Tania de Carvalho Spada

Exercício resistido intervalado de alta intensidade (HIIRT) causa danos musculares e renais em indivíduos saudáveis

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Emmanuel de Almeida
Burdmann

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Spada, Tania de Carvalho
Exercício resistido intervalado de alta
intensidade (HIIRT) causa danos musculares e renais
em indivíduos saudáveis / Tania de Carvalho Spada. --
São Paulo, 2017.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.
Orientador: Emmanuel de Almeida Burdmann.

Descritores: 1.Lesão renal aguda 2.Treinamento
intervalado de alta intensidade 3.Exercício
4.Fatores de risco 5.Biomarcadores 6.Rabdomiólise

USP/FM/DBD-473/17

Dedicatória

Carinhosamente a minha família, em especial aos meus pais Silvio e Maria Izaura, minhas fontes de amor e cuidados. Aos queridos tios Maria Lucia e Paulo de Tarso e aos amigos Sônia e Paulo por todo cuidado e suporte dado nessa minha caminhada.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Emmanuel de Almeida Burdmann, pela dedicação, incentivo e por todo conhecimento passado, fundamentais na elaboração desse trabalho e na minha formação.

A Universidade de Guarulhos pela estrutura oferecida para a coleta de dados, em especial a Fernanda Pires, por abrir as portas para a realização desse estudo.

Aos alunos do curso de Educação Física que prontamente se voluntariaram em participar desse estudo com grande entusiasmo.

Aos amigos Messias Rodrigues, Lucila Francisco e Bruno Allan que se empenharam e colaboraram na captação dos voluntários e na coleta de dados.

A Lia Marçal pela orientação durante a coleta de dados e auxílio prestado durante as dosagens.

Ao Danilo, meu companheiro de vida, pela paciência e pelo auxílio prestado durante a tabulação dos dados.

E finalmente a todos os profissionais envolvidos, que prestaram seus serviços com grande competência, fundamentais na concretização desse trabalho.

"É graça divina começar bem. Graça maior é persistir na caminhada certa. Mas a graça das graças é não desistir nunca"

Dom Hélder Câmara

Normalização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	10
3 MÉTODOS.....	12
3.1 Comitê de ética e consentimento informado.....	13
3.2 Amostra.....	13
3.3 Protocolo de exercício.....	14
3.4 Escalas de Borg.....	14
3.5 Coleta de dados.....	15
3.5.1 Primeira visita.....	15
3.5.2 Segunda visita.....	15
3.5.3 Terceira visita.....	16
3.5.4 Coleta de sangue e urina.....	17
3.6 Dosagens laboratoriais.....	17
3.6.1 Dosagens bioquímicas.....	17
3.6.2 Dosagens dos biomarcadores de lesão renal.....	18
3.7 Análise estatística.....	19

4 RESULTADOS	21
4.1 Escalas de Borg.....	24
4.2 Marcadores de lesão muscular.....	25
4.3 Marcadores séricos de lesão renal.....	25
4.4 Biomarcadores urinários de lesão renal.....	26
5 DISCUSSÃO	28
6 CONCLUSÃO	37
7 ANEXOS	39
8 REFERÊNCIAS	49

Lista de abreviaturas e Siglas

AKIN	Acute kidney injury network
β2M	Beta 2 microglobulina
CPK	Creatinofosfoquinase
Cr	Creatinina
CrS	Creatinina sérica
CrU	Creatinina urinária
DLC	Divisão de Laboratório Central
DRC	Doença renal crônica
EPOC	Excess post-exercise consumption
EUA	Estados Unidos da América
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIIT	High intensity interval training
HIIRT	High intensity interval resistance training
IMC	Índice de massa corporal
KDIGO	Kidney disease global outcomes
NGAL	Lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos
NGALS	Lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos sérico
NGALU	Lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos urinário
IRA	Injúria renal aguda
IL-18	Interleucina 18
RIFLE	Risk, injury, loss and end stage renal disease
RPE	Rating of perceived exertion scale

μalbumina Microalbuminúria

TFF3 Trefoil factor-3

Lista de figuras

Figura1. Participação dos voluntários no estudo	22
Figura 2. Percepção subjetiva de dor em três tempos distintos	24
Figura 3. Elevação dos marcadores de lesão muscular.....	25

Lista de tabelas

Tabela 1 Características físicas dos participantes	23
Tabela 2 Níveis dos biomarcadores de lesão muscular e renal.....	28

Resumo

Spada TC. *Exercício resistido intervalado de alta intensidade (HIIRT) causa danos musculares e renais em indivíduos saudáveis* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

O treinamento resistido intervalado de alta intensidade (high intensity interval resistance training - HIIRT) tem se tornado cada vez mais popular nos últimos anos pois promove resultados positivos com curtas sessões de treinamento. No entanto, sua alta intensidade pode causar efeitos adversos. O objetivo deste estudo foi avaliar se uma sessão de HIIRT causa dano muscular agudo e alterações nos biomarcadores de lesão renal. Cinquenta e oito voluntários saudáveis, divididos igualmente entre homens e mulheres com 24 anos de idade (mediana), participaram deste estudo. Nenhum deles usou suplementos dietéticos ou medicamentos. Eles foram submetidos a cinco minutos de aquecimento seguido de quatro minutos de HIIRT. Uma escala numérica de Borg para dor (CR10P), amostras de sangue e urina foram coletadas antes (basal), 2 e 24h após a sessão HIIRT. As amostras de sangue foram analisadas e dosado creatinina sérica (CrS), lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos (NGALS), creatinofosfoquinase (CPK) e mioglobina (Mio). As amostras urinárias foram analisadas e dosados creatinina (CrU), lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos (NGALU), interleucina 18 (IL-18), calbindina, microalbuminúria (ualbumina), trefoil factor-3 (TFF3) e β -2 microglobulina (β 2M). O CR10 e CPK tiveram um aumento significativo e crescente após 2 e 24h. Mio aumentou significativamente em 2h e continuou elevada após 24h. CrS aumentou significativamente após 24h e em três homens, o aumento atingiu os critérios para o diagnóstico de injúria renal aguda (IRA). Todos os biomarcadores urinários aumentaram significativamente 2 horas após o exercício e retornaram aos valores basais 24h após HIIRT. Concluindo, uma única sessão de HIIRT em indivíduos jovens e saudáveis causou elevações precoces e significativas em CPK, mioglobina, CrS, microalbuminúria e biomarcadores urinários, indicando lesão tubular renal, sugerindo a ocorrência de rabdomiólise e danos funcionais e estruturais aos rins.

Descritores: lesão renal aguda; treinamento intervalado de alta intensidade; exercício; fatores de risco; biomarcadores; rabdomiólise.

Abstract

Spada TC. *High intensity interval resistance training causes acute muscle and renal damage in healthy individuals* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo” 2017.

High intensity interval resistance training (HIIRT) emerged as one of the fastest growing exercise programs in recent years because provides positive results with short training sessions. However, its high intensity might cause adverse effects. The aim of this study was to evaluate if a session of HIIRT causes acute muscle damage and changes in kidney injury biomarkers. Fifty-eight healthy volunteers, divided equally among men and women (median age 24 years), participated in this study. None of them used dietary supplements or medications. They were submitted to five minutes of warm-up followed by four minutes of HIIRT. A Borg CR10 Scale for pain (CR10P), and blood and urinary samples were collected before (baseline), 2 and 24h after HIIRT session. Blood samples were analyzed for serum creatinine (SCr), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (SNGAL), creatine kinase (CK) and myoglobin (Myo). Urinary samples were assessed for creatinine (UCr), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (UNGAL), interleukin 18 (IL-18), calbindin, microalbuminuria (μ albumin), trefoil factor-3 (TFF3) and β -2 microglobulin (β 2M). CR10 had a significantly and crescent increase on 2 and 24h. CK increased significantly on 2h and further in 24h. Myo increased significantly on 2h and stayed elevated at 24h. SCr increased significantly on 24h and in three men the increase met criteria for acute kidney injury diagnosis. All the other serum and urinary kidney injury biomarkers increased significantly at 2 hours and returned to basal values at 24h after HIIRT. In conclusion, a single session of HIIRT in young, healthy individuals caused early and significant elevations in CK, myoglobin, SCr, microalbuminuria and urinary biomarkers indicative of kidney tubular injury, suggesting the occurrence of rhabdomyolysis and functional and structural kidney damage.

Descriptors: acute kidney injury; high-intensity interval training; exercise; risk factors; biomarkers; rhabdomyolysis.

1 Introdução

1 Introdução

A importância da prática de exercícios físicos para a manutenção da saúde, prevenção e controle de doenças crônicas tem assumido grande relevância nos últimos anos. Os exercícios físicos estão cada vez mais presentes na vida das pessoas que buscam melhorias na estética, saúde e qualidade de vida.

Exercício físico é toda a atividade motora planejada com o objetivo de melhorar o desempenho em tarefas físicas específicas por meio de adaptações estruturais e funcionais do organismo¹. Para que essas adaptações ocorram é necessário planejar o programa de exercícios com frequência, duração e intensidade ideais e intervalo de descanso adequado respeitando o nível de condicionamento do aluno².

Dentre os benefícios de praticar exercícios estão a melhora da saúde física e mental, redução do risco de doença coronariana, redução da ansiedade, redução da depressão³, prevenção e tratamento da hipertensão arterial e diabetes, tratamento da dislipidemia e obesidade⁴, além das melhorias na aptidão física.

Para promoção da saúde e melhora da qualidade de vida a Organização Mundial da Saúde recomenda que adultos acumulem por semana 150 minutos de atividade física moderada ou 75 minutos de atividade física intensa⁵. Para o condicionamento físico geral e melhora da qualidade de vida, recomenda-se a combinação de diferentes métodos de treinamento que contemplem exercícios aeróbicos, ou seja, exercícios cíclicos que utilizam o oxigênio no metabolismo corporal e nos processos de geração de energia^{1,2}; e anaeróbicos, isto é, aqueles que utilizam energia com oferta insuficiente de

oxigênio¹, como, por exemplo, exercícios resistidos. O exercício resistido ou exercício de força é um tipo de exercício anaeróbico que se caracteriza por contrações voluntárias da musculatura esquelética de um determinado segmento corporal contra alguma resistência externa, ou seja, contra uma força que se opõe ao movimento. Essa oposição pode ser oferecida pelo próprio corpo, por pesos livres ou por equipamentos, como aparelhos de musculação, pesos e elásticos⁶. O seu objetivo é desenvolver força e hipertrofia, além de promover o aumento da densidade mineral óssea reduzindo a prevalência de osteoporose⁶, melhorar o controle da glicemia e consequentemente da diabetes, melhorar o funcionamento do músculo cardíaco, reduzir dores causadas pela artrite e ajudar na manutenção do peso⁷.

Porém, apesar de crescente evidência na importância da prática de exercícios, muitas pessoas continuam inativas e alegam falta de tempo para adotar um programa de exercícios^{8,9}. Em função disso, o treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) vem se tornando cada vez mais popular, e está entre as modalidades de treinamento mais praticadas no mundo, por trazer benefícios semelhantes aos exercícios moderados de longa duração, mas em sessões com duração de poucos minutos¹⁰. O HIIT é composto por exercícios cíclicos de alta intensidade, intercalado com intervalos de descanso (pausa passiva) ou com exercícios de baixa intensidade (pausa ativa)^{3,10,11,12}. A grande procura por esse modelo de exercício pode ser justificada pelos resultados positivos em estética através da redução de gordura corporal, pela curta duração de sua sessão de treino e pela procura por um modelo de exercício mais dinâmico e menos monótono, diferentemente das sessões de exercícios aeróbicos contínuos, que mantêm intensidade mais baixa e constante durante período mais prolongado de tempo. De fato, em estudo realizado com homens ativos, a prática dos exercícios intervalados de alta intensidade

foi considerada mais estimulante do que praticar exercícios contínuos com intensidade moderada¹³.

Os exercícios executados no HIIT são cíclicos, como corrida, bicicleta, polichinelos, sequência de saltos, sempre realizados com esforço máximo ou submáximos¹¹. A sessão pode ser prescrita seguindo diversos modelos, sendo o mais popular o método TABATA (1996), de altíssima intensidade com duração de aproximadamente 4 minutos, suficiente para melhorar a capacidade aeróbica e anaeróbica¹⁴.

O HIIT foi desenvolvido com exercícios cíclicos como uma alternativa aos métodos de treinamento aeróbicos convencionais, mas não garante os mesmos resultados de remodelagem muscular quando comparado a um treino com exercícios resistidos¹¹. Como uma alternativa ao HIIT surgiu o treinamento resistido intervalado de alta intensidade (HIIRT), que segue a mesma metodologia do HIIT, porém é realizado com exercícios resistidos. O HIIRT apresenta características semelhantes ao HIIT, isto é eficiência com pouco uso de tempo, beneficiando a aderência ao programa com a vantagem adicional de agir também na massa muscular, por ser composto por exercícios resistidos, calistênicos e pliométricos.

Tanto o HIIT quanto o HIIRT podem ser compostos por diferentes combinações de tempo de esforço intenso com intervalos de recuperação. Para a elaboração de sessões de HIIRT, métodos de HIIT como o TABATA, desenvolvido para uso em cicloergômetro, tem sido alternativamente executado nas academias e ginásios com diferentes exercícios resistidos, em máquinas de musculação ou com peso do próprio corpo (flexões de braço e agachamentos).

O HIIRT tem se tornado cada vez mais comum nos ginásios e academias, por ser um programa de treino que combina exercícios resistidos e aeróbios em uma mesma sessão, sem interferir nos efeitos do trabalho de resistência, beneficiando assim a aderência ao programa pela otimização do tempo^{15,16}. Quando comparado ao treino resistido convencional o HIIRT demonstrou excesso de consumo de oxigênio pós-exercício (EPOC) significativamente maior, proporcionando maior elevação do metabolismo basal, além de melhorar a força e a massa muscular¹². No entanto, estudos mostraram que a alta intensidade com pouco intervalo de descanso, que é característica do HIIRT, pode aumentar os riscos de execução do movimento com técnica imprecisa, aumentando o risco de lesão além de ser potencial gatilho para rabdomiólise^{15,17}.

Independentemente do método de treino adotado, não restam dúvidas da importância de se adotar um programa de exercícios para a qualidade de vida. Por outro lado, essa prática deve ser de intensidade adequada para que ocorram os benefícios que o exercício físico pode proporcionar e não aconteçam danos à saúde. Enquanto exercícios físicos de intensidade adequada proporcionam grandes benefícios a quem os pratica, exercícios extenuantes, principalmente realizados em condições inadequadas, podem eventualmente causar efeitos deletérios ao organismo¹⁸. A prática de exercícios intensos sem orientação profissional ou mal orientados, muitas vezes prescritos por leigos em redes sociais, pode ultrapassar a intensidade adequada, estimulando a pessoa a treinar além de seu limite, aumentando o risco de lesões e complicações graves.

Atualmente há uma tendência mundial em se praticar exercícios físicos de alta intensidade, à procura de melhores resultados, porém a diferença entre a ótima intensidade e uma intensidade superior ao ideal é muito tênue. O exercício realizado em alta intensidade, embora proporcione a melhora do condicionamento, ganho de massa

muscular e perda de gordura, pode causar efeitos adversos na termorregulação, produção de radicais livres nos rins, fígado e trato intestinal, estresse oxidativo, resposta inflamatória, injúria muscular e aumento da formação de ácido úrico, que são fatores potencialmente associados ao desenvolvimento de injúria renal aguda (IRA)^{19,20,21,22,23,24}.

Exercício extenuante também pode causar isquemia renal. Durante o exercício vigoroso aumenta a demanda muscular de sangue²⁵, e substâncias vasoconstrictoras como vasopressina, catecolaminas e angiotensina são liberadas, causando diminuição do fluxo sanguíneo renal, particularmente na região justamedular, que é a área renal mais sensível à hipóxia^{26,27}. O exercício provoca aumento da reabsorção tubular proximal de sódio, elevando o gasto energético das células tubulares proximais, criando assim ambiente de vulnerabilidade renal à IRA.

A IRA é um importante problema de saúde pública, com alta incidência em todo mundo e está associada a mortalidade elevada e desenvolvimento de doença renal crônica²⁸. O exercício físico regular e adequado provoca efeitos benéficos ao sistema renal, mas quando realizado de maneira intensa e prolongada e/ou associado a fatores de risco como calor intenso e desidratação, pode causar IRA²⁹. De fato, casos de IRA têm sido descritos após corridas de longa distância, provas de triatlo, sessões de “spinning”, e exercícios resistidos de diferentes tipos^{21,24,25,30,31,32,33,34,35,36,37}.

A IRA após exercício pode ocorrer por diferentes mecanismos associados ou não a fatores de risco que podem deixar o praticante de exercício mais vulnerável à lesão renal. Pode-se classificar a IRA induzida por exercício em dois tipos: com e sem mioglobínúria²⁰. Exercícios extenuantes podem danificar as células musculares levando à rabdomiólise, que se caracteriza pelo rompimento das fibras musculares, com

liberação de material tóxico na circulação sistêmica^{33,38}. A rabdomiólise pode ocorrer em pessoas saudáveis que praticam exercícios extenuantes como maratonas, treino militar, HIIRT e programas como o CrossFitTM 39,40,41,42. A complicação mais grave da rabdomiólise é IRA. O número de casos de rabdomiólise por exercício é crescente, coincidindo com a propagação da cultura do treino de alta intensidade^{17,43}. Fatores de risco para a ocorrência de rabdomiólise incluem o nível de experiência dos participantes em exercícios, nível de aptidão física, duração e intensidade do exercício⁴⁴. Rabdomiólise pode ocorrer em indivíduos sem condicionamento físico prévio ou por falta de adaptação a nova intensidade de treino¹⁷, quando realizado em condições de extremo calor, grande altitude ou em casos de anemia falciforme⁴⁵.

Há outros possíveis mecanismos de IRA após exercício dissociados de rabdomiólise, com mínimas elevações de mioglobina e CPK, como “*patchy renal vasoconstriction*”, que é uma síndrome caracterizada por dor lombar súbita após exercícios anaeróbicos⁴⁶. Estudos de caso relataram a ocorrência de “*patchy renal vasoconstriction*” com dano temporário da função renal após exercício anaeróbico⁴⁷, e IRA após realização de corrida de curta distância e exercícios resistidos com níveis normais de CPK e mioglobina^{48,49}. Casos de IRA após exercícios anaeróbicos (corrida de curta distância e exercício resistido) foram associados a vasoconstrição e isquemia renal em pacientes com hipouricemia⁵⁰. O estresse oxidativo e inflamação também são possíveis mecanismos para IRA após o exercício. O exercício aumenta o consumo de oxigênio, aumentando consequentemente a produção de espécies reativas de oxigênio, os radicais livres⁵¹. Quando essa produção excede a capacidade fisiológica de homeostase ocorre o estresse oxidativo⁵², que causa danos aos tecidos e células, e induz resposta inflamatória, com aumento de leucócitos e citocinas circulantes⁵¹. Estudos com indivíduos submetidos a exercícios extenuantes, tais como maratona e triatlo,

observaram aumento de diversos marcadores inflamatórios ao final da prova^{23,53,54}, e há relatos da associação do aumento dos marcadores de inflamação ao aumento de CrS e lesão tubular renal^{19,23,54}.

A presença de fatores de risco para IRA, como desidratação, calor, doenças infecciosas e genéticas e uso de anti-inflamatórios e suplementos proteicos, pode aumentar a vulnerabilidade a lesão renal a exercícios de alta intensidade. Estudos com maratona e ultramaratona associaram a ocorrência de IRA à desidratação³⁶. Estudo com corredores associou exercício extenuante em condições extremas de calor e baixa umidade com alterações na função renal, IRA, rabdomiólise⁵⁵ e inflamação⁵⁶. Como o exercício extenuante geralmente provoca dores musculares, o uso de medicamentos para a dor é relativamente comum, e casos de IRA após exercício tem sido associados à ingestão de analgésicos⁵⁷, uso simultâneo de ibuprofeno, hidroclorotiazida e triantereno⁵⁸, uso de anti-inflamatórios, e uso de creatina^{59,60}. Infecção também pode estar associada a IRA por exercício físico. Em estudo que investigou participantes de ultramaratona, entre quatro casos de corredores hospitalizados com IRA, dois apresentavam infecção antes da corrida⁵⁹. Doenças genéticas associada a hipouricemia também são fatores de risco para IRA após exercício. Hipouricemia pode estar associada a doença hereditária autossômica recessiva, que causa defeitos isolados no transporte tubular de ácido úrico e subsequente aumento das taxas de excreção renal de urato, devido à diminuição da reabsorção ou aumento da secreção tubular^{61,62,63,64,65}. Esta doença se caracteriza pela deficiência do transporte tubular, e insuficiência na reabsorção e/ou secreção acelerada de ácido úrico^{61,62,63,64,65}. Pode estar associada a complicações graves como IRA induzida por exercício, DRC, síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível e nefrolitíase^{61,62,64}. Há diversos relatos de casos

de IRA após exercício em pacientes com hipouricemia, na sua maioria após exercício anaeróbico^{50,61,63,64,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87}.

Em síntese, as consequências e os benefícios do exercício físico devem ser entendidos como o resultado de um conjunto de variáveis, incluindo o tipo, a intensidade e duração do exercício, a aptidão física do praticante, o meio ambiente e o estresse exercido sobre o indivíduo e aos fatores de risco na qual os participantes podem estar expostos⁸⁸.

Considerando a crescente popularização do método HIIRT, os possíveis riscos de sua prática no contexto acima apresentado, e a falta de dados sobre as consequências sistêmicas do seu uso, este estudo exploratório tem como objetivos analisar os efeitos de uma sessão de HIIRT sobre a musculatura e a função renal de indivíduos jovens, saudáveis e fisicamente ativos.

Espera-se conseguir subsídios para entender se o exercício resistido intervalado de alta intensidade praticado por pessoas saudáveis e ativas pode causar rabdomiólise e alterações na função renal, após uma sessão de treino.

2 Objetivos

2 Objetivos

Avaliar se uma sessão de exercício resistido intervalado de alta intensidade causa lesão renal e lesão muscular em indivíduos ativos e saudáveis.

Estudar os possíveis mecanismos dessa lesão renal, caso ocorra.

3 Métodos

3 Métodos

3.1 Comitê de ética e consentimento informado

Este estudo observacional prospectivo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, nº 156/16º. Os voluntários foram incluídos no estudo após discussão de riscos e benefícios, leitura e assinatura do termo de consentimento informado (anexo A).

3.2 Amostra

Foram convidados a participar deste estudo alunos do curso de Educação Física da Universidade de Guarulhos, saudáveis e praticantes de exercício físico.

Os critérios de inclusão foram ter mais de 18 anos, ser praticante regular de exercícios físicos, não ter nenhuma doença crônica, não fazer uso de medicamentos e/ou suplementos alimentares.

Os critérios de exclusão foram incapacidade de executar o exercício de agachamento com a técnica correta e resultados laboratoriais séricos e urinários basais com valores acima do normal.

3.3 Protocolo de exercício

Foi realizado o exercício de agachamento, sem carga, com os braços estendidos à frente do corpo, podendo, se necessário, apoiar as mãos nas coxas para finalizar a sessão de exercício. A sessão de exercício foi realizada pelo método TABATA¹⁴, composta por oito séries de exercícios de agachamento, com o maior número de repetições possíveis durante vinte segundos, com intervalo de descanso de dez segundos entre as séries realizados com a técnica correta, visando a segurança e eficácia do exercício. Foi utilizado efeito sonoro para a contagem do tempo (<http://fitlb.com/tabata-timer>) e estímulo verbal do avaliador. A sessão de exercícios, contando com o aquecimento, teve a duração de aproximadamente dez minutos.

3.4 Escalas de Borg

Foi utilizada a escala CR10 de Borg⁸⁹ (anexo B), uma escala numérica de 0 a 10 para medir a percepção subjetiva da dor nas coxas. A tabela foi mostrada ao indivíduo avaliado em três tempos distintos: antes, duas e vinte e quatro horas após o exercício, para que apontasse na escala o número correspondente à percepção de dor sentida. Também foi utilizada a tabela RPE (“rated perceived exertion”)⁸⁹ (anexo C), uma escala numérica que varia de 6 a 20. Esta escala é utilizada para a percepção de esforço ao exercício, com objetivo de mensurar a intensidade do exercício realizado. A tabela foi

mostrada ao avaliado logo após o término da sessão de HIIRT, que apontou na escala o número correspondente à própria percepção da intensidade do exercício realizado.

3.5 Coleta de dados

3.5.1 Primeira visita

Na primeira visita os participantes executaram o exercício de agachamento para a análise da técnica correta. Em seguida foram familiarizados com o método de treinamento TABATA, à escala de percepção de dor (CR10) e à escala de percepção de esforço (RPE). Foram medidos o peso e a altura e calculado o índice de massa corporal (IMC). Os participantes foram orientados a não praticar exercícios nas quarenta e oito horas antecedentes ao dia da realização do exercício e receberam instruções sobre a preparação para as coletas de sangue e urina e alimentação adequada pré-teste (anexo D).

3.5.2 Segunda visita

Na segunda visita, os participantes responderam à escala CR10 e coletaram amostras de sangue e urina para os parâmetros basais. Em seguida os participantes

realizaram aquecimento muscular em bicicleta ergométrica modelo Life cycle 9500HR (Life Fitness, Lake Forest, IL, EUA) durante 5 minutos e na sequência executaram uma sessão de exercícios de agachamento pelo método TABATA. Logo após o exercício foi respondida a escala de percepção de esforço para a identificação da intensidade do exercício realizado. Os participantes descansaram por duas horas, podendo ingerir 300ml de água. Duas horas após o exercício foram coletadas novas amostras de sangue e urina, e a indicação na escala CR10.

3.5.3 Terceira visita

Após 24 horas da realização do exercício foram coletadas novamente amostras de sangue e urina e a escala CR10.

As coletas de sangue e urina e a anotação do valor da escala CR10 de cada participante foram realizadas em três tempos distintos, imediatamente antes do exercício, duas e 24 horas após o exercício. Os tempos foram denominados T0 (pré-exercício), T2 (2 horas pós-exercício) e T24 (24 horas pós-exercício), e foram escolhidos baseados na cinética dos marcadores de lesão muscular: o tempo de 2 horas após o exercício para acompanhar o pico de mioglobina²³ e o tempo 24 horas para acompanhar o pico de CPK²³.

Foi utilizada uma ficha individual para anotação dos dados pessoais, peso e altura, horário exato das coletas de sangue e urina, anotação dos valores das escalas CR10 e RPE e para observações adicionais caso ocorresse (anexo E).

3.5.4 Coleta de sangue e urina

O sangue foi coletado em três períodos distintos em dois tubos, um tubo de 4ml contendo o anticoagulante EDTA, e outro tubo de 5 ml com gel separador sem anticoagulante. Os tubos de sangue foram centrifugados a 4500rpm por 20 minutos a 4°C. O plasma do tubo contendo anticoagulante foi separado em duas alíquotas e imediatamente congeladas a -70°C, para posterior dosagem do NGAL.

Foram coletadas três amostras de urina isolada (30 ml) em três períodos distintos. Parte de cada amostra de urina (15mL) foi separada, colocada em tubos Falcon, e centrifugada a 4.500rpm por 20 minutos a 4°C. Posteriormente a urina centrifugada foi separada em duas alíquotas, que foram imediatamente congeladas a -70°C para posterior dosagem dos biomarcadores.

As amostras foram coletadas no laboratório de análises clínicas da Universidade de Guarulhos, de acordo com as normas de qualidade preconizadas pela DLC (Divisão de Laboratório Central do HC - FMUSP) e transportadas em caixas térmicas para o LIM 3 (HC-FMUSP) onde foram centrifugadas e armazenadas. As amostras de soro com gel separador e uma alíquota da urina foram encaminhadas para a DLC do HC - FMUSP, onde foram feitas as dosagens bioquímicas.

3.6 Dosagens laboratoriais

3.6.1 Dosagens bioquímicas

As dosagens bioquímicas foram realizadas em aparelho Cobas 8000 modular ROCHE Diagnostics (Indianópolis – IN, EUA). Foram dosados creatinina sérica (CrS), para avaliação da filtração glomerular, e creatinina urinária (CrU), para normatização dos valores dos biomarcadores urinários de função renal, por ensaio colorimétrico cinético baseado no método de Jaffé. Como marcadores de lesão muscular foram dosados creatinofosfoquinase (CPK) sérica por teste UV e mioglobina sérica (mio) por método de eletroquimioluminescência.

3.6.2 Dosagens dos biomarcadores de lesão renal

As amostras de urina e plasma foram descongeladas em temperatura ambiente para dosagens realizadas pelo método luminex xMAP.

O teste luminex é realizado para quantificar múltiplos biomarcadores simultaneamente. Possui o princípio similar ao ELISA sanduíche, na qual micro-esferas coloridas fluorescentes (também chamadas de “beads”) ligam-se de forma covalente aos anticorpos de captura. Os anticorpos de captura são colocados diretamente contra o biomarcador desejado. Após uma série de lavagens para remover as proteínas não ligadas, anticorpos de detecção são adicionados para criar o complexo sanduíche. A detecção final do complexo é formada com a adição do conjugado de estreptavidina-ficoeritrina. As micro-esferas possuem cores distintas que determinam os biomarcadores diferentes e a ficoeritrina serve como um indicador fluorescente para determinação da concentração. Para uma perfeita sensibilidade, é importante preparar adequadamente

amostras e diluições da curva padrão. Resumidamente, micro-esferas revestidas com anticorpos monoclonais contra alvos diferentes analisados são adicionadas aos poços. Amostras e padrões são pipetados nos poços e incubados. Os poços são lavados e aspirados com lavadora magnética na qual as micro-esferas ficam retidas na placa pela ação de um ímã (Bio-plex PRO II Wash Station, EUA). Após lavagem, uma mistura de anticorpos biotinilados secundários é adicionada e incubada novamente. A estreptavidina conjugada com a proteína fluorescente, R-ficoeritrina (estreptavidina-RPE) é adicionada e incubada por um breve período. Após a lavagem para remoção dos reagentes não aderidos, é adicionada aos poços (mínimo de 100 por análise) uma solução tampão para serem analisadas no analisador de microesferas (MAG-PIX). As concentrações das amostras desconhecidas (antígenos nas amostras de plasma) são estimadas a partir da curva padrão, utilizando o Xponente software solution (Millipore Corporation, Darmstadt, Germany). Os níveis foram expressos em pg / mL.

Para a dosagem de NGAL sérico (SNGAL) foi utilizado o kit MILLIPLEX[®] MAP Kit Human Adipokine Magnetic Bead Panel 1 (EUA). Para as dosagens de IL-18 e calbidina o kit utilizado foi Bio-Plex Pro[™] RBM Kidney Toxicity Panel 1 (EUA). Para as dosagens de NGAL urinário (UNGAL), albumina, beta 2 microglobulina (β 2M) e trefoil fator family (TFF3) foi utilizado o kit Bio-Plex Pro[™] RBM Kidney Toxicity Panel 2 (EUA).

3.7 Análise estatística

A normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. A média e desvio-padrão foram usados para descrição das variáveis quantitativas com distribuição normal. A mediana (e percentis 25% e 75%) foi utilizada para as variáveis quantitativas sem distribuição normal.

Os resultados foram analisados pelos testes “Student” bi-caudal pareado, “Student” não pareado, Wilcoxon, Mann-Whitney, não paramétrico de medidas repetidas (ANOVA) seguido pelo pós teste múltiplo de Dunn’s ou pela análise de variância de medidas repetidas seguido pelo pós teste de comparações múltipla Tukey-Kramer, como adequado.

O nível de significância estatística foi de $p < 0,05$.

4 Resultados

4 Resultados

Sessenta e seis voluntários aceitaram participar do estudo e oito foram excluídos. Um foi excluído por não estar apto a realizar o exercício com técnica correta, outro omitiu ter hipertensão na convocação mas informou ser hipertenso na primeira visita. Outros seis voluntários foram excluídos pois os valores basais de CPK estavam acima do normal (figura 1).

Figura1. Participação dos voluntários no estudo

Foram incluídos 58 indivíduos sendo 29 homens e 29 mulheres. Os valores de idade, dados antropométricos e IMC podem ser vistos na tabela 1.

Tabela 1. Características físicas dos participantes.

Características	Homens (n=29)	Mulheres (n=29)	Todos (n=58)
Idade	24 (22 a 28)	24 (21 a 28)	24 (21 a 28)
Peso (Kg)	77 (65 a 87)	60 (54 a 68)	67 (60 a 81)
Altura (cm)	176 (172 a 182)	163 (158 a 165)	168 (162 a 176)
IMC (Kg/m ²)	23,9 (22,4 a 27,3)	23,2 (20,5 a 25,3)	23,5 (21,6 a 26,4).

Dados expressos como medianas (percentis 25% e 75%). IMC: índice de massa corpórea.

4.1 Escalas de Borg

O resultado da escala RPE foi 15, correspondente a “intenso (pesado)” na escala, demonstrando a alta intensidade do exercício realizado.

Os valores da escala CR10 aumentaram significativamente duas e 24 horas após o exercício, demonstrando aumento significativo da percepção de dor muscular na coxa causada pelo exercício (figura 2).

Os valores de RPE e CR10 foram similares em homens e mulheres.

Figura 2. Percepção subjetiva de dor em três tempos distintos

Os valores estão expressos em mediana. CR10: Escala de percepção de esforço. T0 vs. T2 $p < 0,001$; T0 vs. T24 $p < 0,001$ e T2 vs. T24 $p < 0,001$.

4.2 Marcadores de lesão muscular

Os marcadores de lesão muscular subiram significativamente após o exercício (Figura 3). CPK aumentou progressivamente nos tempos T2 e T24. Mioglobina subiu duas horas após o exercício e caiu após 24 horas, porém se manteve significativamente mais elevada que o valor basal (Tabela 2). Estas alterações foram similares em homens e mulheres.

Figura 3. Elevação dos marcadores de lesão muscular

Os valores estão expressos em mediana. T0 vs. T2 $p < 0,001$; T0 vs. T24 $p < 0,001$ e T2 vs. T24 $p < 0,001$.

4.3 Marcadores séricos de lesão renal

Os marcadores séricos de lesão renal aumentaram significativamente após o exercício. A creatinina sérica aumentou discretamente 24 horas após o exercício e o SNGAL aumentou precocemente, 2 horas após o exercício (Tabela 2).

Quando homens e mulheres foram analisados separadamente, notou-se que a CrS aumentou significativamente apenas nos homens (basal $1,03 \pm 0,13$ mg/dl, 2 horas $1,03 \pm 0,13$ mg/dl e 24 horas $1,10 \pm 0,20$ mg/dl, $p < 0,05$), e manteve-se estável nas mulheres (basal $0,79 \pm 0,12$ mg/dl, 2 horas $0,77 \pm 0,10$ mg/dl e 24 horas $0,77 \pm 0,10$ mg/dl, $p > 0,05$). Dois homens aumentaram a CrS acima de 0,3 mg/dl em relação ao basal 24 horas após o exercício (respectivamente 1,19 mg/dl para 1,70 mg/dl e 1,21 mg/dl para 1,63 mg/dl) e um homem aumentou 0,27mg/dl do período basal para o 24 horas (0,96 mg/dl para 1,23 mg/dl).

4.4 Biomarcadores urinários de lesão renal

Os biomarcadores, UNGAL, IL-18, albumina, calbidina, $\beta 2M$ e TFF-3, subiram significativamente 2 horas após o exercício e retornaram para valores similares aos basais 24 horas após o exercício (Tabela 2).

Quando analisamos separadamente as mudanças nos biomarcadores urinários em homens e mulheres, os aumentos em IL18, microalbuminuria, calbidinas, TFF e $\beta 2M$

apresentaram um padrão temporal similar e foram estatisticamente significantes para os dois sexos.

UNGAL (mg/dl) aumentou significativamente em mulheres: basal 20,2; 2 horas 38,9 e 24 horas 23,9; $p < 0,05$ basal vs. 2 horas. Cinco mulheres tiveram valores de UNGAL acima 100 ng/mgCr duas horas após exercício. Em homens, UNGAL também aumentou: basal 17,3; 2 horas 26,8 e 24 horas 9,6; porém as diferenças não foram estatisticamente significantes ($p = 0,1004$).

Tabela 2. Níveis dos biomarcadores de lesão muscular e renal

	Basal T0	2 horas após HIIRT T2	24h após HIIRT T24	p
<i>Marcadores de lesão muscular</i>				
CPK (U/L)	123 [102-172]	158 [124-238] ^a	340 [196-4906] ^{b,c}	0,001
Mioglobina (ng/ml)	21,0 [21,0 - 29,8]	88,6 [62,9 - 206,6] ^a	39,1 [23,6 - 93,6] ^b	0,001
<i>Marcadores séricos de lesão renal</i>				
CrS (mg/dl)	0,91 ± 0,17	0,90 ± 0,17	0,94 ± 0,23 ^d	0,05
SNGAL (ng/ml)	136 [73 - 250]	149 [78 - 264] ^e	98 [68 - 215]	0,05
<i>Marcadores urinários de lesão renal</i>				
UNGAL (ng/mgCr)	18,5 [8,9 – 33,7]	33,4 [16,6 – 49,7] ^f	15,3 [6,8 – 47,2]	0,01
IL-18 (ng/mgCr)	0,014 [0,007 - 0,029]	0,026 [0,015 - 0,062] ^a	0,015 [0,016 - 0,043]	0,001
Albumina (µg/mgCr)	4,3 [3,0 – 9,8]	20,0 [7,2 – 29,9] ^a	3,2 [1,6 – 6,3]	0,001
Calbidina (ng/mgCr)	27,4 [11,1 – 52,6]	54,8 [30,9 – 88,1] ^a	36,8 [21,2 – 59,9]	0,001
TFF-3 (ng/mgCr)	347 [234 - 5162]	508 [357 - 719] ^a	339 [210 - 531]	0,001
β2M (ng/mgCr)	80 [52 - 107]	164 [76 - 327] ^a	63 [36 - 82]	0,001

Os valores foram expressos em média ± DP ou medianas (percentis 25 e 75%); HIIRT: exercício resistido intervalado de alta intensidade; RPE: escala de percepção de esforço; CPK: creatina fosfoquinase; CrS: creatinina sérica; SNGAL: lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos sérico UNGAL: lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos urinário; IL-18: interleucina 18; TFF3: trefol factor-3; β2M: microglobulina β-2. Significância: *a* vs. T0 P<0,001; *b* vs. T0 P<0,001; *c* vs. T2 P<0,001; *d* vs. T2 P<0,05; *e* vs. T0 P<0,05; *f* vs. T0 P<0,01.

5 Discussão

5 Discussão

Os resultados deste estudo mostraram que uma única sessão HIIRT, com duração de apenas quatro minutos, aumentou significativa e precocemente marcadores de lesão muscular e renal. Os efeitos do HIIRT foram similares nos homens e nas mulheres, com exceção da CrS que demonstrou aumento significativo nos homens, mas não nas mulheres, e do UNGAL que aumentou significativamente nas mulheres, mas não nos homens. Não existem estudos semelhantes, analisando os efeitos do exercício resistido na função renal, para comparação. No entanto, há relatos de caso de IRA clínica, incluindo IRA dialítica e descrição de histologia renal de necrose tubular aguda, após exercício resistido de alta intensidade com séries longas de 100 ou mais abdominais^{30,31}, após sessões de treinamento com pesos ou da combinação de ambos^{32,33,60}.

No presente estudo, encontramos elevação pequena, porém estatisticamente significativa, da CrS 24 horas após exercício apenas nos homens. Em dois homens o aumento da CrS foi acima de 0,3 mg/dl em 24 horas, caracterizando IRA pelos critérios KDIGO. Poucos trabalhos prospectivos estudaram a associação de exercícios aeróbicos de longa duração com elevações de creatinina compatíveis com IRA pelas definições de AKIN e RIFLE. Estudos com corredores de maratona mostraram que 40 a 82% dos participantes analisados tiveram IRA pelos critérios AKIN^{24,34} e estudos com participantes de ultramaratona encontraram incidência de IRA de 38 a 85% pelos critérios AKIN ou RIFLE, entre os indivíduos analisados^{21,25,35,36,37}.

Os biomarcadores de lesão renal SNGAL, UNGAL, IL-18, calbindina, albumina, TFF-3 e β 2M, aumentaram clara e significativamente duas horas após o HIIRT, porém,

como citado anteriormente, não existem estudos semelhantes para comparação. Existem algumas evidências do aumento de biomarcadores de injúria renal aguda após corridas de longa distância, incluindo cistatina C sérica, albuminúria e biomarcadores urinários ($\beta 2M$, UNGAL, KIM-1, IL18, IL6 e $TNF-\alpha$)^{24,34,90}. Estudo prospectivo com maratonistas encontrou elevação nos níveis urinários de albumina, NGAL e IL18 com magnitude e cinética similar às elevações encontradas no nosso estudo (aumento minutos após a corrida e retorno aos valores basais 24 horas após exercício)^{24,34}.

A elevação dos biomarcadores indicativos de lesão renal estrutural e de regeneração tubular observada neste estudo foi abaixo dos níveis geralmente observados em pacientes com IRA clínica e são indicativos da presença de estresse renal ou lesão renal de pequena intensidade⁹¹.

Os valores de UNGAL aumentaram aproximadamente duas vezes acima dos valores basais, e em cinco mulheres atingiram valores acima de 100 ng/mgCr, compatíveis com resultados obtidos em situação de IRA clínica⁹². O NGAL é uma proteína pequena (25 kDa), da família das lipocalinas, que possui função bacteriostática. Os neutrófilos, o útero, a próstata, as glândulas salivares, os pulmões, a traqueia, o estômago, o cólon e os rins produzem e expressam pequenos níveis de NGAL⁹³. A porção espessa da alça de Henle e as células do ducto colector são provavelmente os principais sítios renais de produção de NGAL⁹⁴. O NGAL produzido em outros tecidos é filtrado pelo glomérulo e reabsorvido pelos túbulos proximais⁹⁵. Os níveis de NGAL urinários em indivíduos saudáveis são de aproximadamente 20 ng/mL, como encontrado no nível basal no presente estudo⁹⁴. Os genes de NGAL são expressos rapidamente após injúria renal⁹⁶, e há evidências que o NGAL urinário aumenta em minutos a poucas horas após ocorrência de lesão renal isquêmica ou tóxica^{49,97}. Por essas características, o NGAL tem sido apontado como marcador precoce de lesão estrutural renal^{92,93,96,97}.

Nossos resultados sugerem que HIIRT se associou a lesões renais na porção ascendente da alça de Henle ou no túbulo proximal, ou em ambos, uma vez que os níveis basais de UNGAL da população estudada eram normais e não existem outros fatores, como infecção ou aumento da produção extra-renal de NGAL, capazes de gerar confusão. O resultado do presente estudo, do aumento de UNGAL ter sido estatisticamente significativo apenas nas mulheres, é consistente com o fato de sua produção ser mais elevada nas mulheres do que nos homens⁹⁸.

A IL-18 é uma citocina pleiotrópica (24 kDa) da família de citocinas IL-1, que regula a imunidade inata e adaptativa⁹³. A IL-18 é expressa em vários tecidos e células, compreendendo monócitos, células de Kupffer, queratinócitos, osteoblastos, células do córtex adrenal, células epiteliais intestinais, células microgliais e fibroblastos sinoviais, células epiteliais tubulares proximais e células intercaladas dos ductos colectores^{93,99,100}. Os níveis aumentados de IL-18 geralmente ocorrem em processos inflamatórios endógenos, como sepse¹⁰¹. Esta citocina é considerada mediadora e biomarcadora para IRA^{102,103}. Estudos demonstraram aumento de IL-18 urinário duas a três horas após exposição a agentes de contraste ou cisplatina em pacientes que desenvolveram IRA^{104,105} ou seis horas após lesão renal isquêmica¹⁰². No presente estudo, encontramos aumento precoce de IL-18 urinária, dissociado de outros fatores que podem aumentá-la sistemicamente, como infecção. É improvável que a sessão de HIIRT tenha aumentado seus níveis plasmáticos, uma vez que os poucos estudos que avaliam os efeitos do exercício nos níveis sistêmicos de IL-18 não apresentaram alterações agudas e, na verdade, encontraram níveis reduzidos de IL-18 a médio e longo prazo^{106,107,108}. Assim, os achados atuais sugerem que o aumento observado na IL-18 urinária é de fato atribuível a lesão tubular renal.

O aumento da microalbuminúria tem sido associado a disfunção endotelial, inflamação sistêmica, lesão glomerular, lesão do túbulo proximal, doença renal crônica e IRA^{109,110,111,112,113}. Estudo relatou aumento significativo da excreção urinária de albumina imediatamente após exercício¹¹⁴. É provável que o exercício extenuante realizado pelos participantes do estudo tenha causado esse aumento na albuminúria, fenômeno descrito anteriormente com exercício exaustivo e provavelmente associado a vasoconstricção renal e sistêmica, resposta aguda inflamatória e estresse oxidativo¹¹⁵.

A calbindina é uma pequena proteína, onipresente, da superfamília da troponina C, que funciona como um tampão e sensor de cálcio. Está presente em diversos tecidos e células, incluindo sub-populações de neurônios do sistemas nervoso central e periférico, células neuroendócrinas entéricas e células tubulares distais. A concentração urinária de calbindina aumenta rapidamente após lesão renal em modelos animais sépticos e nefrotóxicos e retorna aos níveis basais 24 horas após a injúria^{116,117,118,119}. O aumento de sua concentração urinária pode ser detectado duas horas após a injúria renal^{116,117,118}. Seu aumento no presente estudo sugere lesão das células do túbulo distal renal.

TFF3 é um pequeno hormônio peptídico (13,1 kDa) parte da “trefoil factor family” (compreendendo TFF 1, TFF 2 e TFF 3), expresso em células dos intestinos, cólon e rim^{120,121}. Nos seres humanos os TFFs são produzidos pelo trato urinário, e TFF3 prevalece nas células dos túbulos proximal e distal e dos ductos coletores¹²². Os membros da família TFF desempenham papel fundamental na proteção e reparação das células epiteliais e mucosas, principalmente no sistema gastrointestinal¹²¹. Mais recentemente, o TFF3 foi considerado como parte das defesas regenerativas do rim^{123,124}, provavelmente através da substituição de células renais, que se inicia muito rapidamente após o dano¹²⁵ e como biomarcador de lesão renal aguda e crônica^{113,123,126,127}. Em modelos animais, as alterações nos níveis urinários de TFF3

estão associadas a IRA^{128,129}. Estudo clínico com grande número de participantes sugeriu que níveis urinários de TFF3 elevados podem ser indicativos de reparo do epitélio tubular renal e de processo inflamatório¹²⁴. Estudos em pacientes com transplante renal mostraram que os níveis de TFF3 aumentam instantaneamente após o transplante e depois caem nos sete dias subsequentes, independentemente da ocorrência de funcionamento tardio de enxerto¹²⁹. O aumento rápido de TFF3 no presente estudo é provavelmente devido à lesão tubular proximal e distal induzida pelo HIIRT, e pode estar associado a início de processo regenerativo das células epiteliais. Um estudo prospectivo observacional em 22 corredores de maratona também encontrou aumento precoce nos biomarcadores de reparação tubular renal após exercício (glicoproteína 39 da cartilagem humana - YKL-40 e proteína 1 quimioatratora de monócitos - MCP-1)²⁴.

β 2M é uma proteína (12kDa) gerada continuamente por todas as células nucleadas do organismo, livremente filtrada pelos glomérulos e quase totalmente (99,9% da proteína filtrada) reabsorvida e catabolizada no túbulo contornado proximal. A sua concentração urinária aumenta quando ocorre injúria tubular e/ou glomerular^{130,131}. Vários estudos revelaram sua capacidade de detectar lesões tubulares induzidas por nefrotoxinas em diferentes cenários clínicos^{132,133,134}. No contexto do presente estudo, o aumento de β 2M urinário provavelmente reflete lesão do túbulo proximal.

IRA e danos renais associados ao exercício extenuante podem ocorrer por diferentes mecanismos, incluindo rabdomiólise, vasoconstrição sistêmica e renal, disfunção cardíaca, resposta inflamatória sistêmica e estresse oxidativo. Esses desencadeantes podem estar associados ou não a fatores de risco agravantes individuais, como desidratação, idade, nível de condicionamento físico, presença de miopatias genéticas, uso de antiinflamatórios não esteroidais, ingestão alcoólica abusiva, uso de

drogas recreativas, alta temperatura ambiental, presença de doenças infecciosas e intensidade do exercício^{19,35,36,39,56,115,135,136,137}.

No presente estudo, o HIIRT induziu lesão muscular precoce e progressiva, como demonstrado pelas alterações significativas de CPK e mioglobina e na percepção de dor muscular. A rabdomiólise é causa potencial bem conhecida para a IRA, devido à nefrotoxicidade da mioglobina, vasoconstrição renal, inflamação sistêmica e do tecido renal causada por espécies reativas de oxigênio^{19,23,34,54,55,138,139,140}. Há dados consistentes disponíveis sobre a ocorrência de rabdomiólise intensa associada ao exercício, com desfecho ou não de IRA clínica, após corridas de longa distância, triatlo e duatlo, spinning, HIIT, HIIRT, exercícios de levantamento de peso e de resistência muscular^{15,28,30,31,32,33,39,45,60,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151}.

Estudos epidemiológicos recentes revelaram que o número de pacientes hospitalizados com rabdomiólise induzida por exercício aumentou de forma surpreendente entre 2010-2011 e 2014-2015 (a maioria dos pacientes reportaram a prática de treinamento de força), com desfecho de até 6% de IRA. Os autores hipotetizaram que este crescimento na frequência de rabdomiólise induzida pelo exercício pode ser devido à crescente cultura de treinamento de alta intensidade e ao aumento da pressão social para se praticar exercício^{17,43}. Existem também casos de rabdomiólise induzida por exercício extenuante severa caracterizada por níveis de CPK extremamente elevados, sem aumento simultâneo ou sequencial de CrS^{15,141,144,149}. Estudo realizado em hospitais de Melbourne na Austrália durante 12 meses identificou 34 casos de rabdomiólise com CPK acima de 25.000 U/L, dentre eles doze foram causados por exercício extenuante, 10 casos por HIRT e os outros por maratona e ciclismo. Apesar dos altos valores de CPK nenhum dos pacientes desenvolveu IRA¹⁵. No entanto, em praticamente todos os casos com CPK aumentado e CrS normal

relatados na literatura, os autores não avaliaram os novos biomarcadores indicativos de lesão renal. É concebível que a rabdomiólise grave possa promover injúria renal subclínica e lesão estrutural renal leve, sem alteração detectável na taxa de filtração glomerular. Consistentemente com esta hipótese, publicação recente descreveu um grupo de oito recrutas militares internados com rabdomiólise por esforço com valores normais de CrS e cistatina C, mas com aumento significativo no SNGAL, sugerindo estresse renal, como ocorrido no presente estudo¹⁵².

Qual é o significado clínico dos achados do presente estudo? Os indivíduos que participaram do nosso estudo eram saudáveis, jovens, praticavam exercícios físicos regularmente e não apresentavam fatores de risco para lesão renal. Mesmo assim, o HIIRT indubitavelmente causou dano muscular e lesão renal subclínica. Esta situação coloca potencialmente esses indivíduos em situação mais vulnerável para lesão renal clinicamente significativa, se fatores de risco para a IRA, como desidratação, infecção sistêmica, uso de AINEs ou outros, forem somados.

Nossos dados mostram efeitos agudos renais de uma única sessão de exercício resistido de alta intensidade e curta duração, seguidos de recuperação ou da queda da maioria desses marcadores após 24 horas. Os efeitos a longo prazo de lesões renais subclínicas semanais repetitivas em indivíduos que praticam exercícios de alta intensidade são desconhecidos. Essas lesões sucessivas podem ser prejudiciais ou, alternativamente, é possível que por meio de adaptação favoreçam desenvolvimento de resistência a lesões renais, como observado com o pré-condicionamento isquêmico remoto que preveniu a IRA, acelerou a recuperação renal e reduziu a incidência de eventos renais adversos em longo prazo em pacientes de alto risco para IRA submetidos a cirurgia cardíaca^{153,154}. Do mesmo modo, exercícios extenuantes podem teoricamente induzir ou ativar as “heat shock protein”, um grupo de proteínas fundamentais na

preservação das proteínas e da homeostase celular²⁸. Um número limitado de evidências mostra aumento precoce nos biomarcadores urinários de reparação renal e aumento dos níveis sanguíneos de “heat shock protein” (HSP70) após exercício extenuante^{24,155,156}. Os autores demonstraram que apesar dos danos musculares e resposta inflamatória aguda após o exercício, a HSP70 elevou-se significativamente na circulação, sugerindo possível efeito protetor. Por outro lado, também é possível que esse modelo de exercícios, quando praticado frequentemente e associado à resposta inadequada de reparação, possa causar sequelas como fibrose e progressão para DRC²⁴.

6 Conclusões

6 Conclusões

Uma única sessão de HIIRT praticada por jovens saudáveis causou claramente dano muscular e aumento precoce de biomarcadores de lesão renal. Alguns indivíduos atingiram níveis de biomarcadores compatíveis com o diagnóstico de IRA em cenários clinicamente relevantes.

Estes resultados mostram que exercícios de alta intensidade devem ser praticados sob a supervisão profissional, de forma gradual e adequada ao nível de condicionamento do indivíduo, que deve ser avisado sobre a possibilidade de rabdomiólise e orientado a evitar fatores de risco para IRA. Nossos resultados sugerem que exercícios de alta intensidade devem ser praticados com extrema cautela ou mesmo evitados por indivíduos com alto risco para lesão renal.

7 Anexos

Anexos

Anexo A Termo de consentimento informado

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME.....
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO.....Nº..... APTO:.....

BAIRRO:..... CIDADE:.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc).....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO:.....Nº..... APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:.....

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Efeitos de um programa de treinamento intervalado de alta intensidade sobre a função renal

PESQUISADOR PRINCIPAL: Emmanuel de A. Burdmann

CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado, Disciplina de Nefrologia INSCRIÇÃO
CONSELHO REGIONAL MEDICINA Nº 34438

UNIDADE DO HCFMUSP: LIM 12

PESQUISADORA SECUNDÁRIA: Tania de Carvalho Spada

CARGO/FUNÇÃO: Mestranda, Disciplina de Nefrologia, FMUSP, INSCRIÇÃO
CONSELHO REGIONAL EDUCAÇÃO FÍSICA Nº 064811G/ST

UNIDADE DO HCFMUSP: LIM 12

AValiação DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

DURAÇÃO DA PESQUISA: o protocolo será realizado em três dias:

1. Dia antes da sessão de exercícios: explicação de como fazer os exercícios e orientação para não fazer exercícios durante este dia.
2. Dia da sessão de exercícios: coleta de sangue e urina e preenchimento de questionários antes do exercício; realização do exercício; coleta de sangue e urina e preenchimento de questionários após o exercício.
3. Dia após a sessão de exercícios: coleta de sangue e urina e preenchimento de questionários antes do exercício.

Conclusão da pesquisa - dois anos.

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

1 – Desenho do estudo e objetivo (s): Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar se a realização de um protocolo de exercícios de alta intensidade e curta duração pode causar lesão muscular e renal. Para isso será realizada uma sessão de exercício e coletadas amostras de sangue e urina antes, duas horas e 24 horas após o exercício intenso. Os resultados do estudo serão importantes para conhecermos possíveis riscos deste modelo de treinamento

2 – Para isso serão realizados questionários sobre dor muscular, exames de sangue e urina antes, duas horas e 24 horas após o exercício intenso.

3 – A sessão será composta por oito séries de exercícios de agachamento, com o maior número de repetições possíveis durante vinte segundos, com intervalo de descanso de dez segundos entre as séries. A sessão de exercícios, contando com o aquecimento, terá a duração de aproximadamente dez minutos. Antes, duas e 24 horas após o exercício serão realizados questionários para avaliar a sua sensação de dor nos, com objetivo de relacionar a sua dor com os resultados das dosagens laboratoriais. Antes, duas e 24 horas após o exercício serão coletadas amostras de sangue (10 ml) e de urina (50 ml).

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3:

Você poderá sentir dor muscular durante e após a sessão de exercício. A colheita de sangue pode provocar dor e manchas roxas na pele (hematomas).

Você foi convidado para participar por já fazer regularmente exercício físico, não apresentar doenças crônicas e não tomar medicamentos, fazendo com que a possibilidade da ocorrência de problemas durante ou após o teste seja muito pouco provável. No entanto, apesar de todos os cuidados prévios podem ocorrer resposta anormal da pressão arterial, alterações do ritmo do coração, tontura e câimbras e fadiga muscular. O risco da realização do protocolo TABATA é baixo. Este tipo de exercício é utilizado rotineiramente sem descrição de surgimento de problemas de maior gravidade, e você realizará a série de exercícios uma única vez durante o estudo.

5 – Benefícios para o participante: Não há benefício direto para o participante. Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que este tipo de exercício pode causar

lesão muscular e renal aguda. Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício, isto é evitar este tipo de exercício ou moderá-lo de acordo com o questionário de dor e os resultados dos exames laboratoriais, evitando assim lesões musculares e renais permanentes.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar: não há.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Emmanuel A. Burdmann, que pode ser encontrado no endereço Avenida Dr. Arnaldo 441, sala 3304, telefone 30617343. A pesquisadora secundária é a Professora Tania C. Spada que pode ser encontrada na UNG, Praça Tereza Cristina 88, telefone 997996575. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CEP-FMUSP): Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP -21º andar – sala 36- CEP: 01246-000, Tel: 3893-4401/4407 E-mail: cep.fm@usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu estudo na Universidade.

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante.

10 – Você será informado sobre os resultados parciais das pesquisas, e resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

13 – Possíveis danos causados pela pesquisa - Em caso de danos causados pela pesquisa você terá direito à indenização.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo Efeitos de um programa de treinamento intervalado de alta intensidade sobre a função renal.

Eu discuti com a Professora Tania de Carvalho Spada (pesquisadora secundária) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu curso nesta Universidade.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

.....

Data / /

Anexo B Escala CR10 de Borg

0	Absolutamente nada	“Sem D”
0,3		
0,5	Extremamente fraco	Apenas perceptível
1	Muito fraco	
1,5		
2	Fraco	Leve
2,5		
3	Moderado	
4		
5	Forte	
8		
9		
10	Extremamente forte	“D Méx.”
•	Máximo absoluto	O mais intenso possível

Anexo C Escala RPE de Borg

6	Sem nenhum esforço
7	Extremamente leve
8	
9	Muito leve
10	
11	Leve
12	
13	Um pouco intenso
14	
15	Intenso (pesado)
16	
17	Muito intenso
18	
19	Extremamente intenso
20	Máximo esforço

Anexo D Instruções para os participantes sobre a preparação para a coleta de dados

RECOMENDAÇÕES IMPORTANTES

1. Não praticar atividades físicas 48 horas antecedentes aos exames de sangue e urina.
2. Não se alimentar com comidas pesadas nas quatro horas antecedentes às coletas de sangue e urina, ao se alimentar prefira frutas, suco de frutas natural, leite ou iogurte desnatado ou pão integral;
3. Não tomar nenhum tipo de medicamento, incluindo analgésicos, relaxantes musculares e anti-inflamatórios durante a realização da pesquisa.
4. Não atrasar nos dias de coletas de sangue e urina, é extremamente importante chegar no horário, pois as amostras coletas devem ser centrifugadas o mais rápido possível para não degradarem.
5. Lembre-se que ao chegar à universidade, no horário marcado, já será realizada a coleta de urina, portanto, evite ir ao banheiro momentos antes de ir para o laboratório.

Anexo E Ficha de coleta de dados**FICHA DE COLETA DE DADOS - INDIVÍDUO Nº ____**

Nome: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Nº: _____ Bairro: _____

Telefone para contato: _____

Data de nascimento: _____ Altura: _____ Peso _____

PROTOCOLO EXPERIMENTAL**1ª Visita – Familiarização ao exercício e à escala de Borg**

Data: ____/____/____

Técnica correta ☐Técnica incorreta ☐**2ª Visita – Realização do exercício, coleta de sangue e urina e escala de Borg**

Data: ____/____/____ Escala RPE: _____

Horário da coleta de sangue e urina pré-exercício: ____:____

Horário da realização do TABATA: ____:____

Horário da coleta de sangue e urina pós-exercício: ____:____

Escala de CR-10: Pré ____ / 2 horas após ____ / 24 hora após ____

Ocorrências durante o teste:

3ª Visita – Coleta de sangue e urina e escala de Borg

Data: ____/____/____

Horário da coleta de sangue e urina 24 horas após-exercício: ____:____

Escala CR-10 _____

8 Referências

8 Referências

1. Zilio A. *Treinamento físico terminologia*. 2a ed. Canoas: Ulbra, 2005.
2. MacArdle WD, Katch FI, Katch VL. *Exercise Physiology Nutrition, energy, and human performance*. 7a ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
3. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. *Health benefits of physical activity: the evidence*. CMAJ. 2006; 174:801-9.
4. Ciolac EG e Guimarães G V. *Exercício físico e síndrome metabólica*. Rev Bras Med Esporte. 2004 Jul 10:319-24.
5. World Health Organization. *Global recommendations on physical activity for health. 1.Exercise. 2.Life style. 3.Health promotion. 4.Chronic disease - prevention and control. 5.National health programs*. Geneva: © World Health Organization, 2010.
6. Fleck SJ, Kraemer WJ. *Fundamentos o treinamento de força*. 3a ed Porto Alegre: Artmed, 2006.
7. Jonas S, Philips EM. *ACSM's Exercise is medicine™: A Clinician's guide to exercise prescription*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
8. Gaesser GA, Angadi SS. *High-intensity interval training for health and fitness: can less be more?* J Appl Physiol. 2011;111:1540-1.
9. Stutts WC. Physical activity determinants in adults. Perceived benefits, barriers, and self efficacy. AAOHN J. 2002;50:499-507.
10. Thompson WR. *Worldwide survey of fitness trends for 2017*. ACSMs Health Fit J. 2017; 20:8-17.
11. Gibala MJ, McGee SL. *Metabolic adaptations to short-term high-intensity interval training: a little pain for a lot of gain?* Exerc Sport Sci. 2008; 36:58-63.
12. Paoli A, Moro T, Marcolin G, Neri M, Bianco A, Palma A, Grimaldi K. *High-Intensity Interval Resistance Training (HIRT) influences resting energy expenditure and respiratory ratio in non-dieting individuals*. J Transl Med. 2012; 10:237.
13. Bartlett JD, Close GL, MacLaren DP, Gregson W, Drust B, Morton JP. *High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate intensity continuous exercise: implications for exercise adherence*. J Sports Sci. 2011; 29:547-53.
14. Tabata I, Nishimura K, Kouzaki M, Hirai Y, Ogita F, Miyachi M, Yamamoto K. *Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO2max*. Med Sci Sports Exerc. 1996; 28:1327-30.

15. Huynh A, Leong K, Jones N, Crump N, Russell D, Anderson M, Steinfort D, Johnson DF. *Outcomes of exertional rhabdomyolysis following high-intensity resistance training*. Intern Med J. 2016; 46:602-8.
16. Pugh JK, Faulkner SH, Jackson AP, King JA, Nimmo MA. *Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle*. Physiol Rep. 2015; 3: 1-14.
17. Fardal H, Gøransson LG. *Exercise-induced rhabdomyolysis : a new trend?*. Tidsskr Nor Laegeforen. 2016; 11; 136:1537-1541.
18. Saurent JM, Marinides G, Wang GK. *Rhabdomyolysis*. Am Fam Physician 2002; 65: 907-12.
19. Sugama K, Suzuki K, Yoshitani K, Shiraishi K, Miura S, Yoshioka H, et al. *Changes of thioredoxin, oxidative stress markers, inflammation and muscle/renal damage following intensive endurance exercise*. Exerc Immunol. 2015; 21:130-42.
20. Ishikawa I. *Acute renal failure with severe loin pain and patchy renal ischemia after anaerobic exercise in patients with or without renal hypouricemia*. Nephron. 2002; 91:559-70.
21. Lipman GS, Krabak BJ, Rundell SD, Shea KM, Badowski N, Little C. *Incidence and Prevalence of acute kidney injury during multistage ultramarathons*. Clin J Sport Med. 2016; 26:314-9.
22. Scott JM, Willian AL, Michael NS. *Impact of muscle injury and accompanying inflammatory response on thermoregulation during exercise in the heat*. J Appl Physiol. 2000; 89:1123-30.
23. Neubauer O, König D, Wagner KH. *Recovery after an Ironman triathlon: sustained inflammatory responses and muscular stress*. Eur J Appl Physiol. 2008; 104:417-426.
24. Mansour SG, Verma G, Pata RW, Martin TG, Perazella MA, Parikh CR. *Kidney Injury and Repair Biomarkers in Marathon Runners*. Am J Kidney Dis. 2017; 70:252-61.
25. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Salvagno GL, Aloe R, Schena F, Guidi C. *Variation of serum and urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) after strenuous physical exercise*. ClinChem Lab Med 2012; 50: 1585-1589.
26. Verbalis JG. *Renal function and vasopressin during marathon running*. Sports Med 2007; 37: 455-458.
27. Farquhar WB, Kenney WL. *Age renal prostaglandin inhibition during exercise and heat stress*. J ApplPhysiol 1999; 86: 1936-1943.
28. Brogan M, Ledesma R, Coffino A, Chander P. *Freebie Rhabdomyolysis: A Public Health Concern*. Spin Class-Induced Rhabdomyolysis. Am J Med. 2017; 130:484-487.

29. Poortmans JR, Vanderstraeten J. *Kidney function during exercise in healthy and diseased humans*. An update. Sports Med. 1994; 18:419-37.
30. Bhakthavatsalam RK, Venu G, Raju PK, Madhusudan HC. *White collar rhabdomyolysis with acute kidney injury*. Indian J Nephrol. 2016; 26:449-451.
31. Shaikh Q, Naqvi S. *Exercise induced acute renal failure in 4 cases*. JPMA. 1991; 41:314–16.
32. Gagliano M, Corona D, Giuffrida G, Giaquinta A, Tallarita T, Zerbo D, Sorbello M, Paratore A, Virgilio C, Cappellani A, Veroux P, Veroux M. *Low-intensity body building exercise induced rhabdomyolysis: a case report*. Cases J. 2009; 2:7.
33. Shinde VS, Shinde SR, Mali M. *Exercise-induced rhabdomyolysis with acute kidney injury: A case report with review of literature*. Med J DY Patil Univ 2014; 7:679-82).
34. McCullough PA, Chinnaiyan KM, Gallagher MJ, Colar JM, Geddes T, Gold JM, et al. *Changes in renal markers and acute kidney injury after marathon running*. Nephrology (Carlton). 2011;16:194-9
35. Hou SK, Chiu YH, Tsai YF, Tai LC, Hou PC, How CK, et al. *Clinical Impact of Speed Variability to Identify Ultramarathon Runners at Risk for Acute Kidney Injury*. PLoS One. 2015; 10:1-11
36. Kao WF, Hou SK, Chiu YH, Chou SL, Kuo FC, Wang SH, et al. *Effects of 100-km ultramarathon on acute kidney injury*. Clin J Sport Med. 2015; 25:49-54.
37. Lipman GS, Krabak BJ, Waite BL, Logan SB, Menon A, Chan GK. *A prospective cohort study of acute kidney injury in multi-stage ultramarathon runners: the Biochemistry in Endurance Runner Study (BIERS)*. Res Sports Med. 2014; 2:185-92.
38. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. *The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis*. Eur J Intern Med. 2007; 18:90-100.
39. Clarkson PM. *Exertional rhabdomyolysis and acute renal failure in marathon runners*. Sports Med. 2007; 37:361-3.
40. Alpers JP, Jones LK Jr. *Natural history of exertional rhabdomyolysis: a population-based analysis*. Muscle Nerve. 2010; 42(4):487-491.
41. Glassman G. *Crossfit Induce Rhabdo*. The Crossfit journal [internet] 2005 Apr [cited 2016 april 4] Available from: URL: <http://www.crossfit.com/cf-journal/rhabdo.pdf>
42. Jarosky M. *Crossfit is not just a fad*. Sydney Morning Herald. [internet] 2012 Jul [cited 2012 july18] Available from: URL: <https://deadlift dungeon.wordpress.com/2012/07/19/crossfit-is-not-just-a-fad-but-it-needs-to-go-the-way-of-the-dodo/comment-page-1/>

43. Aalborg C, Rød-Larsen C, Leiro I, Aasebø W. *An increase in the number of admitted patients with exercise-induced rhabdomyolysis*. Tidsskr Nor Laegeforen. 2016; 136:1532-1536.
44. Kim J, Lee J, Kim S, Ho YR, Kwang Sm Dong J. *Exercise-induced rhabdomyolysis mechanisms and prevention: a literature review*. J Sport Healthy Sci. 2016; 5:324-333.
45. Quiroga EV, Martínez AO, Arze SA. *Rabdomiolisis, mioglobinuria e injuria renal aguda inducida por el ejercicio: reporte de un caso em el Centro Médico Boliviano Belga*. Gac Med Bol. 2014; 37: 27-30
46. Lee J, Lee SW, Lee JW, Chin HJ, Joo KW, Kim YS et al. *Clinical characteristics of acute renal failure with severe loin pain and patchy renal vasoconstriction*. Kidney Clin Pract. 2012; 31:170-176.
47. Ishikawa I, Saito Y, Shinoda A, Onouchi Z. *Evidence for patchy renal vasoconstriction in man: observation by CT scan*. Nephron. 1981; 27:31-4.
48. Oh KJ, Lee HH, Lee JS, Chung W, Lee JH, Kim SH, Lee JS. *Reversible renal vasoconstriction in a patient with acute renal failure after exercise*. Clin Nephrol. 2006; 66:297-301.
49. Kim SH, Han MC, Han JS, Kim S, Lee JS. *Exercise-induced acute renal failure and patchy renal vasoconstriction: CT and MR findings*. J Comput Assist Tomogr. 1991; 15:985-8.
50. Ishikawa I, Sakurai Y, Masuzaki S, Sugishita N, Shinoda A, Shikura N. *Exercise-induced acute renal failure in 3 patients with renal hypouricemia*. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 1990; 32:923-8.
51. Nakao C, Ookawara O, Kizaki T, Oh-Ishi S, Miyazaki H, Haga S et al. *Effects of swimming training on three superoxide dismutase isoenzymes in mouse tissues*. J ApplPhysiol. 2000; 88: 649-654.
52. Bloomer RJ, Goldfarb AH, Wideman L, MacKenzieMJ,Consitt L. *Effects of acute aerobic and anaerobic exercise on blood markers of oxidative stress*. J Strength Cond Res. 2005; 19: 276-285.
53. Spiropoulos A, Goussets E, Margeli A, Premetis E, Skenderi K, Graphakos et al. *Effect of inflammation induced by prolonged exercise on circulating erythroid progenitors and markers of erythropoiesis*. ClinChem Lab Med 2010; 48: 199-203.
54. Suzuki K, Peake J, Nosaka K, Okutsu M, Abbiss CR, Surriano R, Bishop D, Quod MJ, Lee H, Martin DT, Laursen PB. *Changes in markers of muscle damage, inflammation and HSP70 after an Ironman Triathlon race*. Eur J Appl Physiol. 2006; 98:525-534.
55. Trujillo MH, Fragachán G C. *Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury due to Severe Heat Stroke*. Case Rep Crit Care. 2011; 2011:1-4.

56. Junglee NA, Di Felice U, Dolci A, Fortes MB, Jibani MM, Lemmey AB, Walsh NP, Macdonald JH. *Exercising in a hot environment with muscle damage: effects on acute kidney injury biomarkers and kidney function.* Am J Physiol Renal Physiol. 2013; 305:F813-20.
57. Hartman, DS, Kasales CJ, Potok PS, Kenneth DH. *Genitourinary case of the day: Exercise-induced acute renal failure.* AJR. 1994; 162: 1452-56.
58. Sanders LR. *Exercise-induced acute renal failure associated with ibuprofen, hydrochlorothiazide, and triamterene.* J Am Soc Nephrol. 1995;5:2020-3.
59. Seedat YK, Aboo N, Naicker S, Parsoo I. *Acute renal failure in the "Comrades Marathon" runners.* Ren Fail. 1989;11: 209-12.
60. Smoot MK, Amendola A, Cramer E, Doyle C, Kregel KC, Chiang HY, Cavanaugh JE, Herwaldt LA. *A cluster of exertional rhabdomyolysis affecting a Division I Football team.* Clin J Sport Med. 2013; 23:365-72.
61. Jeannin G, Chiarelli N, Gaggiotti M, Ritelli M, Maiorca P, Quinzani S, Verzeletti F, Possenti S, Colombi M, Cancarini G. *Recurrent exercise-induced acute renal failure in a young Pakistani man with severe renal hypouricemia and SLC2A9 compound heterozygosity.* BMC Med Genet. 2014;15:1-8.
62. Mou LJ, Jiang LP, Hu Y. *A novel homozygous GLUT9 mutation cause recurrent exercise-induced acute renal failure and posterior reversible encephalopathy syndrome.* J Nephrol. 2015;28:387-92.
63. Ohtsuka Y, Zaitzu M, Ichida K, Isomura N, Tsuji K, Sato T, Hamasaki Y. *Human uric acid transporter 1 gene analysis in familial renal hypo-uricemia associated with exercise-induced acute renal failure.* Pediatr Int. 2007;49:235-7.
64. Ito O, Hasegawa Y, Sato K, Mitsui H, Yuda F, Sato H, Ito S, Kudo K. *A case of exercise-induced acute renal failure in a patient with idiopathic renal hypouricemia developed during antihypertensive therapy with losartan and trichlormethiazide.* Hypertens Res. 2003;26:509-13.
65. Maesaka JK, Fishbane S. *Regulation of renal urate excretion: a critical review.* Am J Kidney Dis. 1998;32:917-33.
66. Kimura T, Iio K, Imai E, Rakugi H, Isaka Y, Hayashi T. *Exercise-induced acute kidney injury with reversible posterior leukoencephalopathy syndrome.* Clin Exp Nephrol. 2010;14:173-5.
67. Mima A, Ichida K, Matsubara T, Kanamori H, Inui E, Tanaka M, Manabe Y, Iehara N, Tanaka Y, Yanagita M, Yoshioka A, Arai H, Kawamura M, Usami K, Hosoya T, Kita T, Fukatsu A. *Acute renal failure after exercise in a Japanese sumo wrestler with renal hypouricemia.* Am J Med Sci. 2008;336:512-4.

68. Chakraborty S, Sural S. *A young patient of hereditary renal hypouricaemia presenting with exercise-induced rhabdomyolysis and acute kidney injury*. Ann Clin Biochem. 2013; 50:271-3.
69. Fujieda M, Yokoyama W, Oishi N, Okada T, Kurashige T, Hamada G. *Acute renal failure after exercise in a child with renal hypouricemia*. Acta Paediatr Jpn. 1995; 37:642-4.
70. Kim YH, Cho JT. *A case of exercise-induced acute renal failure with G774A mutation in SCL22A12 causing renal hypouricemia*. J Korean Med Sci. 2011;26:1238-40.
71. Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, Matsushita K, Wakita N, Adachi M, Nonoguchi H, Kitamura K, Hosoyamada M, Endou H, Tomita K. *Two male siblings with hereditary renal hypouricemia and exercise-induced ARF*. Am J Kidney Dis. 2003; 42:1287-92.
72. Kikuchi Y, Koga H, Yasutomo Y, Kawabata Y, Shimizu E, Naruse M, Kiyama S, Nonoguchi H, Tomita K, Sasatomi Y, Takebayashi S. *Patients with renal hypouricemia with exercise-induced acute renal failure and chronic renal dysfunction*. Clin Nephrol. 2000;53:467-72.
73. Nakamura A, Niimi R, Yanagawa Y. *Renal hypouricemia in school-aged children: screening of serum uric acid level before physical training*. Pediatr Nephrol. 2006; 21:1898-900.
74. Igarashi T, Sekine T, Sugimura H, Hayakawa H, Arayama T. *Acute renal failure after exercise in a child with renal hypouricaemia*. Pediatr Nephrol. 1993; 7:292-3.
75. Hisanaga S, Kawamura M, Uchida T, Kondho H, Yoshida T. *Exercise-induced renal failure in a patient with hyperuricosuric hypouricemia*. Nephron. 1994; 66:475-6.
76. Shen H, Feng C, Jin X, Mao J, Fu H, Gu W, et al. *Recurrent exercise-induced acute kidney injury by idiopathic renal hypouricemia with a novel mutation in the SLC2A9 gene and literature review*. BMC Pediatr. 2014; 14: 73.
77. Saito O, Sugase T, Saito T, Akimoto T, Inoue M, Ando Y, et al. *Two cases of renal hypouricemia in which dopamine infusion produced a good recovery from exercise-induced acute kidney injury*. Clinical Nephrology. 2011; 76:83-90.
78. Sato T, Kuno T, Tashiro K, Fujita I, Miyazaki S. *Exercise-induced acute renal failure in a girl with renal hypouricemia*. Acta Paediatr Jpn. 1998; 40:93-5.
79. Ochi A, Takei T, Ichikawa A, Kojima C, Moriyama T, Itabashi M, Mochizuki T, Taniguchi A, Nitta K. *A case of acute renal failure after exercise with renal hypouricemia demonstrated compound heterozygous mutations of uric acid transporter 1*. Clin Exp Nephrol. 2012;16:316-9.

80. Ninomiya M, Ito Y, Nishi A, Matsumoto T, Koga A, Hori Y, Nishida H, Nomura G, Kato H. *Recurrent exercise-induced acute renal failure in renal hypouricemia*. Acta Paediatr. 1996; 85:1009-11.
81. Ohta T, Sakano T, Ogawa T, Kato J, Awaya Y, Kihara H, Kinoshita Y. *Exercise-induced acute renal failure with renal hypouricemia: a case report and a review of the literature*. Clin Nephrol. 2002; 58:313-6.
82. Yim J, Oh KH, Chin H, Ahn C, Kim Sh, Han JS et al. *Exercise-induced renal failure in a patient with congenital renal hypouricaemia*. Nephrol Dial Transplant. 1998; 13; 994-7.
83. Kurihara I, Soma J, Sato H, Ikarashi T, Tsunoda K, Miura R et al. *A case of acute renal failure in a patient with enhanced renal hypouricemia*. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15: 104-6.
84. Watanabe T, Abe T, Oda Y. *Exercise-induced renal failure in a patient with renal hypouricaemia*. Pediatr Nephrol. 2000; 14: 851-2.
85. Hasegawa M, Kawashima S, Toba T, Shikano M, Hasegawa H, Tomita M et al. *Acute renal failure after exercise in a patient with renal hypouricemia*. Clin Exp Nephrol. 1999; 1: 54-8.
86. Kihara M, Ikeda Y, Shibata K, Masumori S, Ikegami T, Kitamura H et al. *Acute renal failure after a mild physical exercise in idiopathic renal hypouricemia*. Nephrol Dial Transplant. 1993; 8: 1384-6.
87. Stiburkova B, Taylor J, Marinaki AM, Sebesta I. *Acute kidney injury in two children caused by renal hypouricaemia type 2*. Pediatr Nephrol. 2012; 27:1411-5.
88. Gusmão L, Galvão J, Possante M. *A resposta do rim ao esforço físico*. Rev Port Nefro Hipert. 2003; 17: 73-80.
89. Borg, G. *Escalas de Borg para a dor e o esforço percebido*. São Paulo: Manole, 2000.
90. Poortmans JR, Blommaert E, Baptista M, Broe, MEDe, Nouwen EJ. *Evidence of differential renal dysfunctions during exercise in men*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1997;76:88-91.
91. Lippi G, Schena F, Salvagno GL, Tarperi C, Montagnana M, Gelati M, Banfi G, Guidi GC. *Acute variation of estimated glomerular filtration rate following a half-marathon run*. Int J Sports Med. 2008;29:948-51.
92. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. *Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis*. Am J Kidney Dis. 2009; 54: 1012-24.

93. Kashani K, Cheungpasitporn W, Ronco C. *Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption*. Clin Chem Lab Med. 2017; 55:1074–89.
94. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. *A basic science view of acute kidney injury biomarkers*. Nephrol Dial Transplant. 2014; 29: 1301–11.
95. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. *The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake*. FEBS Lett. 2005; 579:773–7.
96. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. *Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance*. Acta Physiol. 2017; 219:554–72.
97. Ghatanatti R, Teli A, Tirkey SS, Bhattacharya S, Sengupta G, Mondal A. *Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery*. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2014; 22:234–41.
98. Pennemans V, Rigo JM, Faes C, Reynders C, Penders J, Swennen Q. *Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue?* Clin Chem Lab Med. 2013; 51:1795–802.
99. Gracie JA, Robertson SE, McInnes IB. *Interleukin-18*. J Leukoc Biol. 2003; 73:213–24.
100. Gauer S, Sichler O, Obermuller N, Holzmann Y, Kiss E, Sobkowiak E et al. *IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney*. Kidney Int. 2007; 72:1081–7.
101. Feng M, Sun T, Zhao Y, Zhang H. *Detection of Serum Interleukin-6/10/18 Levels in Sepsis and Its Clinical Significance*. J Clin Lab Anal. 2016; 30:1037–1043.
102. Gonzalez F, Vincent F. *Biomarkers for acute kidney injury in critically ill patients*. Minerva Anesthesiol 2012; 78:1394–403.
103. Wu H, Craft ML, Wang P, Wyburn KR, Chen G, Ma J et al. *IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion*. J Am Soc Nephrol. 2008;19: 2331–41.
104. He H, Li W, Qian W, Zhao X, Wang L, Yu Y, Liu J, Cheng J. *Urinary interleukin-18 as an early indicator to predict contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention*. Exp Ther Med. 2014; 8:1263–1266.
105. Bunel V, Tournay Y, Baudoux T, De Prez E, Marchand M, Mekinda Z et al. *Early detection of acute cisplatin nephrotoxicity: interest of urinary monitoring of proximal tubular biomarkers*. Clin Kidney J. 2017; 10:639–647.
106. Almada C, Cataldo LR, Smalley SV, Diaz E, Serrano A, Hodgson MI, Santos JL. *Plasma levels of interleukin-6 and interleukin-18 after an acute physical exercise: relation with post-exercise energy intake in twins*. J Physiol Biochem. 2013; 69:85–95.

107. Oda K, Miyatake N, Sakano N, Saito T, Miyachi M, Tabata I et al. *Serum interleukin-18 levels are associated with physical activity in Japanese men*. PLoS One. 2013; 8.
108. Zhao C, Ma H, Yang L, Xiao Y. *Long-term bicycle riding ameliorates the depression of the patients undergoing hemodialysis by affecting the levels of interleukin-6 and interleukin-18*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016; 13:91-100.
109. Bhadade RR, deSouza R, Harde MJ, Sridhar B. *Microalbuminuria: a biomarker of sepsis and efficacy of treatment in patients admitted to a medical intensive care unit of a tertiary referral center*. J Postgrad Med. 2014; 60:145-50.
110. Chugh A, Bakris GL. *Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? An update*. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007; 9:196-200.
111. Sinkala M, Zulu M, Kaile T, Simakando M, Chileshe C, Kafita D et al. *Performance Characteristics of Kidney Injury Molecule-1 In Relation to Creatinine, Urea, and Microalbuminuria in the Diagnosis of Kidney Disease*. Int J Appl Basic Med Res. 2017; 7:94-99.
112. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Picariello C, Attanà P, Gensini GF. *Microalbuminuria in non-diabetic STEMI: an independent predictor for acute kidney injury*. Scand Cardiovasc J. 2012; 46:324-9.
113. Yu Y, Jin H, Holder D, Ozer JS, Villarreal S, Shughrue P et al. *Urinary biomarkers trefoil factor 3 and albumin enable early detection of kidney tubular injury*. Nat Biotechnol. 2010; 28:470-7.
114. Wołyniec W, Ratkowski W, Urbański R, Bartoszewicz M, Siluk D, Wołyniec Z et al. *Urinary Kidney Injury Molecule-1 but Not Urinary Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Is Increased after Short Maximal Exercise*. Nephron. 2017; doi: 10.1159/000481179.
115. Shephard RJ. *Exercise proteinuria and hematuria: current knowledge and future directions*. J Sports Med Phys Fitness. 2016; 56:1060-76.
116. Hsiao HW, Tsai KL, Wang LF, Chen YH, Chiang PC, Chuang SM, Hsu C. *The decline of autophagy contributes to proximal tubular dysfunction during sepsis*. Shock. 2012; 37:289-96.
117. Hoffmann D, Fuchs TC, Henzler T, Matheis KA, Herget T, Dekant W et al. *Evaluation of a urinary kidney biomarker panel in rat models of acute and subchronic nephrotoxicity*. Toxicology. 2010; 277:49-58.
118. Kojetin DJ, Venters RA, Kordys DR, Thompson RJ, Kumar R, Cavanagh J. *Structure, binding interface and hydrophobic transitions of Ca²⁺-loaded calbindin-D(28K)*. Nat Struct Mol Biol. 2006; 13:641-7.

119. Arulkumaran N, Sixma ML, Jentho E, Ceravola E, Bass PS, Kellum JA et al. *Sequential Analysis of a Panel of Biomarkers and Pathologic Findings in a Resuscitated Rat Model of Sepsis and Recovery*. Crit Care Med. 2017; 45:e821-e830.
120. Podolsky DK, Lynch-Devaney K, Stow JL, Oates P, Murgue B, De Beaumont M et al. *Identification of human intestinal trefoil factor. Goblet cell-specific expression of a peptide targeted for apical secretion*. J Biol Chem. 1993; 268:6694–702.
121. Hoffmann W. *Trefoil factor family (TFF) peptides and chemokine receptors: a promising relationship*. J Med Chem 2009; 52:6505– 6510.
122. Rinnert M, Hinz M, Buhtz P, Reiher F, Lessel W, Hoffmann W. *Synthesis and localization of Trefoil Factor Family (TFF) peptides in the human urinary tract and TFF2 excretion into the urine*. Cell Tissue Res. 2010; 339:639–47.
123. Coons SJ. *The FDA's critical path initiative: a brief introduction*. Clin Ther 2009; 31:2572– 2573.
124. Astor BC, Köttgen A, Hwang SJ, Bhavsar N, Fox CS, Coresh J. *Trefoil factor 3 predicts incident chronic kidney disease: a case-control study nested within the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Am J Nephrol. 2011; 34:291-7.
125. Bonventre JV: *Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure*. J Am Soc Nephrol 2003; 14 (suppl 1):S55–S61.
126. Shlipak MG, Day EC. *Biomarkers for incident CKD: a new framework for interpreting the literature*. Nat Rev Nephrol. 2013; 9:478-83.
127. Du TY, Luo HM, Qin HC, Wang F, Wang Q, Xiang Y, Zhang Y. *Circulating serum trefoil factor 3 (TFF3) is dramatically increased in chronic kidney disease*. PLoS One. 2013; 8:e80271.
128. Taupin D, Podolsky DK. *Trefoil factors: initiators of mucosal healing*. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003; 4:721–732.
129. Endre ZH. *Recovery from acute kidney injury: the role of biomarkers*. Nephron Clin Pract. 2014; 127:101-5.
130. Dieterle F, Perentes E, Cordier A, Roth DR, Verdes P, Grenet O et al. *Urinary clusterin, cystatin C, beta2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury*. Nat Biotechnol. 2010; 28:463-9.
131. Herrero-Morín JD, Málaga S, Fernández N, Rey C, Diéguez MA, Solís G et al. *Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children*. Crit Care. 2007; 11:R59.
132. Argyropoulos CP, Chen SS, Ng YH, Roumelioti ME, Shaffi K, Singh PP et al. *Rediscovering Beta-2 Microglobulin As a Biomarker across the Spectrum of Kidney Diseases*. Front Med (Lausanne). 2017; 4:73.

133. Rybakowski JK, Abramowicz M, Chłopocka-Wozniak M, Czekalski S. *Novel markers of kidney injury in bipolar patients on long-term lithium treatment*. Hum Psychopharmacol. 2013; 28:615-8).
134. Shinke H, Masuda S, Togashi Y, Ikemi Y, Ozawa A, Sato T et al. *Urinary kidney injury molecule-1 and monocyte chemotactic protein-1 are noninvasive biomarkers of cisplatin-induced nephrotoxicity in lung cancer patients*. Cancer Chemother Pharmacol. 2015; 76:989-96.
135. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E, Ton-Nu TT, Yoerger DM, Jassal DS, et al. *Myocardial injury and ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon*. Circulation. 2006; 114:2325–33.
136. Suzuki M, Sudoh M, Matsubara S, Kawakami K, Shiota M, Ikawa S. *Changes in renal blood flow measured by radionuclide angiography following exhausting exercise in humans*. Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1996; 74:1–7.
137. Sugama K, Suzuki K, Yoshitani K, Shiraishi K, Kometani T. *Urinary excretion of cytokines versus their plasma levels after endurance exercise*. Exerc Immunol Rev. 2013; 19:29–48.
138. Bosch X, Poch E, Grau JM. *Rhabdomyolysis and acute kidney injury*. N Engl J Med. 2009; 361:62-72.
139. Cervellin G, Comelli I, Benatti M, Sanchis-Gomar F, Bassi A, Lippi G. *Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management*. Clin Biochem. 2017; 50:656-662.
140. Lima RS, da Silva Junior GB, Liborio AB, Daher EeF. *Acute kidney injury due to rhabdomyolysis*. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2008; 19:721-9.
141. Meyer M, Sundaram S, Schafhalter-Zoppoth I. *Exertional and CrossFit-Induced Rhabdomyolysis*. Clin J Sport Med. 2017; doi:10.1097/jsm.0000000000000480.
142. Pearcey GE, Bradbury-Squires DJ, Power KE, Behm DG, Button DC. *Exertional rhabdomyolysis in an acutely detrained athlete/exercise physiology professor*. Clin J Sport Med. 2013; 23:496-8.
143. Lozowska D, Liewluck T, Quan D, Ringel SP. *Exertional rhabdomyolysis associated with high intensity exercise*. Muscle Nerve. 2015; 52:1134-5.
144. Honda S, Kawasaki T, Kamitani T, Kiyota K. *Rhabdomyolysis after High Intensity Resistance Training*. Intern Med. 2017; 56:1175-1178.
145. Sugama K, Suzuki K, Yoshitani K, Shiraishi K, Kometani T. *IL-17, neutrophil activation and muscle damage following endurance exercise*. Exerc Immunol Rev. 2012; 18:116-27.

146. Ramos-Campo DJ, Ávila-Gandía V, Alacid F, Soto-Méndez F, Alcaraz PE, López-Román FJ et al. *Muscle damage, physiological changes, and energy balance in ultra-endurance mountain-event athletes*. Appl Physiol Nutr Metab. 2016; 41:872-878.
147. DeFilippis EM, Kleiman DA, Derman PB, DiFelice GS, Eachempati SR. *Spinning-induced Rhabdomyolysis and the Risk of Compartment Syndrome and Acute Kidney Injury: Two Cases and a Review of the Literature*. Sports Health. 2014; 6:333-5.
148. Khalil MA, Saab BR. *Resistance exercise-induced rhabdomyolysis: Need for immediate intervention and proper counselling*. Aust Fam Physician. 2016; 45:898-901.
149. Cairns RS, Hew-Butler T. *Proof of concept: hypovolemic hyponatremia may precede and augment creatine kinase elevations during an ultramarathon*. Eur J Appl Physiol. 2016; 116:647-55.
150. Patel, D. R., R. Gyamfi, and A. Torres. *Exertional rhabdomyolysis and acute kidney injury*. Phys. Sports Med. 2009; 37:71–9.
151. Mydlík M, Derzsiová K, Bohus B. *Renal function abnormalities after marathon run and 16-kilometre long-distance run*. Przegl Lek. 2012; 69:1-4.
152. Apeland T, Danielsen T, Staal EM, Åsberg A, Thorsen IS, Dalsrud TO et al. *Risk factors for exertional rhabdomyolysis with renal stress*. BMJ Open Sport Exerc Med. 2017; 3:e000241.
153. Deferrari G, Bonanni A, Bruschi M, Alicino C, Signori A. *Remote ischaemic preconditioning for renal and cardiac protection in adult patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Nephrol Dial Transplant. 2017; doi:10.1093/ndt/gfx210.
154. Zarbock A, Kellum JA, Van Aken H, Schmidt C, Küllmar M, Rosenberger P et al. *Long-term Effects of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Function I n High-risk Cardiac Surgery Patients: Follow-up Results from the RenalRIP Trial*. Anesthesiology. 2017; 126:787-798.
155. Henstridge DC, Febbraio MA, Hargreaves M. *Heat shock proteins and exercise adaptations. Our knowledge thus far and the road still ahead*. J Appl Physiol. 2016; 120:683–91.
156. Fehrenbach E, Passek F, Niess AM, Pohla H, Weinstock C, Dickhuth HH, Northoff H. *HSP expression in human leukocytes is modulated by endurance exercise*. Med Sci Sports Exerc. 2000; 32:592–600.