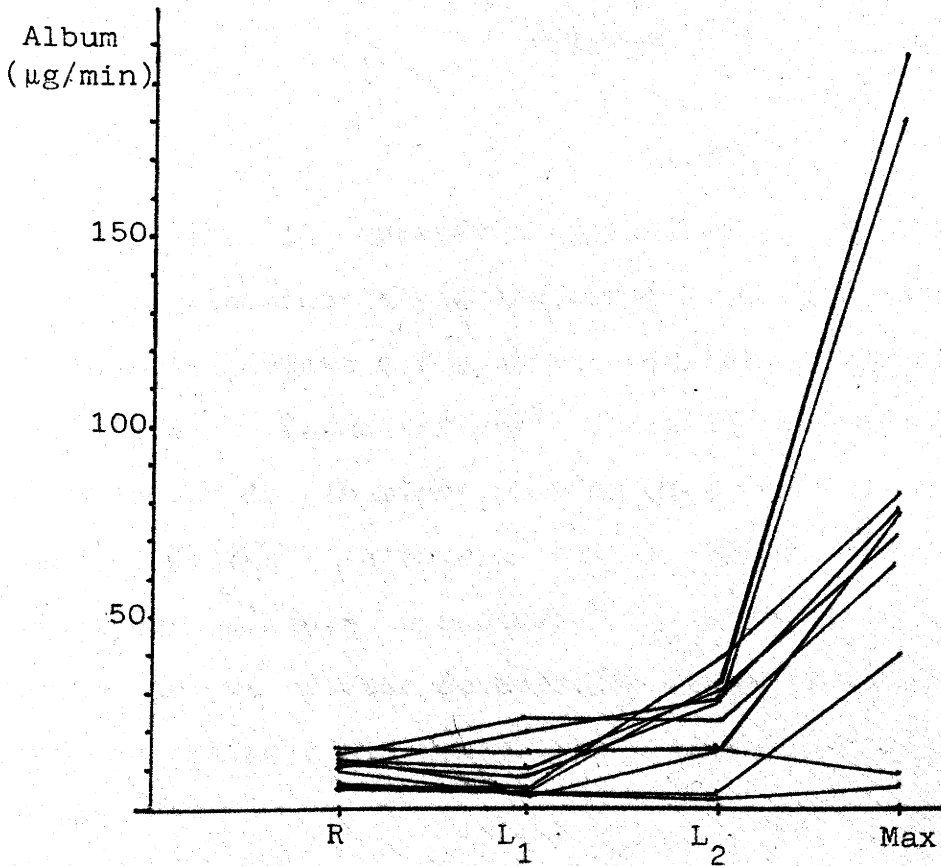


Fig. 9. - Débito urinário de albumina para os testes submáximo (L<sub>1</sub>-primeiro limiar, L<sub>2</sub>-segundo limiar) e máximo adaptado nos dez indivíduos avaliados. A representação gráfica mostra claramente o aumento do débito urinário de albumina após o segundo limiar de lactato.

Correlação entre a Albuminúria, Lactato sanguíneo e Frequência cardíaca

A tabela 10 apresenta os índices de correlação entre o débito da albuminúria pós-exercício e as variáveis concentração sanguínea de lactato e frequência cardíaca de maior valor em cada teste (n=30). Estas variáveis foram fortemente correlacionados com o débito da albuminúria a um nível de 0.01. Graficamente, a relação destas variáveis com o débito de albuminúria é curvilínea (figura 10 e figura 11), chamando a atenção o grande aumento da velocidade de excreção urinária da albumina após o indivíduo atingir uma concentração sanguínea de lactato superior a  $5 \text{ mmol.l}^{-1}$ .

TABELA 10 - Índices de correlação do débito da albuminúria pós-exercício com o Lactato sanguíneo e Frequência Cardíaca.

|   | r    | P    |
|---|------|------|
| Album. x Lactato ( $\text{mmol.l}^{-1}$ ) | 0,61 | 0,01 |
| Album. x F.Cardíaca (bpm)                 | 0,68 | 0,01 |

Album. - débito da excreção urinária de albumina ( $\text{ug.min}^{-1}$ );



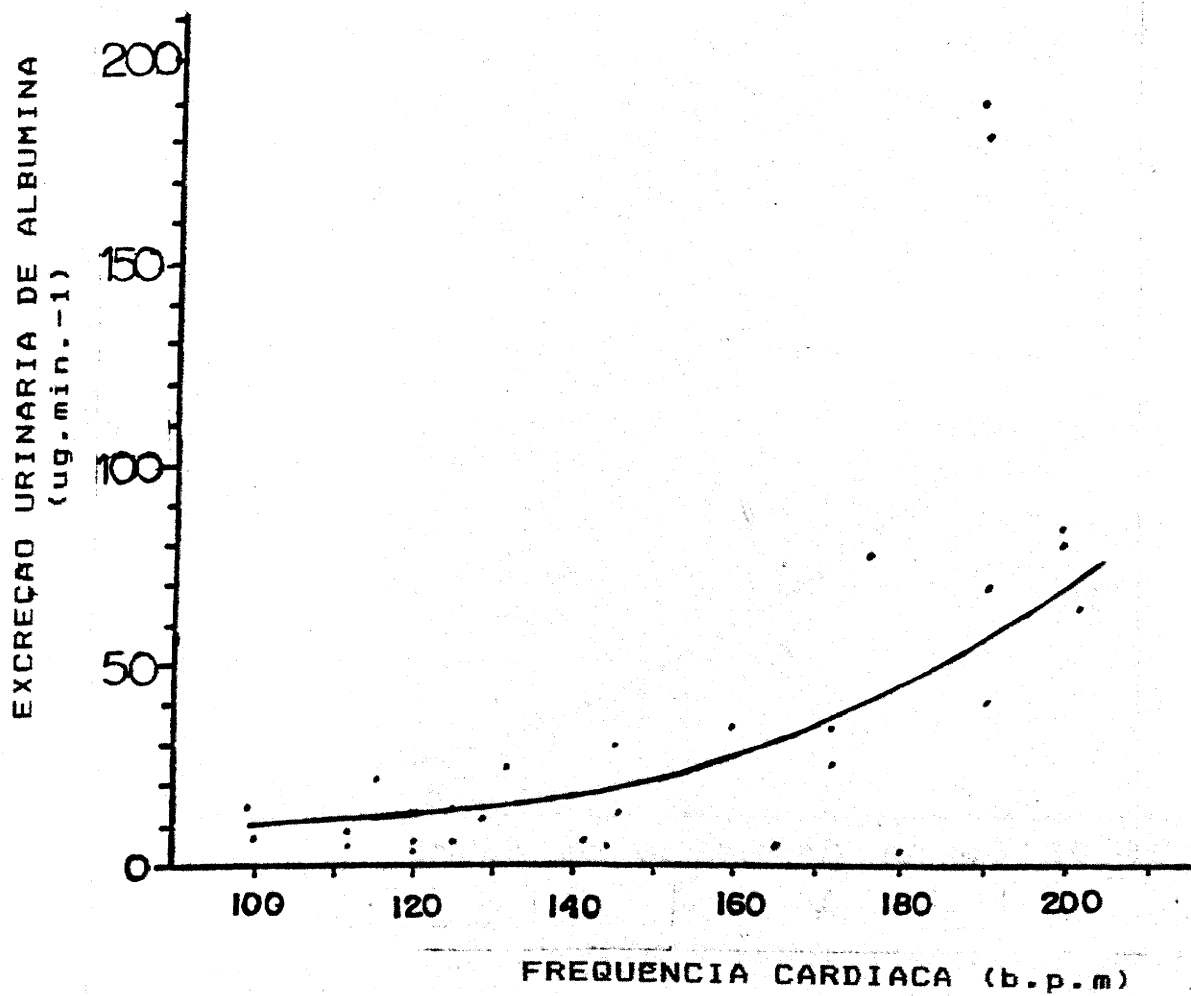


Fig 10.- Representação gráfica da relação curvilínea entre a albuminúria e a frequência cardíaca.

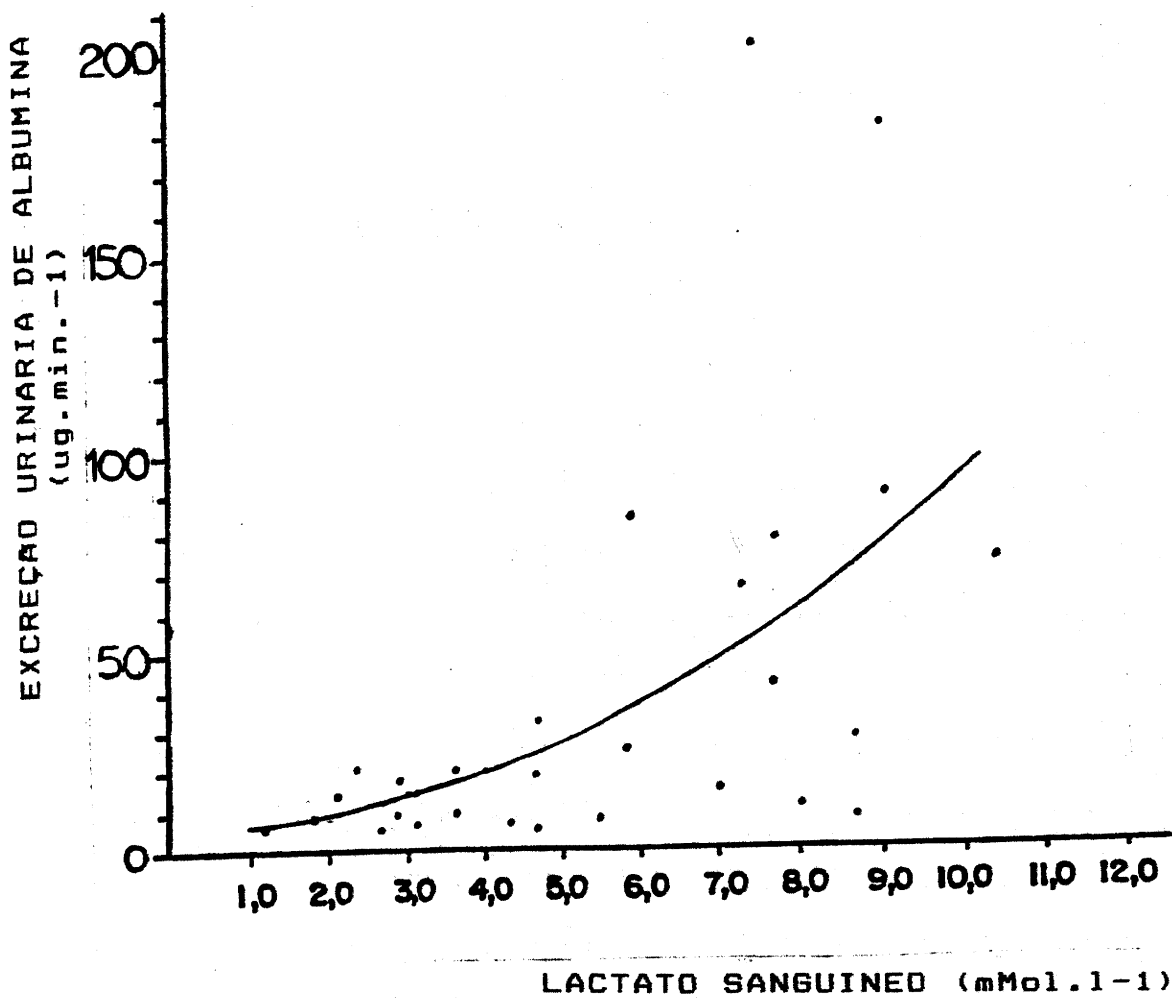


Fig. 11.- Representação gráfica da relação curvilínea entre a albuminúria e o lactato sanguíneo. Na figura estão representados os resultados obtidos nos 10 indivíduos em 3 testes (90% L<sub>1</sub>, 90% L<sub>2</sub>, Max).

## CAPITULO V

## DISCUSSAO

## Respostas Fisiológicas

Respostas ao Teste Máximo Progressivo:

Os limiares ventilatórios medidos pela ventilação minuto e os limiares de lactato encontrados nos indivíduos estudados não foram diferentes. Ainda que os mecanismos sejam parcialmente interligados, não se pode inferir uma relação de causa e efeito. Existe alguma controvérsia na literatura sobre a concomitância dos limiares ventilatórios e de lactato. Vários estudos suportam a idéia de que os limiares são concomitantes e que a hiperventilação é causada pelo tamponamento da acidose láctica (Caiozzo e col. 1982, Davis e col. 1976). Alguns trabalhos, demonstraram ser possível dissociar os limiares ventilatórios dos limiares de lactato quando se utilizam indivíduos em treinamento, diferentes protocolos de exercício e outras intervenções (Gasser e col. 1985, Green e col 1983, Hughson e col. 1982, Ribeiro e col. 1986, Simon e col 1983, 1986). A complexidade que rege as adaptações ventilatórias ao exercício indica a participação de outros fatores, sejam eles as catecolaminas (Lehman e col. 1981, Schnabel e col. 1982), temperatura corporal (Whipp e Wasserman 1970) e mesmo a hipóxia (Wasserman 1984, 1986). Neste trabalho,

não houve diferença significativa entre os limiares identificados pelas curvas ventilatórias e de lactato sanguíneo. A correlação foi fortemente significativa atingindo um valor de 0,90. O protocolo foi considerado adequado, ainda que tenha-se optado pela inspeção visual das curvas e tenha-se utilizado incrementos de 30W a cada estágio, o que certamente diminui a precisão da identificação dos limiares.

A frequência cardíaca foi estudada em relação aos limiares de lactato. Conforme a observação de Ribeiro e col. (1985), utilizando um protocolo de exercício semelhante, a melhor relação da quebra da frequência cardíaca se fez com o segundo limiar, mas não conseguimos identificar a quebra da frequência cardíaca em três indivíduos, o que também aconteceu no estudo de Ribeiro e col. (1985). As frequências cardíacas máximas não foram diferentes das esperadas, o que sugere termos atingido um esforço máximo adequado.

Da mesma forma que se tenta utilizar outros pontos referenciais para os limiares como a frequência cardíaca, procura-se entender o comportamento da pressão arterial em relação a estes. Estudamos a pressão sistólica de maneira semelhante a que Spence e col. (1982) fizeram. A curva de pressão sistólica mostrou uma inclinação significativamente maior após o primeiro limiar. Este assunto estimulou controvérsia recentemente. Gleim (1988) analisando os dados de Spence e col. (1982) e utilizando a pressão arterial média estimada, argumentou que não houve maior incremento da pressão após o primeiro limiar. Não nos parece adequada a análise desta maneira, pois a pressão

arterial média estimada é sujeita a erros de aferição e não corresponde ao verdadeiro comportamento pressórico em exercício. Seria interessante a utilização da pressão intra-arterial para melhor estabelecer a relação desta com o limiar de lactato.

#### Respostas aos Testes Submáximos e Máximo Adaptado:

As respostas fisiológicas dos testes submáximos foram compatíveis com o esperado (Ribeiro e col. 1986). Entretanto, existem diferenças no protocolo utilizado neste trabalho e o utilizado por Ribeiro e col. (1986). Estes pesquisadores ajustaram as cargas de trabalho mantendo o consumo de oxigênio estável, enquanto neste trabalho os indivíduos exercitaram-se a mesma carga durante todo o período de 20 minutos. A frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica estabilizaram a partir dos 10 minutos de exercício para os testes a 90% do primeiro limiar e a 90% do segundo limiar. Os valores destas variáveis apresentaram uma tendência a aumento quando comparadas aos 10 e vinte minutos do teste a 90% do segundo limiar, entretanto não houve diferença significativa. Isto indica que nossos indivíduos foram exercitados adequadamente e em intensidades muito próximas do segundo limiar. O teste máximo adaptado ao tempo padronizado de vinte minutos, com o objetivo de eliminar a variável duração de exercício, apresentou valores de frequência cardíaca e pressão sistólica progressivamente maiores e seus valores máximos não foram diferentes do teste para determinação dos limiares. Este dado demonstra que a adaptação não alterou as respostas fisiológicas, e nossos indivíduos foram levados a exaustão na

mesma intensidade que no teste anterior.

Os níveis de lactacidemia dos testes submáximos estão de acordo com as observações de outros (Ribeiro e col. 1986, Schnabel e col. 1982, Stegman e Kinderman 1983). Os valores do lactato sanguíneo estabilizaram a partir dos 10 minutos de exercício. No teste a 90% do segundo limiar, observa-se uma tendência ao acúmulo de lactato sanguíneo que não foi estatisticamente significativa. Utilizando-se a definição de segundo limiar como a segunda quebra na curva de lactacidemia, exercitamos nossos indivíduos em estado de equilíbrio metabólico com valores de lactato variando de 2,9 até 8,4 mmol.l<sup>-1</sup>. Estes achados são consistentes com as observações de Stegman e Kinderman (1982) e de Ribeiro e col. (1986) e não são consistentes com a proposta de Mader e col. (1976). Estes pesquisadores sugerem o uso de uma concentração fixa de 4 mmol.l<sup>-1</sup> de lactato sanguíneo como o nível, acima do qual, o acúmulo de lactato sanguíneo deve ocorrer durante exercício contínuo.

Os níveis máximos de lactato sanguíneo observados no teste máximo adaptado não foram diferentes do primeiro teste progressivo realizado. Aos 10 minutos, os valores de lactato foram menores que no teste à 90% do segundo limiar. Estes dois achados indicam que o teste foi levado a mesma intensidade que o primeiro teste progressivo e que os indivíduos só foram exercitados em intensidade superior ao segundo limiar após a segunda metade do exercício.

## Excreção Urinária de Albumina

Método de eletroimunoensaio:

O método de eletroimunoensaio foi descrito por Laurell (1966) para a determinação de excreção urinária de albumina em ratos. O método tem sua sensibilidade aumentada em 10 vezes quando é utilizado um procedimento de concentração das amostras atingindo-se um limite de detecção de  $1,2 \text{ ug.ml}^{-1}$ , equiparando-se ao radioimunoensaio (Schmid e Bertoluci 1989).

Uma perda de concentração de albumina urinária da ordem de 13% (  $p/0,03$  ) e 18% (  $p/0,005$  ) ocorre quando as dosagens são realizadas respectivamente por 2 e 6 meses em amostras conservadas à  $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$  por até 2 semanas (Elving e col. 1989). Nossas dosagens foram realizadas entre uma e três semanas e foram conservadas entre  $-4$  e  $-18 \text{ }^{\circ}\text{C}$ . Não há razão para perdas significativas do poder de detecção do método que ocorre pela desnaturação da albumina em função do tempo de determinação das dosagens. O método é específico, pois utiliza anticorpo para albumina humana puro e não deve ocorrer contaminação por outras proteínas urinárias. A variabilidade encontrada nas dosagens realizadas não pareceu comprometer os resultados; o método foi adequado sempre que realizado pelas mesmas pessoas e seguindo um protocolo preciso de dosagem.

### Variabilidade Biológica da Albuminúria:

A variabilidade da excreção urinária de albumina em condições de repouso é grande, apresentando flutuações de até dez vezes para o mesmo indivíduo. O coeficiente de variação é alto e situa-se em torno de 40% (Rowe e col. 1985). Entretanto, ainda assim a excreção urinária é raramente superior a  $15 \text{ ug. min}^{-1}$ . A coleta noturna foi escolhida baseada em relatos de diversos autores como o método preferido que determina o menor grau de variabilidade, uma vez que minimiza a influência da postura e do exercício diário (Rowe e col. 1985). O coeficiente de variação médio obtido a partir de 3 amostras noturnas foi de 47%, comparável à literatura.

### Sobrecarga Hidrica e Albuminúria:

As variações do fluxo urinário podem interferir na excreção urinária quando indivíduos normais são submetidos à sobrecarga hídrica (Viberti e col. 1982). Este efeito foi descrito e caracteriza-se pela ocorrência de um pico de excreção de albumina 60 a 90 minutos após o início de uma sobrecarga hídrica, retornando aos valores iniciais após 120 minutos do início da mesma, mantendo-se uma ingestão constante. O aumento do fluxo urinário secundário à sobrecarga remove proteínas tubulares ali depositadas e também pode ser responsável por um aumento transitório da filtração glomerular de albumina, já que a excreção de beta<sub>2</sub>-microglobulina não se altera (Viberti e col. 1982). Para controlar este possível fator de confusão, utilizou-se o protocolo de Mogensen e col. (1979) para a obtenção de um



fluxo urinário constante. Pelos resultados observados, o fluxo estabilizou-se após 120 minutos de hidratação e não foi diferente do início do exercício, a 140 minutos. Eliminou-se uma possível influência nos resultados atribuível a um fluxo urinário variável.

#### Doença e Excreção Urinária de Albumina:

Além do fluxo urinário, situações patológicas podem aumentar a excreção urinária de albumina. Tanto em estudos experimentais com ratos (Purkerson e col. 1976), como em humanos (Parving e col. 1974), foi demonstrada associação de microalbuminúria com hipertensão arterial benigna. Parving e col. (1974), avaliando pacientes com hipertensão arterial benigna, observaram aumento da microalbuminúria naqueles indivíduos com hipertensão não controlada, ocorrendo diminuição dos níveis após controle da pressão arterial. Na nossa amostra, utilizamos indivíduos normotensos e todos apresentavam valores de pressão arterial menores que os recomendados pela Organização Mundial da Saúde (WHO 1978).

A insuficiência cardíaca está associada à elevações da excreção urinária de albumina (Mogensen 1987). A presença de insuficiência cardíaca esquerda foi excluída, considerando que os indivíduos estudados não apresentavam história sugestiva, exame clínico alterado e eletrocardiograma anormal.

Infecção urinária pode determinar aumentos moderados da excreção de albumina. A urocultura normal descarta este fator.

A obesidade pode ter alguma influência na excreção urinária

de proteínas. Proteinúria nefrótica já foi descrita em paciente com obesidade maciça, que foi revertida com a perda ponderal (Wesson e col. 1985). Em ratos, a glomeruloesclerose está relacionada com obesidade (Shimamura 1982). Nos humanos, a obesidade pode determinar hiperfiltração glomerular (Kasiske e Napier 1985). Nossos indivíduos não eram obesos, nenhum apresentou um índice de massa corporal superior a  $30 \text{ kg.m}^2$ .

Em indivíduos normais, uma sobrecarga aguda de proteínas de 4 a 7,5g de carne/kg de peso corporal não altera a excreção urinária de albumina, apesar de elevar a filtração glomerular em 10% e o fluxo plasmático em 18% (Solling e col. 1986). Ainda assim, a ingesta de proteínas foi controlada através de um lanche padrão prévio a cada sessão de exercício.

A diabetes é a situação mais estudada onde ocorre aumento de albumina. Existem muitas evidências da relação entre microalbuminúria e hiperfluxo capilar glomerular (Mathiesen e col. 1984, Mogensen e col. 1979, 1984). A possibilidade de diabetes melito foi afastada através de uma glicemia de jejum normal, de um exame clínico normal e história familiar negativa para diabetes.

#### Intensidade de Exercício e Albuminúria:

Na literatura revisada, não há qualquer estudo sobre proteinúria e intensidades de esforço relativas aos limiares de lactato. Alguns estudos utilizaram, tanto em animais como em humanos, concentração de lactato sanguíneo como um indicador de intensidade de exercício (Poortmans e col. 1981, 1982, 1988). O

trabalho de Poortmans e col. (1988) demonstrou uma relação exponencial entre proteinúria pós-exercício e lactato venoso, indicando que a intensidade de esforço era mais importante que a sua duração. Nosso estudo suporta a mesma observação, embora com uma diferença fundamental. No trabalho de Poortmans e col. (1988), a intensidade não foi controlada, todos os indivíduos realizaram corridas em velocidade máxima e por três distâncias diferentes o que conseqüentemente determinou durações variáveis das provas. No presente trabalho, todos os indivíduos foram exercitados por 20 minutos a cada teste, padronizando o fator tempo. As intensidades foram controladas tendo em conta os limiares de lactato de cada indivíduo. Quando as três intensidades de exercício foram comparadas quanto à excreção urinária pós-exercício, apenas o teste máximo apresentou um aumento significativo. Destacamos, ainda, o fato de que os indivíduos atingiram, neste teste, intensidades acima do segundo limiar após 10 ou mais minutos de exercício, medida através da concentração de lactato, e apresentaram um valor médio quatro vezes maior de albuminúria do que em intensidade à 90% do segundo limiar. Os indivíduos 8 e 9 apresentaram um comportamento diferente quanto a excreção urinária de albumina. Não temos explicação para tal achado e os testes foram repetidos para a confirmação dos resultados. Poortmans e col. (1988) utilizaram um protocolo diferente e obtiveram valores de débito urinário de albumina normais para o repouso, ainda que os indivíduos estudados tenham corrido em velocidade máxima e atingido concentrações de lactato sanguíneo em torno de  $8 \text{ mmol.l}^{-1}$ .

Entretanto, não se deve inferir uma relação de causa e efeito entre excreção urinária protéica e o lactato sanguíneo. Sabe-se que outros fatores participam da gênese do fenômeno. Fatores hemodinâmicos e hormonais são responsáveis por parte das alterações da filtração glomerular que ocorrem em exercício. O exercício físico provoca uma diminuição do fluxo plasmático renal que é proporcional à intensidade do exercício, aumentando a fração de filtração com maior difusão de macromoléculas para o túbulo, provavelmente como consequência do aumento do gradiente pressórico trans-glomerular. A diminuição do fluxo plasmático renal também está associada a aumentos das catecolaminas (Deen e Satvat 1981, Poortmans 1984, 1985). O estímulo simpático ativa o sistema renina-angiotensina que participa da diminuição do fluxo plasmático a nível capilar glomerular (Bohrer e col. 1977, Bozovic e col. 1967). A administração de renina e angiotensina induz proteinúria no rato (Eizenbach e col. 1975). Lehman e col. (1981) demonstraram claramente um paralelismo da curva de adrenalina e noradrenalina à de lactato sanguíneo em exercício progressivo. Gleim e col. (1984) mostraram uma relação entre limiar de lactato e concentração de renina. Neste mesmo trabalho, foi observado que após o primeiro limiar ocorre um aumento da osmolaridade plasmática e diminuição do volume plasmático. A hemoconcentração que ocorre nestas situações de exercício intenso aumenta a quantidade de proteína filtrada (Poortmans 1971). Todos estes fatores são concomitantes e parcialmente interligados e explicam em parte porque a excreção urinária foi muito mais intensa no teste máximo, provavelmente ligados ao grande aumento

dessas variáveis após o segundo limiar.

A participação da acidose metabólica induzida pelo exercício físico aumentando a permeabilidade glomerular já foi bem estudada (Javitt 1952, Joles e col. 1982). A diminuição do pH contribuiria para a proteinúria já que existem evidências sobre influência da acidose metabólica sobre a carga de proteínas aniônicas como a albumina e da membrana glomerular (Deen e Satvat 1981, Poortmans e col. 1988). Pouco se sabe sobre as respostas metabólicas ao exercício submáximo prolongado. O aumento da concentração de ácido lático é acompanhada de um aumento equimolar do íon hidrogênio que deve ser imediatamente tamponado (Wasserman e col. 1986). Wasserman e col. (1967) estudaram o lactato sanguíneo e as respostas ventilatórias e do equilíbrio ácido-base ao exercício prolongado em relação ao primeiro limiar. Eles observaram que acima do primeiro limiar a acidose láctica ocorria e era tamponada pelo bicarbonato, produzindo dióxido de carbono com hiperpnéia. Mas o segundo limiar não foi usado como referência. Reybrouck e col. (1983) estudaram as mesmas respostas em intensidades relativas ao segundo limiar. Abaixo do segundo limiar a concentração de lactato e a ventilação se mantinham estáveis, aumentando progressivamente acima deste.

Em um teste progressivo, em intensidades abaixo do primeiro limiar, o lactato sanguíneo varia pouco (Skinner e McLellan 1980, Wasserman 1981, Whipp e Ward 1980), enquanto a produção de dióxido de carbono e a ventilação aumentam linearmente com o consumo de oxigênio. A medida que o exercício aumenta de intensidade, o primeiro limiar é atingido e o lactato aumenta

sistematicamente, e a ventilação e a produção de dióxido de carbono continuam a aumentar proporcionalmente, mas mais intensamente que o consumo de oxigênio. Wasserman e col. (1977) chamaram esta fase de tamponamento isocápnico. Em intensidades maiores, o segundo limiar é atingido e o lactato aumenta muito rapidamente e a ventilação aumenta mais que a produção de dióxido de carbono, talvez estimulada em parte pela acidose metabólica mais intensa que ocorre nesta fase (Whipp e Ward 1980). O acúmulo progressivo de ácido láctico, que ocorre em intensidades acima do segundo limiar em exercícios submáximos ou progressivos, produziria uma acidose metabólica intensa o suficiente para contribuir para uma excreção aumentada de proteínas que encontramos no teste máximo adaptado.

Toda a argumentação anterior visa explicar a necessidade de se realizar exercícios submáximos baseados em algum parâmetro fisiológico individual de esforço para o estudo da proteinúria do exercício. O fato que os poucos trabalhos de fisiologia nesta área e, mais importante, estudos clínicos com diabéticos (Feldt e col. 1985, Mogensen e col. 1979, Viberti e col. 1978) e hipertensos (Pedersen e col. 1981) sempre utilizaram cargas fixas para diferentes indivíduos, pode ter acrescentado algum grau de erro nos resultados. A explicação para tal é decorrente de que alguns destes indivíduos ou pacientes podem ter sido exercitados em intensidades de esforço que determinaram diferentes respostas hemodinâmicas ou metabólicas de acordo com a capacidade física individual, quem sabe até acima do segundo limiar. Sabe-se, por exemplo, que quando pacientes com insuficiência cardíaca são

avaliados num teste progressivo, pontos de quebra de lactato são claramente identificados, e o paciente vai a exaustão em intensidades baixas de esforço e muitos não atingem concentrações de lactato de  $4 \text{ mmol.l}^{-1}$  (Weber e col. 1982). Em diabéticos, o exercício tem sido usado como uma forma de identificar nefropatia inicial através da indução de microalbuminúria. Mogensen e col. (1975, 1979, 1981, 1982) e Viberti e col. (1978) utilizaram cargas fixas de exercício e demonstraram maior excreção protéica na urina de diabéticos em relação aos normais. Johansson e col. (1987) já utilizaram intensidade de exercício baseada em percentagem da frequência cardíaca máxima e não encontraram diferenças entre diabéticos e o grupo controle.

## Correlação entre a albuminúria e as variáveis fisiológicas

Semelhante ao que Poortmans e col. (1988) já haviam relatado, encontramos uma forte correlação curvilínea entre concentração sanguínea lactato e albuminúria. Muito importante foi observação de que há correlação entre frequência cardíaca e albuminúria também curvilínea. O trabalho de Johanson e col. (1987) pode ser justificado pela relação que encontramos; exercitando-se diabéticos sem nefropatia evidente e normais numa frequência cardíaca que correspondia a um valor individualizado de esforço não foi possível identificar diferenças na excreção urinária protéica, especialmente se os indivíduos estudados foram exercitados numa frequência cardíaca abaixo do segundo limiar. Este dado merece estudo, já que em termos práticos e até de pesquisa, a frequência cardíaca é um dos índices de intensidade mais utilizados para avaliações e prescrição de exercícios. A determinação de frequência cardíaca tem um custo muito baixo quando comparado com a dosagem de lactato sanguíneo. A medida deste metabólito implica em coleta de sangue, laboratório equipado e reagentes de custo elevado. A frequência cardíaca, entretanto, pode ser medida pela simples palpação do pulso arterial ou através de registro eletrocardiográfico. As correlações encontradas entre as duas variáveis medidas e albuminúria podem ser explicadas pela homogeneidade da amostra utilizada. Não se deve, portanto, inferir qualquer relação de dependência entre estas variáveis. Infusões de lactato de até 15



mmol.l<sup>-1</sup> não foram capazes de alterar a excreção urinária de albumina em repouso (Cantone e Ceretelli 1960). Os achados permitem estabelecer uma relação com a intensidade de exercício e eventualmente com o componente anaeróbico do exercício. Seria adequado para um próximo estudo a utilização de indivíduos com níveis diferentes de condicionamento para o melhor entendimento desses achados.

## CAPITULO VI

## CONCLUSOES

1. O débito urinário de albumina induzido pelo exercício é um fenômeno relacionado com a intensidade do esforço, particularmente após o segundo limiar de lactato quando as alterações hemodinâmicas e metabólicas são mais intensas independentemente do valor absoluto da carga de trabalho ou concentração de lactato sanguíneo individuais.

2. A forte correlação encontrada entre o débito urinário de albumina e lactato sanguíneo e entre o débito urinário de albumina e frequência cardíaca sugere o uso destas variáveis, em especial a frequência cardíaca pelo seu baixo custo, como parâmetros referenciais de esforço submáximo para o estudo da excreção urinária de albumina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Aranda HB, Rios RB, Canto JMF, Uriarte AL. Proteinuria secundaria a hiperproteinuria inducida por transfusiones de plasma. Rev Med IMSS 1983;21:171-175

Astrand PO, Rodahl K. Textbook of Work Physiology. New York, McGraw-Hill, 1977

Bates DV. Commentary on cardiorespiratory determinants of cardiovascular fitness. Can Med Assoc J 1967;96:704-705

Blantz RC. Effect of mannitol on glomerular ultrafiltration in the hydropenic rat. J Clin Invest 1974;54:1135

Bohrer MP, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Mechanism of angiotensin II-induced proteinuria in the rat. Am J Physiol 1977;223:13-21

Bozovic L, Castenfors J, Piscator M. Effect of prolonged heavy exercise on urinary protein excretion and plasma renin activity. Acta Physiol 1967;70:146

Brenner BM, Humes HD. Mechanisms of glomerular ultrafiltration. N Engl J Med 1977;297:148-154

Brenner BM, Hostetter TH, Humes HD. Glomerular permselectivity: Barrier function based on discrimination of molecular size and charge. Am J Physiol 1978;234:455-460

Brenner BM, Meyer TM, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. N Engl J Med 1982;307:652-659

Brooks GA. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. Med Sci Sports Exercise 1985;17:22-31

Brooks GA, Donovan CM, White TP. Estimation of anaerobic energy production and efficiency in rats during exercise. J Appl Physiol 1984;56:520-525

Caiozzo VJ, Davis JA, Ellis JF, Azus JL, Vandagriff R, Prietto CA, McMaster WC. A comparison of gas exchange indices used to detect the anaerobic threshold. J Appl Physiol 1982;52:1184-1189

Cantone A, Cerretelli P. Effect of training on proteinuria following muscular exercise. Int Z Angew Physiol Arbeitsphysiol 1960;18:324-329

Castenfors J. Renal function during exercise. *Acta Physiol Scand* 1967;70:1-44 (Supl 293)

Chang RLS, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM. Permeability of the glomerular capillary wall. III. Restricted transport of polyanions. *Kidney Int* 1975;8:212-216

Christensen EI, Carone FA, Reenke HG. Effect of molecular charge on endocytic uptake of ferritin in renal proximal tubule cells. *Lab Invest* 1981;44:351-356

Christensen EI, Reenke HG, Carone FA. Renal tubular uptake of protein: effect of molecular charge. *Am J Physiol* 1983;244:436

Christiansen JS, Frandsen M, Parving H-H. The effect of intravenous insulin infusion on kidney function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1981;20:199-204

Clancy RL, Gonzalez NC, Fenton RA. Effect of beta-adrenoreceptor blockade on rat cardiac skeletal pH. *Am J Physiol* 1976;230:959-964

Conconi F, Ferrari M, Ziglio PG, Droghetti P, Codiga L. Determination of the anaerobic threshold by a non invasive field test for runners. *J Appl Physiol* 1982;52:869-873

- Coye RD, Rosandish RP. Proteinuria during the 24-hour period following exercise. *J Appl Physiol* 1960;15:592-594
- Davis JA, Frank MH, Whipp BJ, Wasserman K. Anaerobic threshold alterations caused by endurance training in middle-aged men. *J Appl Physiol* 1979;46:1039-1046
- Deen WM, Satvat B. Determinants of the glomerular filtration of proteins. *Am J Physiol* 1981;241:162-70
- Dworkin LD, Ichikawa I, Brenner BM. Hormonal modulation of glomerular function. *Am J Physiol* 1983;244:95-104
- Eizenbach GN, Van Liem JB, Baylan JW. Effect of angiotensin on filtration of protein in the rat kidney: a micropuncture study. *Kidney Int* 1975;8:80-87
- Elving LD, Bakkeren JAJM, Jansen MJH et alli. Screening for microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. Frozen storage of urine samples decreases their albumin content. *Clin Chem* 1989; 35:308-310
- Esmatjes E, Fernandez MR, Halperin I, Camps J, Goya J, Arroio V, Rivera F, Figuerola D. Renal hemodynamic abnormalities in patients with short term insulin-dependent diabetes mellitus: role of renal prostaglandins. *J Clin Endocrinology Metabolism* 1985;60:1231-1236

Fabiny DL, Ertingshausen G. Automated reaction-rate method for determination of serum creatinine with Centrifichem. Clin Chem 1971;17:696-700

Feldt-Rasmussen B, Baker L, Deckert T. Exercise as a provocative test in early renal disease in type I (insulin-dependent) diabetes: Albuminuric, systemic and renal haemodynamics responses. Diabetologia 1985;28:389-396

Gaesser GA, Poole DC, Garder BP. Dissociation between  $VO_2$ max and ventilatory threshold responses to endurance training. Eur J Appl Physiol 1985;53:242-247

Gardner KD. "Athletic Pseudonephritis". Alterations of urine sediment by athletic competition. JAMA 1956;161:1613-1617

Ghiggeri GM, Candiano G, Gerolamo D, Queirolo C. Electrical charge of serum and urinary albumin in normal and diabetic humans. Kidney Int 1985;28:168-177

Gilli P, De Paolli VE, Tataranni G, Farinelli A. Exercise induced Urinary Abnormalities in long distance runners. Int J Sports Med 1984;5:237-240

Gleim GW. Blood changes above and below the anaerobic threshold (letter). Am J Cardiol 1988;62:173-174

Gleim GW, Zabetakis PM, DePasquale EE, Michelis MF, Nicholas JA. Plasma osmolality, volume and renin activity at the "anaerobic threshold". J Appl Physiol 1984;56:57-63

Gollnick PD, Hermanssen L. Biochemical adaptation to exercise - anaerobic metabolism. In J. Wilmore (ed), Exercise and Sports Reviews. New York Academic Press 1973.

Gollnick PD, Bayly WM, Hodgson DR. Exercise intensity, training, diet and lactate concentration in muscle and blood. Med Sci Sports Med 1986;18:334-340

Graham TE. Oxygen delivery and blood and muscle lactate changes during muscular activity. Can J Sports Sci 1978;3:153-159

Graham TE. Lactate metabolism during submaximal and maximal exercise. Heart Failure 1988;4:77-92

Green HJ, Hughson RL, Orr GW, Ranney DA. Anaerobic threshold, blood lactate and muscle metabolism in progressive exercise. J Appl Physiol 1983;54:1032-1038

Grymby G. Renal clearances during prolonged supine exercise at different loads. J Appl Physiol 1965;20:1294-1298



- Harrison JF, Blayney JD, Hardwicke J, Rowe DS, Soothill JF. Proteinuria in multiple myeloma. Clin Sci 1966;31:95-99
- Hollman W. Historical remarks on the development of the aerobic-anaerobic threshold up to 1966. Int J Sports Med 1985;6:109-116
- Hommel E, Mathiesen E, Arnold-Larsen S, Edsberg B, Olsen UB, Parving H-H. Effects of indometacin on kidney function in type I (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy. Diabetologia 1987;30:78-81
- Hommel E, Mathiesen E, Bang-Olsen U, Sandahl-Christiansen J, Parving H-H. The effect of prostaglandin synthesis inhibition on kidney function in insulin-dependent diabetic patients with and without albuminuria. Diabetic Nephropathy 1986;5:36
- Houser MT, Jahn MF, Kobayashi A, Walburn J. Assesment of urinary protein excretion in the adolescent. Effect of body position and exercise. J Pediatr 1986;109:556-561
- Hughson RL, Green HJ. Blood acid-base and lactate relationships studied by ramp work tests. Med Sci Exerc 1982;14:297-302
- Huisman GH, Joles JA, Kraan WJ, Visschedijk AHJ, Velthuizen J, Charbon GJ. Renal hemodynamics and proteinuria in running and swimming beagle dogs. Eur J Appl Physiol 1982;49:231-242

Ichikawa I, Brenner BM. Role of local intrarenal vasoconstrictor-vasodilator interactions in mild partial ureteral obstruction. Am J Physiol 1979;236:131-135

Ivy JL, Whithers RT, Van Handel PJ, Elger DH, Costill DL. Muscle respiratory capacity and fiber type as determinants of the lactate threshold. J Appl Physiol 1980;48:523-527

Javitt NB, Miller AT. Mechanism of exercise proteinuria. J Appl Physiol 1952;4:834-839

Johanson B, Berg V, Bohein AB, et alli. Exercise-induced changes in renal function and their relation to plasma noradrenaline in insulin-dependent diabetic children and adolescents. Clin Sciences 1987;72:611-620

Joles JA, Nicaise E, Sanders M, Schot A. Effects of NaHCO<sub>3</sub>, alpha and beta-adrenergic blockade on albuminuria after swimming in splenectomized dogs. Int J Sports Med 1984;5:306-310

Kachadorian WA, Johnson RE, Buffington RE, Lawler L, Serbin JJ, Woodall T. The regularity of "athletic pseudonephritis" after heavy exercise. Med Sci Sports 1970;2:142-145

Kannel WB, Stanpfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria. The Framingham Study. Am Heart J 1984;108:1347-1352

- Kanwar YS, Farquhar MG. Anionic sites in the glomerular basement membrane. In vivo and vitro localization to the laminae rarae by cationic probes. *J Cell Biol* 1979;81:137
- Kasiske BL, Napier J. Glomerular sclerosis in patients with massive obesity. *Am J Nephrol* 1985;5:45-50
- Kaysen GA, Myers BD, Couser WG, Rabkin R, Felts JM. Mechanisms and consequences of proteinuria. *Lab Invest* 1986;54:479-498
- Kindermann W, Simon G, Keul J. The significance of the aerobic-anaerobic transition for the determination of work load intensities during endurance training. *Eur J Appl Physiol* 1979;42:25-34
- Klissouras V. Heretability of adaptive variation. *J Appl Physiol* 1971;31:338-344
- Knox FG, Wche JL, Ott CE, Diaz Buxo JA, Marchand GR. Regulation of glomerular filtration and proximal tubule reabsorption. *Circ Res* 1975;36:107
- Laurell CB. Quantitative estimation of proteins by eletrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Analitical Biochem* 1966;15:45-49

Lehmann M, Keul J, Huber G, Da Prada M. Plasma catecholamins in trained and untrained volunteers during graduated exercise. *Int J Sports Med* 1981;2:143-147

Lehninger AL. *Principios de Bioquímica*. São Paulo, Sarvier, 1989.

Londeree BR, Ames SA. Maximal steady state versus state of conditioning. *Eur J Appl Physiol* 1975;34:269-278

MacDougall JD. The anaerobic threshold: its significance for the endurance athlete. *Can J Appl Sports Sci*. 1977;2:137-140

Mader A, Liesen H, Heck H, Philippi R, Rost R, Schurch P, Hollmann W. Zur Berteilung der sportartspezifischen Ausdauerleistungsfähigkeit in labor. *Sportarzt und Sportmedizin* 1976;27:80-86,109-112

Masumara S, Kaway H, Hori S, Mizuta K. Note on some urinary components in exercise proteinuria. Part 1. Quantitative analyses of proteins substances, polypeptides and/or amino acids. *Biological analyses of urinary components. Mie Med J* 1970; 19:235-243

Masumara S, Mizuta K, Nakata K. Note on some urinary components in exercise proteinuria. Part 2. Quantitative analyses of urinary kinases and kinin-releasing enzymes. *Mie Med J* 1970;20:105-112

Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, Svendsen PAa, Deckert T. Incipient nephropathy in type I diabetes. Diabetologia 1984;26:406-410

Mckay E, Slater RJ. Studies of human proteinuria II. Some characteristics of the gamma globulins excreted in normal, exercise, postural and nephrotic proteinuria. J Clin Invest 1962;41:1638-1652

Mogensen CE. Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenile diabetes: normalization by insulin-treatment. Diabetologia 1975;11:221-224

Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. N Engl J Med 1984;310:356-360

Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney Int 1987;2:89-93

Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. N Eng J Med 1984;311:89-93

Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. Diabetes 1983;32:64-78

Mogensen CE, Vittinghus E. Urinary albumin excretion during exercise in juvenile diabetes. A provocation test for early abnormalities. Scand J Clin Lab Inv 1975;35:295-300

Mogensen CE, Vittinghus E, Solling K. Abnormal albumin excretion after two provocative tests in diabetes: physical exercise and lysine injection. Kidney Int 1979;16:385-393

Mohos SC, Skoza L. Histochemical demonstration and localization of sialoproteins in the glomerulus. Exp Mol Pathol 1970;12:316-319

O'Connor WJ, Summerhill RA. The effect of a meal of meat on glomerular filtration rate in dogs at normal urine flows. J Physiol 1976; 256:81

Parving H-H, Mogensen CE, Jensen HAE, Evrin P-E. Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. Lancet 1974;15:1190-1192

Parving H-H, Oxenboll B, Svendsen P, et alli. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal study of urinary albumin excretion. Acta Endocrinol 1982;199:550-555

Pedersen EB, Mogensen CE. Effect on antihypertensive treatment on urinary excretion glomerular filtration rate, and renal plasma flow in patients with essential hypertension. Scand J Clin Lab Invest 1976;36:231-237

Pedersen EB, Mogensen CE, Larsen JS. Effects of exercise on urinary excretion of albumin and beta<sub>2</sub>-microglobulin in young patients with mild treatment and during long-term propranolol treatment. Scand J Clin Lab Invest 1981;41:493-498

Pedersen EB, Mogensen CE, Larsen JS. Urinary excretion of albumin, beta<sub>2</sub>-microglobulin and light chains in pre-eclampsia, essential hypertension in pregnancy and normotensive pregnant and normotensive pregnant and non-pregnant control subjects. Scand J Clin Lab Invest 1981;41:777-784

Perlman LV, Cunningham D, Montoye H, Chiang B. Exercise proteinuria. Med Sci Sports 1970;2:20-23

Poortmans JR. Serum protein determination during short exhaustive physical activity. J Appl Physiol 1971;30:190-192

Poortmans JR. Exercise and renal function. Exerc Sports Sci Rev 1977;5:255-294

Poortmans JR. Exercise and renal function. Sports Medicine 1984;1:125-153

Poortmans JR. Postexercise Proteinuria in humans. JAMA 1985;253:236-240

Poortmans JR, Brauman H, Staroukine M, Verniory A, Decaestecker C, LeClercq R. Indirect evidence of glomerular/tubular mixed type postexercise proteinuria in healthy humans. Am J Physiol 1988;254:277-283

Poortmans JR, Dewanker A, Dorchy H. Urinary excretion of total protein, albumin and beta<sub>2</sub>-microglobulin during exercise in adolescent diabetics. Biomedicine(Express) 1976;25:273-274.

Poortmans JR, Engels MF, Labilloy D, Jourdain M. The influence of the type of activitie upon postexercise proteinuria in man. Med Sci Sports Exerc 1982;14:118

Poortmans JR, Jeanloz RW. Quantitative immunological determination of twelve plasma proteins excreted in human urine collected before and after exercise. J Clin Invest 1968;47:386-396

Poortmans JR, Labilloy D. The influence of work intensity on postexercise proteinuria. Eur J Appl Physiol 1988;57:260-263

Poortmans JR, Van Kerchove E. La proteinurie d'effort. Clin Chim Acta 1962;7:229-242



Poortmans JR, Wolfs JC, Raemper L, Niset G, Sellier M. Renal protein excretion after exercise in man. *Med Sci Sports Exerc* 1983; 15:157

Purkerson ML, Hoffsten PE, Klahr S. Pathogens of the glomerulopathy associated with renal infarction in rats. *Kidney Int* 1976;9:407-417

Reenke HG, Patel Y, Venkatachalam MA. Glomerular filtration of proteins. Clearance of anionic, neutral and cationic horseradish peroxidase in the rat. *Kidney Int* 1978;13:278

Reenke HG, Venkatachalam MA. Glomerular permeability: In vivo tracer studies with polyanionic and polycationic ferritins. *Kidney Int* 1977;11:44-48

Reybrough T, Chesquiere J, Cattaert A, Fagart R, Amery A. Ventilatory thresholds during short and long-term exercise. *J Appl Physiol* 1983;55:1694-1700

Ribeiro JP, De Rose EH. Biópsia muscular e exercício: uma revisão de conceitos e metodologia. *Revista AMRIGS* 1977;21:120-125

Ribeiro JP, Fielding RA, Highes V, Black A, Bochese MA, Knuttgen HG. Heart break point may coincide with the anaerobic and not the anaerobic threshold. *Int J Sports Med* 1985;6:220-224

Ribeiro JP, Hughes V, Fielding RA, Holden W, Evans W, Knuttgen HG. Metabolic and ventilatory responses to steady state exercise to lactate thresholds. *Eur J Appl Physiol* 1986;55:215-221

Ribeiro JP, Yang J, Adams RP, Kuka B, Knuttgen HG. Effect of different incremental exercise protocols in the determination of lactate and ventilatory thresholds. *Braz J Med Biol Res* 1986;19:109-117

Rowe DJE, Bagga H, Betts PB. Normal variations in rate of albumin excretion and albumin to creatinine ratios in overnight and daytime urine collections in non-diabetic children. *Br Med Journal* 1985;291:693-694

Sanders M, Rasmussen S, Coper D, Bloor C. Renal and intrarenal blood flow distribution in swine during severe exercise. *J Appl Physiol* 1976;40:932-936

Sahlin K. NADH in human skeletal muscle during short-term intensive exercise. *Pflugers Arch* 1985;403:193-196

Saltin B, Gollnick PD. Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. In Peachy LD, Adrian R, Guiger SR (eds). *Handbook of Physiology-Skeletal muscle*. Baltimore, Williams and Wilkins 1983, 555-631

Schmid H, Bertolucci MC. Microalbuminuria em pacientes com diabetes mëlito: como valorizar. Revista da AMRIGS 1989;33[no prelo]

Schmid H, Bertolucci MC, Coimbra T. Determinação pela excreção urinária de albumina em pacientes diabéticos pelo método do eletroimunoensaio. Arquivos Bras Endocr Metab 1989;33:73-75

Schlant RC, Sonnenblick EH. Normal Physiology of the Cardiovascular System. In: Hurst JW (ed). The Heart (6<sup>th</sup> edition). New York: McGraw-Hill Book Company, 1986:37-72

Schnabel A, Kindermann W, Schmit WM, Biro G, Stegmann H. Hormonal and metabolic consequences of prolonged running at the anaerobic individual threshold. Int J Sports Med 1982;3:163-168

Shephard R. Physiology and biochemistry of exercise. New York. Praeger 1982

Shimamura T. Relationship of dietary intake to the development of glomeruloesclerosis in obese Zucker rats. Exp mol Pathol 1982; 36:423-34

Siltanen PK, Kekki MB. Observations on the urinary excretion of amino-nitrogen at rest and during exercise as compared with the excretion of some main urinary constituents. Revue Internationale du Service de Santé des Armées 1959;35:209-213

Simon J, Young JL, Blood DK, Segal JR, Case RB, et al. Plasma lactate and ventilation thresholds in trained and untrained cyclists. J Appl Physiol 1986;60:777-781

Simon J, Young JL, Guttin B, Blood DK, Case RB. lactate accumulation relative to the anaerobic and the respiratory compensation thresholds. J Appl Physiol 1983;54:13-17

Skinner JS, McLellan W. The transition from aerobic to anaerobic exercise. Res Qt Am Alliance Health Phys Educ Recreat 1980;49:351-362

Skorecki KL, Nadler SP, Badr KF, Brenner BM. Renal and Systemic manifestations of glomerular disease. In: Brenner BM, Rector Jr FC (ed). The Kidney (3rd edition). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1986:891-928

Soares VA, Franco RJS, Almeida DB. Proteinuria de origem glomerular. J Bras Nefrol 1983;5:94-98

Solling K, Christensen CK, Solling J, Christiansen JS, Mogensen CE. Effect on renal haemodynamics glomerular filtration rate and albumin excretion of high oral protein load. Scand J Clin Lab Invest 1986;46:351-357

Spence DW. Blood changes above and below the anaerobic threshold (letter). Am J Cardiol 1988;62:174-175

Spence DW, Peterson LH, Friedwald VE. Relation of blood pressure during exercise to anaerobic metabolism. Am J Cardiol 1982;59:1342-1344

Stanley WC, Gertz EW, Wisneski JA, Morris DL, Neese RA, Brooks GA. Systemic lactate kinetics during graded exercise in man. Am J Physiol 1985;249:595-602

Stainby WN, Summers C, Eitzman PD. Effects of catecholamins on lactic acid output during progressive working contraction. J Appl Physiol 1985;59:1809-1814

Stegmann H, Kindermann W. Comparison of prolonged exercise test at the individual anaerobic threshold and the fixed anaerobic threshold of 4 mmol.l<sup>-1</sup> lactate. Int J Sports Med 1982;3:105-110

Tesch P, Sharp DS, Daniels WL. Influence of fiber type composition and capillary density on onset of blood lactate accumulation. Int J Sports Med 1981;2:252-255

Torfvitt O, Castenfors J, Bergtsson U, Agardh CD. Exercise stimulation in insulin-dependent diabetes, normal increases in albuminuria with abnormal blood pressure response. Scand J Clin Lab Invest 1987;47:253-259

Trinder P. Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. J Clin Pathology 1969;22:158-61

Viberti GC, Jarret RJ, Mahmut U, Hill RD, Argyropoulos A, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin dependent diabetes melitus. Lancet 1982;1:1430-1432

Viberti GC, Jarret RJ, McCartney M, Keen H. Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects. Diabetologia 1978;14:293-300

Viberti GC, Keen H. Microalbuminuria and Diabetes. Lancet 1983;1:352-355

Viberti GC, Keen H. The patterns of proteinuria in diabetes mellitus. Relevance to pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. Diabetes 1984;33:686-692

Viberti GC, McKintosh D, Bilous RW, Pickup JC, Keen H. Proteinuria in diabetes mellitus: role of spontaneous and experimental variation of glicemia. Kid Int 1982;21:714-720

Viberti GC, Mogensen CE, Vittinghus E, Keen H, Jacobsen FK, Jarret RJ, Christensen CK. Urinary excretion of albumin in normal man: the effect of water load. Scand J Clin Lab Invest

1982;42:147-151

Viberti GC, Pickup JC, Jarret RJ, Keen H. Effect of control of blood glucose on urinary excretion of albumin and beta<sub>2</sub>-microglobulin in insulin-dependent diabetes. N Engl J Med 1979;300:638-641

Viberti GC, Wiseman MJ. Early markers of diabetic nephropathy: a road to prevention. In: Symposium on diabetic nephropathy: concepts of pathogenesis and treatment. Proceedings of the IX International Congress of Nephrology Los Angeles, New York, Roscoe R. Robinson Springer-Verlag 1984;2:1095-1102

Viberti GC, Wiseman MJ, Redmond S. Microalbuminuria: it's history and potential for prevention of clinical nephropathy in diabetic mellitus. Diabetic Nephropathy 1984;3:79-82

Vittinghus E, Mogensen CE. Albumin excretion and renal haemodynamic response to physical exercise in normal and diabetic men. Scand J Clin Lab Invest 1981;441:627-632

Wade CE, Claybaugh JR. Plasma renin activity, vasopressin concentration and urinary excretory responses to exercise in man. J Appl Physiol 1981;49:930-936

Wade CE, Dressendorfer RH, O'Brien JC, Claybaugh JR. Overnight basal urinary findings during a 500 km race over 20 days. J

Sports Med 1982;22:371-376

Walsh ML, Banister EW. Possible mechanisms of the anaerobic threshold. Sports Med 1988;5:269-302

Wasserman k. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. Am Rev Respir Dis 1984b;129:35-40

Wasserman K. Determinants and detection of anaerobic threshold and consequence of exercise above it. Circulation 1987;76(supl VI):29-39

Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ. Mechanisms and patterns of blood lactate increase during exercise in man. Med Sci Sports Exercise 1986;18:344-352

Wasserman K, Van Kessel AL, Burton GG. Interaction of physiological mechanisms during exercise. J Appl Physiol 1967;22:71-85

Wasserman K, Whipp BJ, Casaburi R, Beaver WL, Brown HV. CO<sub>2</sub> flow to the lungs and ventilatory control. In Dempsey JA, Reed CE (ed): Muscular Exercise and Lung. Madison, University of Wisconsin Press 1977;103-135



Wasserman K, Whipp BJ, Davis JA. Respiratory physiology of exercise: metabolism, gas exchange, and ventilatory control. *Int Rev Physiol, Resp Physiol III* 1981;23:149-211

Wasserman K, Whipp SNK, Beaver WL. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973;35:236-243

Weber KT, Kinasewitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1982;65:1213-1223

Wesson DE. Massive obesity and nephrotic proteinuria with a normal renal biopsy. *Nephron* 1985;40:235-237

Wiseman MJ, Saunders AJ, Keen H, Viberti GC. Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1985;312:617-621

Whipp BJ, Ward SA. Ventilatory control dynamics during muscular exercise in man. *Int J Sports Med* 1980;1:146-159

Whipp BJ, Wasserman K. Effect of body temperature on the ventilation response to exercise. *Resp Physiol* 1970;8:354-360

WHO (World Health Organization). Arterial hypertension. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series n 628 1978

Yeh MP, Gardner RM, Adamns TD, Yonowitz FG, Crapo RO. "Anaerobic threshold": problems of determination and validation. J Appl Physiol 1983;55:1178-1186

Zambraski EJ, Bober MC, Goldstein JE, Lakas CS, Shepard MD. Changes in renal cortical sialic acids and colloidal iron staining associated with exercise. Med Sci Sports Exerc 1981;13:229-232

Zambraski EJ, Dodelson R, Guidotti SM, Harnett CA. Renal prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub>alpha synthesis during exercise: effects of indomethacin and sulindac. Med Sci Sports Exerc 1988;18:678-684

**ANEXO**

Termo de Consentimento de Participação em Protocolo de Pesquisa

Título: Efeito do Exercício Físico sobre as taxas de Microalbuminúria de indivíduos normais.

Pesquisadores responsáveis: Gilberto Friedman  
Marcelo Bertolucci  
Helena Schmid  
Jorge Pinto Ribeiro

Data: \_\_/\_\_/\_\_

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que objetiva estudar o aparecimento de proteína na urina (microalbuminúria) durante o exercício físico. Para tanto, você realizará 5 testes de esforço em bicicleta ergométrica. No primeiro, você realizará um teste de esforço máximo em que mediremos o volume expirado minuto a minuto. Nos outros testes você exercitará durante vinte minutos realizando esforços baseados no seu primeiro teste. Durante estes coletaremos amostras de sangue do lóbulo da orelha para determinar as concentrações de ácido láctico que você produz durante o exercício. Também serão coletadas amostras de urina prévia e posteriormente ao exercício físico para exame laboratorial.

Antes do início dos testes, você será avaliado clinicamente e através de eletrocardiograma de repouso. Se for encontrada alguma anormalidade clínica você não participará dos experimentos.

Nas 24h que antecedem aos testes, você não deverá ingerir bebidas que contenham cafeína (café, chá ou refrigerantes como Coca-Cola). Os investigadores estarão a disposição para qualquer dúvida que possa surgir através do telefone: 31 66 99 ramal: 2342 ou 2246

Possíveis riscos:

Risco da realização do teste de esforço: o risco da realização de um teste de esforço em um indivíduo sadio é praticamente nulo, quando realizado nas condições de segurança de nosso protocolo. Na realidade, muitas pessoas saudias fazem teste de esforço pelo valor que ele tem na determinação de fatores de risco para doenças do coração.

Coleta de material para exames laboratoriais: poderá haver peque

no desconforto da punção da veia para coleta de sangue e a formação de pequeno hematoma na área. Além disso, antecipa-se, também, o desconforto da coleta de gotas de sangue do lóbulo da orelha para dosagem do ácido láctico.

Benefícios esperados:

O único benefício que você terá na participação neste protocolo será o conhecimento de sua capacidade funcional e avaliação laboratorial do sangue e urina. As informações obtidas neste estudo serão de interesse puramente científico e você poderá se retirar-se do estudo a qualquer momento que julgue adequado, sem qualquer prejuízo ao seu relacionamento com os membros da equipe de investigação. É importante realçar que você poderá obter as informações sobre sua capacidade funcional e exames laboratoriais sem participar dos experimentos. Você tampouco receberá qualquer soma em dinheiro para participar no projeto e sua atuação será voluntária.

As informações obtidas neste trabalho serão confidenciais, ficando sua identidade protegida quando da divulgação dos resultados do grupo.

Expliquei a \_\_\_\_\_ a natureza, os propósitos e riscos dos procedimentos envolvidos na participação deste projeto de pesquisa. Respondi a todas as dúvidas do voluntário e entendo que o voluntário está livre para RECUSAR sua participação em qualquer momento.

---

Investigador