



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**EFEITOS DA EXPOSIÇÃO CONTROLADA A AGENTES  
ESTRESSORES SOBRE OS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE  
MILITARES DO EXÉRCITO BRASILEIRO DURANTE  
CURSO DE ALTA INTENSIDADE**

**STÉFANI KÁRITA LIMA DA SILVA VIEIRA**

**GOIÂNIA-GO**

**2024**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

### E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

#### 1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação     Tese     Outro\*: \_\_\_\_\_

\*No caso de mestrado/doutorado profissional, indique o formato do Trabalho de Conclusão de Curso, permitido no documento de área, correspondente ao programa de pós-graduação, orientado pela legislação vigente da CAPES.

Exemplos: Estudo de caso ou Revisão sistemática ou outros formatos.

#### 2. Nome completo do autor

Stéfani Kárita Lima da Silva Vieira

#### 3. Título do trabalho

Efeitos da Exposição Controlada a Agentes Estressores Sobre os Marcadores Bioquímicos de Militares do Exército Brasileiro Durante Curso de Alta Intensidade

#### 4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento  SIM     NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);

b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

**Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Rodrigues Pedrino, Professor do Magistério Superior**, em 03/02/2025, às 12:51, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Stéfani Kárta Lima Da Silva Vieira, Discente**, em 10/06/2025, às 10:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5137065** e o código CRC **C1C5A09C**.

---

Referência: Processo nº 23070.063027/2024-61

SEI nº 5137065

**STÉFANI KÁRITA LIMA DA SILVA VIEIRA**

**EFEITOS DA EXPOSIÇÃO CONTROLADA A AGENTES  
ESTRESSORES SOBRE OS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE  
MILITARES DO EXÉRCITO BRASILEIRO DURANTE  
CURSO DE ALTA INTENSIDADE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências Biológicas.

Área de Concentração: Fisiologia e Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Rodrigues Pedrino

Co-orientadora: Prof. Dra. Denise da Silva Pinheiro

**GOIÂNIA-GO**

**2024**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Vieira, Stéfani Kárita Lima da Silva

Efeitos da Exposição Controlada a Agentes Estressores sobre os Marcadores Bioquímicos de Militares do Exército Brasileiro durante Curso de Alta Intensidade [manuscrito] / Stéfani Kárita Lima da Silva Vieira, Gustavo Rodrigues Pedrino, Denise da Silva Pinheiro. - 2024. LXXVIII, 78 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Gustavo Rodrigues Pedrino; co-orientadora Dra. Denise da Silva Pinheiro.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, Goiânia, 2024.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. rabdomiólise;. 2. preparo físico militar;. 3. lesão muscular;. 4. exercício extenuante;. 5. marcadores de susceptibilidade. I. Pedrino, Gustavo Rodrigues. II. Pinheiro, Denise da Silva. III. Pedrino, Gustavo Rodrigues, orient. IV. Pinheiro, Denise da Silva, co-orient. V. Título.

CDU 612



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**ATA DE DEFESA DE TESE**

Ata Nº 129 da sessão de Defesa de Tese do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas que confere a **Stéfani Kárta Lima da Silva Vieira** o título de Doutora em Ciências Biológicas, na área de concentração em Farmacologia e Fisiologia.

Aos dezenove dias do mês de dezembro de 2024, a partir das 14:00 horas, por videoconferência, realizou-se a sessão pública de Defesa de Tese intitulada “Efeitos da Exposição Controlada a Agentes Estressores Sobre os Marcadores Bioquímicos de Militares do Exército Brasileiro Durante Curso de Alta Intensidade”. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor Gustavo Rodrigues Pedrino (ICB - UFG) com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Doutora Denise da Silva Pinheiro (ICB - UFG), coorientadora; Professor Doutor Turíbio Leite de Barros Neto (UNIFESP), membro titular externo; Professor Doutor André Henrique Freiria de Oliveira (ICB - UFG), membro titular externo; Professor Doutor Daniel Alves Rosa (ICB - UFG), membro titular externo; Professor Doutor Rodrigo Mello Gomes (ICB - UFG), membro titular interno. Durante a arguição os membros da banca não fizeram sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Tese tendo sido a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor Gustavo Rodrigues Pedrino, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos dezenove dias do mês de dezembro de 2024.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Andre Henrique Freiria De Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 19/12/2024, às 17:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Mello Gomes, Professor do Magistério Superior**, em 19/12/2024, às 17:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Denise Da Silva Pinheiro, Biomédico**, em 19/12/2024, às 17:13, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Alves Rosa, Professor do Magistério Superior**, em 19/12/2024, às 17:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Rodrigues Pedrino, Professor do Magistério Superior**, em 19/12/2024, às 17:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



Documento assinado eletronicamente por **Manoel Francisco Biancardi, Coordenador**, em 20/12/2024, às 22:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5043358** e o código CRC **B5C39E08**.

---

**Referência:** Processo nº 23070.063027/2024-61

SEI nº 5043358

## Dedicatória

*Ao autor da vida.  
Aquele cujo domínio do Universo  
está na palma de suas mãos.*

## Agradecimentos

Agradeço a Deus que, em sua infinita bondade, escreveu esse capítulo na história da minha vida e, afim de tornar esse capítulo, apesar de desafiador, o mais leve possível colocou ao meu lado pessoas essencialmente fortes, cujo suporte evitou que meus pés vacilassem e que a minha mente viesse a vaguear.

Por isso, agradeço ao meu porto seguro, meu marido Cristiano Vieira e meu filho Gustavo Vieira, pois vocês foram mais do que compreensivos comigo nesse processo. Foram tantas renúncias e desafios que envolveram vocês dois! Precisei negociar alguns momentos preciosos com vocês, mas obrigada por me apoiarem com tanto amor. Especialmente a você, Cristiano, obrigada por tantas palavras firmes e pontuais de incentivo. Obrigada por sempre me mostrar que eu era capaz e por fazer de tudo para tornar os meus dias mais leves.

Agradeço aos meus pais, Célio e Suely, que me ensinaram a dar os primeiros passos na vida e que também foram os primeiros a me ensinarem o valor da resiliência e da fé. Obrigada pelo apoio que sempre me deram ao longo da vida.

Aos meus amigos, pastores e intercessores Giordanna Bittes e Eduardo Marques, Márcia Caldas e Rodrigo Caldas, Maria Ely, Daniela Bezerra, Rita Cássia Costa, Camila Wahnnon deixo aqui o meu carinho e agradecimento. Obrigada por cada palavra de encorajamento e por cada oração! Vocês sabem o quanto são especiais para mim.

À minha incentivadora, Dra. Laísse Freitas, que, com muita generosidade, me emprestou seus ouvidos em meio ao caos do doutorado. Obrigada por me lembrar diariamente do propósito, mesmo quando tudo parecia fora de controle. Foi você que

lançou essa semente e a regou diuturnamente! Gratidão pela sua existência. Você é incrível!

Às doutoras e amigas Jaqueline Pontes e Vanessa Milhomens, obrigada pela grandeza de compartilharem comigo, sem reservas, os detalhes científicos. Vocês foram sinônimo de tranquilidade e resolução durante esse percurso.

Ao meu orientador, Dr. Gustavo Rodrigues Pedrino, agradeço pela confiança, pela oportunidade de crescimento pessoal e profissional, e pelo compromisso de não me abandonar em cada etapa deste trabalho. À minha co-orientadora, Denise da Silva Pinheiro, sou grata por suas contribuições valiosas e pelo incentivo. À Dra. Stéphanne Madalena, muito obrigada pela colaboração científica e pelo apoio sempre presente naquelas tardes de correção. A vocês, minha sincera gratidão!

Ao Comando de Operações Especiais e aos Comandantes de OM que me apoiaram durante esses anos, deixo aqui registrado todo o meu reconhecimento e respeito aos senhores. Aos militares do 1º Batalhão de Ação de Comandos e da Base Administrativa do COpEsp, que apoiaram essa empreitada científica, muito obrigada.

Em especial, ao Cel Amaral, que foi o militar que me ajudou a enxergar um mar de possibilidades dentro da Força e que me conduziu a apostar nesse projeto. Aos militares que sempre me escutavam a cada novo resultado - Cel Giovanne, Cel Schwalb, Maj Rosalynn e Cap Viana - os senhores não sabiam, mas cada compartilhamento das descobertas aqui presentes, reacendia em mim a satisfação pelo que estava sendo construído, sou profundamente grata pela hombridade dos senhores.

Agradeço pelo profissionalismo de todos os militares do laboratório do PMGU/Gna, do mais moderno ao mais antigo, todo o empenho de vocês foi crucial ao longo dessa jornada.

Por fim, meu agradecimento sincero a todos aqueles que, de alguma forma, se conectaram a mim durante este processo, sendo de perto ou de longe. Saibam que cada gesto, palavra, pergunta e apoio contribuíram para que eu alcançasse o degrau acadêmico mais importante da minha vida.

Muito obrigada por fazerem parte da minha trajetória!

## Epígrafe

“Temer a Deus é o princípio da sabedoria.”

Provérbios 9:10

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	XII
LISTA DE FIGURAS.....	XIII
LISTA DE TABELAS.....	XIV
LISTA DE ANEXOS.....	XV
LISTA DE TABELAS SUPLEMENTARES.....	XVI
RESUMO.....	XVII
ABSTRACT .....	XX
IMPACTO E RELEVÊNCIA DA PESQUISA PARA SOCIEDADE.....	XXII
1.INTRODUÇÃO.....	23
2.OBJETIVOS.....	35
2.1 Objetivo Geral .....	35
2.2 Objetivos Específicos .....	35
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
3.1 Comitê de Ética em Pesquisa .....	36
3.2 Grupos avaliados.....	36
3.3 Coleta das amostras biológicas.....	37
3.4 Processamento e Análises dos marcadores bioquímicos.....	38
3.5 Análises estatísticas dos dados.....	39
4.RESULTADOS.....	42
4.1 Caracterização do perfil bioquímico entre o grupo controle e experimental.....	42
4.1.1 Biomarcadores de Lesão Muscular.....	43
4.1.2 Biomarcadores Hepatológicos.....	45
4.1.3 Biomarcadores de Lesão Renal.....	47
4.2 Marcadores Bioquímicos de aptidão a AECAE.....	49
4.3 Avaliação de preditores de risco de Rabdomiólise durante AECAE.....	50
4.4 Marcadores Bioquímicos como preditores de sucesso diante da exposição ao estresse físico e mental.....	52
5.DISSCUSSÃO.....	56
6.CONCLUSÕES.....	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
ANEXOS.....	75
TABELAS SUPLEMENTARES.....	77

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AAA – Atributos da Área Afetiva  
ADP – adenosina difosfato  
AECAE – Atividade com a Exposição Controlada de Agentes Estressores  
ALT – Alanina aminotransferase  
AST – Aspartato aminotransferase  
ATP – adenosina trifosfato  
CFCC – Curso de Formação Cabos Comandos  
CK – Creatinofosfoquinase  
CK-MB – Creatinofosfoquinase miocárdica  
COpEsp – Comando de Operações Especiais  
dL – Decilitro  
DNA – Ácido desoxirribonucleico  
EB – Exército Brasileiro  
g – Grama(s)  
GGT – Gama-glutamilttransferase  
h – Hora(s)  
HDL - Lipoproteína de alta densidade  
IRA - Insuficiência Renal Aguda  
L – Litro  
LDH – Desidrogenase láctica  
LM – Lesão Muscular  
LRA - Lesão Renal Aguda  
Mmol – Milimolar  
OM – Organização Militar  
PPIQ – Programa Padrão de Instrução da Qualificação  
RBM - Rabdomiólise  
RE – Rabdomiólise por Esforço  
TGO – Transaminase Glutâmica Oxalacética  
TGP – Transaminase Glutâmica Pirúvica  
U – Unidade  
µL – Microlitro

**LISTA DE FIGURAS**

- Figura 1: Esquema demonstrando a linha do tempo em dias, dos momentos em que foram realizadas as coletas de dados em concordância com a atividade realizada nas determinadas etapas ..... 37
- Figura 2: Gráficos representando a concentração dos marcadores de lesão muscular LDH e CK, em U/L, A e B respectivamente, em relação ao tempo, quando comparado o grupo controle com o grupo experimental .....44
- Figura 3: Gráficos representando as concentrações de marcadores hepatológicos TGO/AST (A), TGP/ALT (B), bilirrubina total (C), bilirrubina direta (D), gama-GT (E) e fosfatase alcalina (F), sendo: A- quantificação bioquímica da AST/TGO em U/L, B- quantificação bioquímica da ALT/TGP em U/L, C- quantificação bioquímica da bilirrubina total em mg/dL, D- quantificação bioquímica da bilirrubina total em mg/dL, E- quantificação bioquímica de GGT em mg/dL e F- quantificação bioquímica da fosfatase alcalina em U/L, em relação ao tempo, quando comparados o grupo controle com o grupo experimental.....46
- Figura 4: Gráficos representando as concentrações os marcadores de lesão renal ureia (A), creatinina (B) e relação ureia/creatinina (C), em mg/dL, sendo: A- quantificação bioquímica da ureia, B- quantificação bioquímica da creatinina, C- o cálculo da relação entre ureia e creatinina.....48
- Figura 5: Histograma demonstrando a incidência (%) de casos de Rabdomiólise por Esforço durante os momentos de C1 a C4.....51

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Descrição das etapas de desenvolvimento da AECAE em relação as etapas do curso de formação.....	38
Tabela 2. Descrição de kits comerciais bioquímicos utilizados nas análises.....	41
Tabela 3. Comparação entre os grupos controle e experimental na coleta I dos biomarcadores analisados.....	43
Tabela 4. Comparação entre os grupos com risco e sem risco de Rabdomiólise por Esforço (RE) no momento C1 .....	50
Tabela 5. Potenciais preditores de risco a Rabdomiólise por Esforço (RE) .....	52
Tabela 6. Comparação entre valores basais dos indivíduos que chegaram ao último momento analisado e indivíduos que desistiram antes do término da AECAE.....	53
Tabela 7: Regressão dos valores basais do grupo de indivíduos que chegou ao último momento analisado e grupo de indivíduos que desistiram antes do término da AECAE.....	55

**LISTA DE ANEXOS**

Anexo 1: Figura apresentando os gráficos das concentrações dos demais analitos avaliados, sendo: cálcio total (A), ferro (B), fósforo (C), magnésio (D), CK-MB (E) e ácido úrico (F) .....75

Anexo 2: Figura apresentando os gráficos das concentrações de perfil lipídico e glicose dos indivíduos, sendo: colesterol total (A), HDL (B), triglicerídeos (C) e a glicose (D), em mg/dL.....76

**LISTA DE TABELAS SUPLEMENTARES**

Tabela suplementar 1. Estatísticas descritivas das variáveis nas coletas 1 a 4 nos grupos controle e experimental.....	77
--	----

## RESUMO

A Atividade de Exposição Controlada a Agentes Estressores (AECAE), associada ao desgaste fisiológico promovido pelos treinamentos continuados das tropas do Exército Brasileiro (EB), pode contribuir para o desenvolvimento de rabdomiólise por exercício extenuante ou rabdomiólise por esforço (RE). Caracterizada pela ruptura da membrana das células do músculo esquelético, a RE leva ao aumento dos níveis séricos de proteínas intracelulares e sobrecarga renal, com sintomas que incluem fadiga muscular, fraqueza e urina acastanhada. Estes sintomas podem ser obscurecidos pela exaustão dos treinamentos, resultando em danos renais irreparáveis ou até mesmo óbito. O presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da AECAE sobre marcadores bioquímicos séricos e a incidência de RE, a fim de identificar preditores bioquímicos que possam indicar susceptibilidade ao desenvolvimento de RE entre os sujeitos submetidos à AECAE. Buscamos também avaliar o impacto AECAE sobre a saúde física e bioquímica dos indivíduos, através da medição de vários biomarcadores séricos em diferentes momentos do AECAE. Para isto, foram utilizados os dados laboratoriais de 110 militares do EB. Destes, 49 soldados foram submetidos a AECAE (grupo caso) e 61 soldados não foram submetidos a AECAE (grupo controle). Todos os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFG (Parecer N° 6.287.272/UFG). Foram dosados os níveis séricos de 23 marcadores bioquímicos durante quatro momentos avaliados no estudo: basal (7 dias antes do início da AECAE; C1); AECAE mínima (início da exposição; C2); AECAE máxima (pico da exposição; C3) e recuperação (48 horas após o término da AECAE máxima; C4). A AECAE foi delineada para capacitar os participantes sob situações de estresse físico, psíquico, hídrico e nutritivo de modo controlado. O protocolo buscou simular condições extremas dentro de um ambiente

monitorado para garantir a segurança dos envolvidos e a integridade dos dados coletados. Todas as informações laboratoriais foram disponibilizadas através de um banco de dados anonimizado. Para determinar a função hepática e renal foram calculadas as razões entre AST (Aspartato aminotransferase) e ALT (Alanina aminotransferase) e entre a Ureia e a Creatinina, respectivamente. A concentração sérica de creatinofosfoquinase (CK) > 1000U/L foi utilizada como critério para definição de RE. Durante a AECAE máxima foi observado o aumento dos níveis séricos de CK, Desidrogenase Láctica (LDH), AST, alanina aminotransferase (ALT), Creatinofosfoquinase Miocárdica (CK-MB), ácido úrico, bilirrubinas total e direta, creatinina, ureia, relação ureia/creatinina, lipoproteína de alta densidade (HDL), fósforo (P<sup>+</sup>), magnésio (Mg<sup>+</sup>) e cálcio total (Ca<sup>2+</sup>). Estes valores também foram significativamente maiores aos observados no grupo controle. Ademais, 48 horas após o término da exposição máxima, observou-se que os níveis de LDH, CK, CK-MB, AST, ALT e relação Ureia/Creatinina ainda estavam elevados nos sujeitos submetidos a AECAE. Além disso, baseando-se no aumento do marcador de degradação muscular (CK>1000), verificou-se que 6% dos indivíduos do grupo caso desenvolveram risco de RE na AECAE mínima e 51% na AECAE máxima. Em relação aos preditores de risco, identificamos que indivíduos do grupo experimental com valores basais de relação ureia/creatinina  $\geq 28$  possuem 3,6 vezes mais chances de desenvolverem RE durante exercício de alta intensidade (OR = 3,64 [1,11-11,97]; p = 0,03). A análise dos possíveis marcadores bioquímicos para determinar a suscetibilidade ao sucesso ou insucesso frente a situações estressoras, mostrou que, indivíduos com maiores concentrações basais de bilirrubina direta e CK e menores níveis plasmáticos de ureia, CK-MB e LDH possuem maior predisposição ao sucesso diante da exposição a agentes estressores físicos e psicológicos de alta intensidade.

Os resultados deste estudo demonstram que a AECAE provoca alterações significativas em diversos marcadores bioquímicos séricos, que são indicativos de estresse muscular e disfunção orgânica. Notavelmente, mesmo após 48 horas do término da AECAE, muitos desses marcadores ainda não retornaram aos seus valores basais, sugerindo que este período pode não ser adequado para garantir a completa recuperação muscular e renal. Ademais, o nível basal da razão ureia/creatinina  $\geq 28$  apresenta o potencial de ser utilizado como preditor de susceptibilidade ao desenvolvimento de RE durante AECAE, permitindo a seleção de sujeitos e a mitigação de risco de desenvolvimento dessa condição, que deve ser melhor investigado em estudos futuros. Por fim, o perfil bioquímico basal de bilirrubina direta, CK, ureia, CK-MB e LDH, pode servir como um indicador promissor de maior resiliência e sucesso frente a situações estressoras de alta intensidade.

**Palavras-Chave:** rabdomiólise; lesão renal; preparo físico militar; lesão muscular; exercício extenuante; marcadores de susceptibilidade.

## ABSTRACT

The Activity of Controlled Exposure to Stressors (AECAE), associated with physiological wear promoted by the continued training of troops of the Brazilian Army (EB), may contribute to the development of rhabdomyolysis by strenuous exercise or effort rhabdomyolysis (ER). Characterized by the rupture of the membrane of skeletal muscle cells, ER leads to increased serum levels of intracellular proteins and renal overload, with symptoms that include muscle fatigue, weakness and brown urine. These symptoms can be obscured by exhaustion of training, resulting in irreparable kidney damage or even death. The present study aimed to evaluate the effects of AECAE on serum biochemical markers and the incidence of ER, in order to identify biochemical predictors that may indicate susceptibility to the development of ER among subjects submitted to AECAE. We also sought to evaluate the AECAE impact on the physical and biochemical health of individuals, by measuring various serum biomarkers at different times in AECAE. Of these, 49 soldiers were submitted to AECAE (case group) and 61 soldiers were not submitted to AECAE (control group). All protocols were approved by the UFG's Research Ethics Committee (Opinion No. 6.287.272/UFG). Serum levels of 23 biochemical markers were measured during four moments evaluated in the study: basal (7 days before the beginning of AECAE; C1); minimum AECAE (exposure onset; C2); maximum AECAE (peak exposure; C3) and recovery (48 hours after the end of AECAE Maximum; C4). AECAE was designed to train participants under situations of physical, psychological, water and nutritional stress in a controlled manner. The protocol sought to simulate extreme conditions within a monitored environment to ensure the safety of those involved and the integrity of the data collected. All laboratory information was made available through an anonymized database. To determine the liver and kidney function, the ratios between AST (aspartate aminotransferase) and ALT (alanine aminotransferase) and between urea and creatinine were calculated, respectively. The serum creatine phosphokinase (CK) concentration  $> 1000\text{U/L}$  was used as a criterion for defining ER. During the peak AECAE, increased serum levels of CK, Lactic Dehydrogenase (LDH), AST, alanine aminotransferase (ALT), Creatine Phosphokinase Miocárdica (CK-MB), uric acid, total and direct bilirubin, creatinine, urea, urea/creatinine ratio, high density lipoprotein (HDL), phosphorus (P<sup>+</sup>), magnesium (Mg<sup>+</sup>) and total calcium (Ca<sup>2+</sup>). These values were also significantly higher than those observed in the control group. In addition, 48 hours after the end of maximum exposure, it was observed that the levels of LDH, CK, CK-MB, AST, ALT and Urea/Creatinine ratio were still elevated in subjects submitted to AECAE. In addition,

based on the increase of the muscle degradation marker (CK>1000), it was found that 6% of the individuals in the group developed risk of ER in the minimum AECAE and 51% in the maximum AECAE. In relation to the risk predictors, we identified that individuals from the experimental group with basal values of urea/creatinine 28 ratio have 3.6 times more chances of developing ER during high intensity exercise (OR = 3.64 [1.11-11.97]; p = 0.03). The analysis of possible biochemical markers to determine susceptibility to success or failure in stressful situations, showed that individuals with higher baseline concentrations of direct bilirubin and CK and lower plasma levels of urea, CK-MB and LDH have a greater predisposition to success before exposure to high intensity physical and psychological stressors. The results of this study demonstrate that AECAE causes significant changes in several serum biochemical markers, which are indicative of muscle stress and organ dysfunction. Notably, even 48 hours after the end of AECAE, many of these markers have not yet returned to their baseline values, suggesting that this period may not be adequate to ensure complete muscle and renal recovery. In addition, the basal level of urea/creatinine ratio 28 has the potential to be used as a predictor of susceptibility to ER development during AECAE, allowing the selection of subjects and risk mitigation of developing this condition, that should be better investigated in future studies. Finally, the basal biochemical profile of direct bilirubin, CK, urea, CK-MB and LDH can serve as a promising indicator of greater resilience and success in high intensity stressful situations.

**Keywords:** rhabdomyolysis; renal injury; military fitness; muscle injury; strenuous exercise; susceptibility markers.

## IMPACTO E RELEVÂNCIA DA PESQUISA PARA SOCIEDADE

O exercício físico extenuante é capaz de desencadear o quadro clínico laboratorial denominado Rabdomiólise por Esforço (RE). A RE é caracterizada pela degradação e necrose da musculatura esquelética e extravasamento do conteúdo intracelular para a corrente sanguínea podendo causar diversas complicações clínicas, dentre essas, a injúria renal e, quando não remediada a tempo, podendo até culminar em óbito (1–3).

Indivíduos bem treinados, como militares e atletas, são constantemente desafiados fisicamente, necessitando de boa resistência aos níveis de estresse físico apresentados, tornando a síndrome cada vez mais presente nesses universos. A RE pode acometer indivíduos através do excesso de exercício físico, devendo seu risco ser utilizado como sinal de alerta (4) com monitoramento de marcadores laboratoriais e da sintomatologia característica: urina acastanhada, mialgia e fraqueza (5).

Nesse sentido, evidencia-se na literatura científica a carência de estudos que apontem marcadores para identificar indivíduos que, sob exercício de alta intensidade, apresentariam maior predisposição ao desenvolvimento da RE, como ocorre durante a formação de militares das Operações Especiais, em que se aplica atividade de exposição controlada a determinados níveis de estresse. Em razão disso, o presente trabalho avaliou marcadores bioquímicos de rotina na prática clínica de forma a estabelecer indicadores de predisposição a RE, tendo identificado que os níveis basais da razão ureia/creatinina  $\geq 28$  podem ser utilizados como preditores de susceptibilidade ao desenvolvimento de RE durante exercício de alta intensidade, o que permite o desenvolvimento de estratégias de seleção de sujeitos visando a mitigação do risco de desenvolvimento dessa condição.

## 1. INTRODUÇÃO

A atividade física desempenha um importante papel na qualidade de vida dos seres humanos. São diversos os benefícios que um indivíduo fisicamente ativo pode obter através de uma rotina bem estabelecida de atividade física. Sua prática é capaz de beneficiar tanto a saúde física quanto a mental, promovendo a redução do surgimento de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e vários tipos de cânceres. Além disso, contribui no aumento da aptidão aeróbica, auxilia no tratamento eficaz da depressão e da ansiedade e na redução dos efeitos colaterais do tratamento do câncer (6–8).

Diante dos benefícios evidentes, a prática do exercício físico também afeta positivamente na satisfação e bem-estar dos seres humanos, que por sua vez, os impulsionam a permanecerem mentalmente motivados e, por isso, tem sido cada vez mais sugerida a fazer parte do estilo de vida. Estudos demonstraram que os benefícios extraídos da prática do exercício têm correlação com os marcadores genéticos associados ao armazenamento de gordura, obesidade, fome e saciedade (7,9,10).

No contexto fisiológico, o exercício físico produz metabólitos que afetam o estado de homeostasia e, para restabelecer o equilíbrio, é necessária a interação principalmente entre os sistemas - cardiovascular, muscular, respiratório, endócrino, renal - o que mobiliza a atividade funcional de todo o corpo. De acordo com a intensidade do estímulo, os músculos se contraem resultando em força e aumento da temperatura corporal, favorecendo a capacidade de resistência física, fornecimento de oxigênio aos músculos e prevenção de doenças crônicas. (11–13).

Em comparação com as condições de repouso, o exercício físico promove a necessidade de adaptação em seres humanos (12,14). Durante a execução dos movimentos ocorre o aumento do metabolismo das células musculares (miócitos) que

exigirão maior demanda do sistema circulatório a fim de serem nutridas e oxigenadas (13). A interação dos sistemas irá proporcionar ao indivíduo o condicionamento almejado na prática do exercício (12).

A reorganização dos padrões fisiológicos durante a adaptação ao exercício físico é bastante natural, porém quando o organismo excede sua capacidade adaptativa, em desacordo com a intensidade, o esforço e o descanso, as reservas de energia do corpo tendem a se esvaír, surgindo as sensações de fadiga e exaustão, sendo necessárias respostas metabólicas que regem o denominado estado de exaustão (11,15,16).

Haja vista que o preparo físico é requisito fundamental para determinadas profissões, como é o caso dos militares e atletas, por exemplo, a atividade física deixa de ser apenas parte da rotina e se torna requisito para que estes tenham condições de enfrentar os desafios impostos pela sua carreira que, no caso dos militares, vem acompanhada de desafios que exigem esforços distintos para a execução de suas missões, apontando para a constante necessidade de se condicionar a respostas eficazes, em cenários inesperados e controversos (17–19).

Nesse sentido, a formação do militar das Operações Especiais foi eleita como alvo do presente estudo. Para garantir êxito nas missões reais do Exército Brasileiro (EB) é essencial que os militares sejam, antes, submetidos a situações que aprimorem suas competências físicas e mentais (20) mantendo o condicionamento psicofisiológico uniforme de suas tropas.

Logo, neste universo militar, são disponibilizados diversos cursos de capacitação, cujo enredo principal estará acompanhado da capacidade de superar os próprios limites, necessitando de equilíbrio para tomarem decisões de grande importância, sendo capazes de mapear os danos colaterais da operação a ser

realizada e, assim, justificando a necessidade de capacitar Operadores Especiais.

Nesse contexto, o Comando de Operações Especiais (COpEsp), localizado em Goiânia-GO, promove anualmente um curso dessa magnitude, sendo este o Curso de Formação Cabos Comandos (CFCC), onde os voluntários são submetidos a situações que simulem cenários hostis de forma a propiciar, no decorrer do curso, o desenvolvimento de Atributos da Área Afetiva (AAA) em concomitância aos agentes estressores (21), a (AECAE) - Atividade de Exposição Controlada a Agentes Estressores, nomenclatura definida por este trabalho e alvo desse estudo.

A AECAE tem por finalidade, ressaltar os AAA indispensáveis à formação do caráter do militar Comandos quer seja sob condições caóticas de guerra ou tempos de paz. Os AAA (coragem, iniciativa, equilíbrio emocional, abnegação, comprometimento, espírito de cumprimento de missão e responsabilidade) são trabalhados individualmente e em grupo, de modo simultâneo ao desempenho técnico-prático individual, sendo de vital importância aos futuros Operadores Especiais (21).

O curso de capacitação em estudo, possui a duração de aproximadamente 10 (dez) semanas e, durante esse período, os militares são conduzidos a uma série de atividades e instruções de cunho técnico e tático-operacional, com instruções teóricas e práticas sobre temas altamente específicos da área, como por exemplo: técnicas de fuga e evasão, emprego de armamento, técnicas aeromóveis e aquáticas, manuseio de explosivos, aplicação de lutas para defesa pessoal, tecnologia da informação, técnicas paraquedistas, entre outros.

Segundo o PPIQ, a preparação orgânica e uniforme dos matriculados no CFCC está diretamente relacionada ao nível de aproveitamento individual em relação ao adestramento conferido pela unidade militar durante o curso. Por isso, segue-se um

plano de instruções cujo interesse é capacitar, de maneira uniforme, os futuros Comandos, independente do ano de formação, garantindo assim respostas homogêneas das tropas aos teatros operacionais, reconhecendo-se o que exigir dos alunos e o que esperar como evolução dos conhecimentos adquiridos individualmente e postos em prática, coletivamente (21).

Diante disso, treinamentos que resultem não apenas no condicionamento físico de seus recursos humanos, como também no desenvolvimento de atributos da área afetiva para o combate são realizados pelo profissional militar dentro do EB (20). No entanto, a aplicação ostensiva do exercício físico durante os cursos de alta intensidade, pode culminar em uma série de alterações fisiológicas diretamente associadas à lesão muscular (LM) (15,22–24).

Como mencionado anteriormente, a atividade física de alta intensidade é capaz de promover o desequilíbrio bioquímico no interior das células musculares e em alguns componentes sanguíneos, como o fosfato inorgânico, o ácido láctico, além de determinados prótons e magnésio ( $Mg^+$ ). Estes, por sua vez, acumulam-se dentro dos miócitos, alterando diretamente o funcionamento da maquinaria celular até colapsar o funcionamento de suas organelas (25).

A ruptura de fibras musculares, apesar de ser um processo comum no condicionamento físico de quaisquer outras atividades físicas, deve ser proporcional ao desgaste num todo, levando em consideração o estresse muscular e o período de recuperação ou repouso (26). Os processos de adaptação celular durante a ativação muscular esquelética dependem da biodisponibilidade energética em forma de adenosina trifosfato (ATP), e por isso, exercícios mais excêntricos, por demandarem maior esforço, exigem não apenas mais fonte de ATP, como também, maior resposta adaptativa (15,27).

Em condições de repouso, o cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) é mais abundante no meio extracelular e dentro do retículo sarcoplasmático dos miócitos. Estes níveis são mantidos pela  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase da membrana plasmática (PMCA), o (trocaador sódio/cálcio,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ) também presente na membrana sarcoplasmática e bomba  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase localizada na membrana do retículo sarcoplasmático. Ademais, a bomba de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  da membrana sarcoplasmática mantém os níveis intracelulares de  $\text{Na}^+$  mais baixos e os níveis de  $\text{K}^+$  altos, contribuindo para a manutenção do potencial de repouso nestas células (28,29).

Nesse contexto, a depleção de ATP durante o exercício físico intenso, desencadeia no influxo intracelular excessivo de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ , atraindo moléculas de água para o interior dos miócitos que, comprometendo a integridade intracelular, como que num efeito cascata. Os altos níveis de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, resultarão em contração intensa da miofibrilas, pois o acúmulo de  $\text{Ca}^{2+}$  fora do retículo sarcoplasmático induzirá à contração muscular contínua, exigindo ainda mais ATP. Essa alta demanda energética intracelular será capaz de ativar proteases e fosfolipases dependentes de  $\text{Ca}^{2+}$  e, diante disso, induzir a ruptura dos miócitos (1,28).

Os miócitos que não sofreram lise durante esse processo, permanecerão sujeitos a várias micro rupturas que também levarão ao aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular que, se não remediado, ou seja, cessados os esforços, conduzirá a depleção de ATP e influxo descontrolado de  $\text{Ca}^{2+}$  com contração persistente da célula muscular, desencadeando a proteólise intracelular e a inevitável desintegração do miócito (1,22,30).

Entretanto, estudos comprovam que o exercício extenuante normalmente realizado por grupos, como militares, atletas e trabalhadores agrícolas, é capaz de desencadear na Rbdomiólise (RBM), promovendo sobrecarga renal, através do

colapso dos miócitos, da miólise e da migração de estruturas intracelulares para a corrente sanguínea (3,31). Esse quadro clínico-laboratorial, quando desencadeado pela aplicação ostensiva de treinamentos físicos é conhecida como Rabdomiólise por esforço ou por exercício extenuante (RE) (1,2,19,27,30,32–34).

Combinado com outras respostas celulares, como o estresse oxidativo aumentado e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, à medida que os miócitos sofrem rupturas, componentes intracelulares extravasam para a corrente sanguínea podendo ser quantificadas a partir de dosagens bioquímicas específicas, o que traz maior clareza sobre o grau do dano muscular sofrido na RE (1,35–37).

A RE é caracterizada pela degradação e necrose da musculatura esquelética e extravasamento do conteúdo intracelular para a corrente sanguínea, dando lugar à fadiga progressiva, diminuição do desempenho, injúria renal e, quando não revertida a tempo, pode até culminar em óbito (4,38,39).

Essa síndrome clínica pode apresentar várias complicações, como: anormalidades eletrolíticas, Lesão Renal Aguda (LRA), acidose metabólica, depleção de volume, síndrome compartimental e coagulação intravascular disseminada (40–42). A RBM é uma das principais causas de Insuficiência Renal Aguda (IRA), podendo chegar a mais de 30% dos casos (43), devendo ser utilizada como sinal de alerta juntamente aos exames laboratoriais e à sintomatologia (44).

O quadro clínico-laboratorial pode acometer indivíduos através do excesso de exercício físico, mas pode ser desencadeado através de diferentes etiologias, como uso de drogas ilícitas, intoxicação, esmagamento de membros e excesso de ingestão alcoólica (3,45).

Curiosamente, a narrativa mais antiga desta condição, RBM, se encontra na

Bíblia, Velho Testamento, Livro de Números, capítulo 11, que registra sobre a morte de vários judeus durante o êxodo do Egito, onde a síndrome clínica, ainda desconhecida pela humanidade, foi desencadeada após o consumo de grandes quantidades de codornizes, sendo considerados os sinais e sintomas da miólise, bastante observados no Mediterrâneo, pela intoxicação de *Conium maculatum*, a cicuta venenosa, cujas sementes são, normalmente, consumidas pelas codornas durante a migração da primavera (30).

Nos tempos mais modernos, o primeiro relato histórico da RBM foi inicialmente observado na 1ª Guerra Mundial, mas apenas descrito na 2ª Guerra Mundial, onde dois médicos, Bywaters e Beall, decidiram estudar mais profundamente sobre a possível causa secundária que envolvia o falecimento de militares. Os médicos avaliaram quatro cadáveres e perceberam que a única semelhança que havia entre eles, de acordo com a autópsia, estava relacionada à presença de um pigmento escuro desconhecido no interior dos túbulos renais (1,46).

A semelhança abriu viés para uma série de futuras descobertas e rendeu ao pesquisador Jonh Kendrew, em meados dos anos 60, um prêmio Nobel de Química. O estudioso descobriu que aquele pigmento escurecido presente nos rins dos soldados, mortos na 2ª Guerra Mundial, possuía não apenas um nome, como também uma estrutura agora conhecida, que se tratava da proteína denominada mioglobina (47).

A mioglobina é uma proteína presente no interior das células do músculo esquelético, os miócitos, também utilizada como marcador de degradação muscular por suas concentrações circulantes serem, normalmente, mínimas. Entretanto, por se tratar de uma proteína rapidamente metabolizada, perceber o pico da exaustão através dessa proteína é algo desafiador, pois sua rápida degradação a torna uma

proteína de difícil dosagem sérica, não sendo um marcador muito sensível (47). Esta, por sua vez, é a responsável pelo escurecimento da urina em casos de RE, sendo um dos principais sinais da Tríade Clínica Clássica da RBM - mialgia, urina escurecida (acastanhada) e fadiga (30,32,33,48).

As alterações nas atividades enzimáticas séricas, em virtude da prática do exercício físico, vêm sendo estudadas desde 1958 e abriram portas para outros estudos que fossem capazes de explicar maiores detalhes tanto sobre as reservas proteicas do corpo humano, como também sobre os principais fatores envolvidos quer sejam antes, durante ou após a prática do exercício físico (47).

Partindo deste raciocínio, a LM ocorre de forma proporcional à intensidade das atividades físicas exigidas no preparo de um militar, de forma que, a intensidade do treinamento pode influenciar as concentrações séricas de muitos analitos, tornando-os passíveis de serem quantificados e, desta forma, proporcionar a avaliação do aumento dos níveis séricos de moléculas intracelulares circulantes prevenindo a RE (15,22,23).

O exercício extenuante resulta em aumento das atividades enzimáticas, alterando os níveis séricos de mioglobina, creatinoquinase (CK), desidrogenase láctica (LDH) e aspartato aminotransferase (AST) (30,48,49), além de aumentar as dosagens séricas de  $K^+$ , íons de fosfato e ácido úrico provenientes das células musculares destruídas (1). Com isso, as dosagens dos níveis séricos dessas variáveis bioquímicas auxiliam também no fechamento do diagnóstico da RE, podendo haver também alterações nos níveis de fósforo (P), ureia, creatinina e creatinoquinase miocárdica (CK-MB) (17,24,44,50,51).

Ahmad et al 2021(48), associou o diagnóstico da perda da função renal por RE, principalmente, a uma elevação acentuada nos níveis séricos de CK ( $>1000$  U/L) e

tira bioquímica reagente para sangue com ausência de hematúria microscópica e aparecimento de mioglobina na urina (mioglobinúria).

Diversos estudos definem que o aumento de CK é indicativo para a síndrome e o diagnóstico é possível a partir três a cinco vezes o limite superior de valores normais, ou seja, aproximadamente 1000 U/L, mas existem indivíduos que podem bater níveis de até 5 e 10 vezes do valor máximo previsto para o teste (17,30,44).

A dosagem da enzima CK é reconhecida como o “padrão ouro” na quantificação do dano muscular. O aumento de seus níveis séricos está correlacionado à intensidade e duração dos esforços, uma vez que esta enzima atua na manutenção dos níveis intracelulares de ATP, durante o metabolismo da creatina (49).

Os intervalos da CK atingem seu pico apenas 24 horas após os esforços, retornando aos valores normais entre 3 e 4 dias. As elevações persistentes da CK apontam para LM continuada e uma possível RE (37,41,52). Outros marcadores de LM também podem ser quantificados, como: LDH e AST (53,54) e a confirmação da RE se dá pelo aumento importante dos níveis séricos dessas mesmas variáveis, não sabendo-se precisar necessariamente o quanto (30,49).

Assim como a CK, a enzima LDH é liberada na corrente sanguínea quando as células são danificadas ou destruídas, resultando no aumento de seus níveis séricos. Além disso, essa enzima pode ser utilizada como um marcador geral de injúria celular, já que a LDH estará correlacionada ao aumento da CK e da AST em casos de extremo esforço físico. A atividade sérica da LDH aumenta imediatamente ou 8 horas após o exercício, mas, em contrapartida, durante o infarto do miocárdio agudo, a atividade da LDH atinge o pico somente 48 horas após o início (53).

A LDH é a enzima responsável por converter lactato muscular em piruvato,

sendo essencial para a produção de energia celular. Podendo ser encontrada nas células de vários tecidos corporais, inclusive no coração, fígado, rins, músculo esquelético, cérebro, glóbulos vermelhos e pulmão, esta, por sua vez, é bastante importante na sinalização da integridade dos músculos, em níveis séricos relativamente baixos, o que a torna uma boa marcadora de degradação muscular (53).

A quantificação da atividade de LDH total no soro ou plasma é não-específica e não tem a capacidade de diferenciar o tecido de origem deste componente. A LDH é utilizada no diagnóstico diferencial de anemia hemolítica e como marcador tumoral. As concentrações deste analito encontram-se alteradas em casos de hepatite, nefrite glomerular, embolia pulmonar e leucemia. Por se tratar de um marcador pouco específico, deve ser utilizado em combinação com outros marcadores no diagnóstico de pacientes (53).

Outra enzima importante para o diagnóstico da RBM e que tende a aumentar na corrente sanguínea entre 24h e 48h após o exercício extenuante é a AST (44), que pode ser encontrada não apenas no músculo esquelético, como também em células de diversos órgãos que, porventura, sejam impactados pela sobrecarga do exercício, como: fígado, coração e rins. As transaminases, apesar de quando juntas, serem excelentes sinalizadoras da demanda hepática, quando avaliadas separadamente, podem denunciar degradação de músculo esquelético e RE, sem que, necessariamente, seja observado dano hepático (51).

Apesar de ALT ser encontrada quase que unicamente nos hepatócitos, a AST e a ALT possuem seus níveis relativamente equiparados, porém com a meia vida discrepantes, sendo ALT de 47h e AST de 18h, o que, diante de exercícios continuados, possibilita que AST ultrapasse os níveis séricos da ALT. Por isso, o aumento de AST, pode ser maior que ALT, sem o comprometimento da função

hepática. A ALT é produzida pelo fígado e na maioria dos casos de RE, a AST tende a evidenciar aumentos significativamente relevantes, quando comparados aos níveis séricos da ALT, que permanecem relativamente normais (25).

Durante os esforços continuados, o fígado se encarrega de metabolizar as altas quantidades de purinas circulantes, promovendo uma acidose metabólica que resulta na formação de cilindros tubulares. Com isso, em casos de RE, um dos objetivos mais importantes do tratamento é evitar a LRA e, por isso, uma das maiores preocupações médicas voltadas ao indivíduo que se expõe ao exercício extenuante está relacionada aos níveis séricos dos marcadores que apontam para a funcionalidade renal (46,55,56)

Indivíduos com sobrecarga renal possuem altas concentrações séricas de ureia e creatinina. A creatinina é eliminada do sangue pela filtração glomerular e sua determinação sérica é utilizada para diagnosticar e monitorar a doença renal aguda ou crônica, sendo possível estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) ou avaliar o estado de pacientes submetidos à diálise renal (17,38,48).

A creatinina é o marcador de função renal mais comercializável e acessível, sendo sua dosagem essencial para o bom acompanhamento de um profissional exposto ao exercício continuado. A elevação da creatinina plasmática é descrita como sendo um dos fatores preditivos de Insuficiência Renal Aguda (IRA) na RE, associada à elevação do K<sup>+</sup> e do fosfato séricos e, como resultado, a desidratação seguida de sepse (29,57).

A patogênese da IRA na RBM é multifatorial e os mecanismos propostos são a hipovolemia, levando à isquemia e toxicidade da mioglobina: toxicidade tubular direta, vasoconstrição e formação de cristal nos glomérulos (47).

O diagnóstico precoce de RE durante a capacitação de operadores especiais torna-se um desafio ainda maior durante os cursos de alta intensidade, uma vez que, a exaustão pode mascarar os sinais e sintomas - dor muscular, fraqueza, inchaço ou sensibilidade de músculos moles – da RE (19,42,50,58) o que pode dificultar na prevenção, diagnóstico e decisão médica.

Nesse contexto, sabendo-se que as desadaptações fisiológicas podem ser quantificadas por meio de alterações nas dosagens séricas de marcadores bioquímicos, torna-se possível a ideia de compreender os impactos gerados pelo exercício em determinados nichos (17). Sendo assim, estudar sobre os efeitos das desadaptações em indivíduos antes, durante e após a exposição de agentes estressores, torna-se uma alternativa ímpar de entender como se comportam os marcadores bioquímicos de LM no universo alvo deste estudo e, além disso, avaliar o tempo ideal de recuperação desses indivíduos desafiados durante curso de alta intensidade. Por fim, estudar sobre os impactos do exercício intenso sobre os marcadores bioquímicos de indivíduos expostos a agentes estressores é essencial para a prevenção de casos de RE, no intuito de elencar preditores de sucesso para o curso avaliado, bem como, compreender sobre o tempo de recuperação adequado pós atividade intensa, o que, no quesito saúde, tornaria a capacitação de operadores especiais ainda mais assertiva, segura e econômica para as Forças Armadas.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Caracterizar os marcadores bioquímicos séricos de rotina na prática clínica em indivíduos submetidos ao curso militar de alta intensidade e compreender de que forma os esforços aplicados durante a AECAE alteram essas variáveis.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- i. Avaliar os efeitos da AECAE sobre marcadores bioquímicos séricos;
- ii. Avaliar a incidência de RE em indivíduos deste universo;
- iii. Identificar preditores bioquímicos que possam indicar susceptibilidade ao desenvolvimento de RE entre os sujeitos submetidos à AECAE;
- iv. Compreender de que maneira os esforços aplicados na AECAE influenciam os parâmetros bioquímicos pós-recuperação;
- v. Identificar possíveis marcadores bioquímicos que determinem a susceptibilidade ao sucesso ou insucesso frente a situações estressoras, como os esforços aplicados na AECAE.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Comitê de Ética em Pesquisa**

Uma pesquisa longitudinal do tipo coorte retrospectiva com abordagem analítica foi desenvolvida com o uso de dados laboratoriais bioquímicos disponibilizados no Banco de Dados do CFCC, o qual contou com a participação de militares do COpEsp, todos do sexo masculino e idade entre 18 e 25 anos, monitorados pelo COpEsp durante o CFCC dos anos 2020 e 2021. A presente pesquisa foi autorizada pelo COpEsp, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás (CEP/UFG). O projeto aprovado cujo parecer N° 6.287.272/UFG foi intitulado "Análises Bioquímicas, Imunológicas, Hematológicas, Hormonais, Funcionais e Avaliação dos Componentes Urinários de Militares do Curso de Formação de Cabos Comandos do Exército Brasileiro".

#### **3.2 Grupos avaliados**

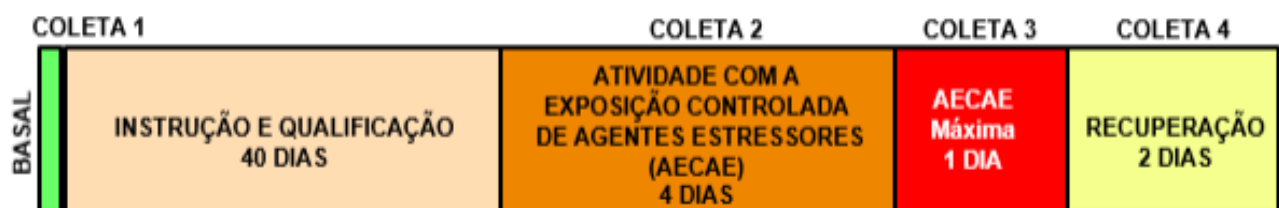
Um total de 110 militares anonimizados foram acompanhados ao longo da pesquisa e distribuídos em dois grupos de estudos: I) grupo controle – composto por 61 sujeitos voluntários e que não foram submetidos à AECAE; II) grupo experimental - composto por 49 indivíduos que foram submetidos à AECAE.

De acordo com o documento interno disponibilizado para esta pesquisa (PPIQ - Programa Padrão de Instrução da Qualificação do CFCC - 1° Batalhão de Ações de Comandos), durante a AECAE, os agentes estressores empregados usualmente são: redução gradativa do alimento fornecido (ração operacional), a racionalização da ingestão hídrica (e nunca a sua restrição absoluta), o aumento gradativo do peso do equipamento de sobrevivência transportado, a execução de longas marchas e a redução das horas de sono/descanso. Além dos fatores elencados acima, alguns

agentes estressores não intencionais também se fazem presentes, como: as condições climáticas adversas da região centro-oeste (baixa umidade, altas temperaturas), o abafamento causado pelo material com que é feito o fardamento da instituição, além das imprevisíveis reações socioafetivas, certamente, expressas diante de um cenário hostil e controverso, o que, de fato, se baseou unicamente nas experiências pessoais de cada indivíduo matriculado.

### 3.3 Coleta das amostras biológicas

As coletas de sangue foram realizadas através de punção venosa no ponto ante cubital do braço, com o sujeito na posição sentada, em tubos de 5 mL *Vacutainer*® contendo ativador de coágulo e gel separador, os quais, após as coletas, foram imediatamente processados. As coletas aconteceram em quatro momentos durante o curso, a saber: Coleta 1 (C1) - coleta realizada 7 dias antes do início do curso (Basal); Coleta 2 (C2) - primeiro dia de AECAE (exposição mínima); Coleta 3 (C3) - último dia de AECAE (exposição máxima) e Coleta 4 (C4) - 2 dias após a AECAE máxima (recuperação), conforme demonstrado na Figura 1 e descrito na Tabela 1.



**Figura 1:** Linha do tempo em dias, destacando os momentos em que foram realizadas as coletas de dados em concordância com a atividade realizada nas determinadas etapas.

**Tabela 1.** Descrição das etapas de desenvolvimento da AECAE em relação as etapas do curso de formação.

SIGLA	ETAPA DO CURSO	ATIVIDADE
C1	Basal	Antes do Início curso - Período sem exposição a agentes estressores
C2	AECAE – Mínima	Início da Atividade com a Exposição Controlada de Agentes Estressores (AECAE), os agentes são: <u>sono, frio, calor, fome, sede, peso transportado/equipamento, desgaste mental e esforço físico</u>
C3	AECAE – Máxima	Dia de maior intensidade da AECAE
C4	Recuperação	48h após a conclusão da AECAE

### 3.4 Processamento e Análise dos marcadores bioquímicos

Os analitos bioquímicos foram dosados nas amostras de soro no equipamento ARCHITCT c4000 – ABBOTT, utilizando kits comerciais disponíveis. As análises bioquímicas foram realizadas, seguindo as especificações do fabricante para cada analito quantificado. A Tabela 2 apresenta as 23 reações bioquímicas analisadas.

As análises bioquímicas foram avaliadas seguindo os critérios de impacto da AECAE sobre os valores de referência de cada variável em relação aos indivíduos expostos e não expostos à AECAE, sendo: i. biomarcadores de LM: CK, LDH TGO/AST e inversão de transaminases (TGO:TGP<1); ii. biomarcadores hepatológicos: ALT/TGP, AST/TGO, gama-GT, bilirrubinas direta e total e fosfatase alcalina; iii. biomarcadores de função renal: ureia, creatinina, relação ureia/creatinina; iv. biomarcador de função cardíaca: CK-MB; e, v. analitos diversos: ferro, glicose, triglicérides, colesterol, HDL, Cl, Na, K, ácido úrico, Mg, P e Ca.

Para o estabelecimento de preditores de risco a RE durante a AECAE, foi

adotado o critério de CK 5 vezes o valor de referência (CK>1000U/L) (30,49), como sendo requisito para a classificação no grupo de risco a RE (GR) durante as etapas da AECAE (C2 e C3). Indivíduos que não se enquadraram nesse critério durante as referidas etapas (ou seja, não atingiram valor de CK>1000U/L) foram classificados no grupo sem risco a RE (GNR – Grupo Não-Risco).

### **3.5 Análises estatísticas dos dados**

A caracterização do perfil dos exames laboratoriais dos militares foi realizada por meio da apresentação de média  $\pm$  desvio padrão ou erro padrão, conforme adequado. A normalidade dos dados foi avaliada utilizando o teste de Shapiro-Wilk. Para comparar os valores basais das variáveis bioquímicas entre os grupos controle e experimental, empregaram-se o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney, dependendo da distribuição dos dados. A comparação das variáveis nos quatro momentos avaliados (C1, C2, C3 e C4) entre os grupos controle e experimental foi realizada por análise de variância (ANOVA) de duas vias. Quando identificadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ), utilizou-se o teste post hoc de Tukey para comparações múltiplas.

Na investigação de preditores de risco para RE, foram utilizados os dados basais (C1) dos indivíduos do grupo experimental, classificados em grupo de risco (GR) e grupo não risco (GNR), com base em critérios pré-estabelecidos. Para identificação de preditores de sucesso ou insucesso na exposição à AECAE, os valores basais foram comparados entre os indivíduos que concluíram a atividade e aqueles que não a concluíram. Essas comparações foram realizadas por meio do teste t de Student e por regressão logística binária, complementada pela análise de curva ROC (Receiver Operating Characteristic) e pela estimativa da área sob a curva (AUC, Area Under Curve) para definição de pontos de corte dos preditores

identificados.

As análises estatísticas foram conduzidas utilizando o software Jamovi (versão 2.3.24). O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ). A caracterização do perfil dos exames laboratoriais dos militares foi realizada por meio de média  $\pm$  desvio ou erro padrão. A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Shapiro-Wilk; os valores basais das variáveis bioquímicas nos grupos controle e experimental foram testados por meio do teste  $t$  de Student ou teste U de Mann-Whitney. A comparação das variáveis nos quatro momentos avaliados em função dos grupos controle e experimental foi realizada por meio da análise de variância (ANOVA) de duas vias seguido por teste Post Hoc de Tukey nas situações em que foram verificadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). Na investigação de preditores de risco de RE foram utilizados os dados basais (C1) dos indivíduos do grupo experimental, classificados em grupo de risco (GR) e grupo não-risco (GNR) de acordo com os critérios estabelecidos. Em relação aos dados de para identificação de preditores a sucesso ou insucesso a exposição a atividades foram comparados os valores basais entre os indivíduos do grupo que concluíram a AECAE e os que não concluíram. As comparações para definição de preditores entre os grupos foram realizadas por teste  $t$  de Student e por regressão logística binária com análise de curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e estimativa de AUC (*Area Under Curve*) para o estabelecimento de pontos de corte dos preditores determinados. Os dados foram analisados com o auxílio do software Jamovi (versão 2.3.24). O nível de significância adotado foi de 5% ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 2.** Kits comerciais bioquímicos utilizados no equipamento *ARCHITECT plus c4000*.

Teste	Metodologia <sup>1</sup>	Kit comercial Referência (REF) <sup>2</sup>	Valor de Referência <sup>3</sup>
<b>Ácido úrico</b>	Uricase	7D76	3,5-7,2 mg/dL
<b>Bilirrubina direta</b>	Reação de Diazo	8G63-21	0,0-0,5 mg/dL
<b>Bilirrubina total</b>	Reação de Diazo	6L45-21 / -41	0,2-1,2 mg/dL
<b>Cálcio</b>	Arsenazo III	3L79-29 / -31/ -41	8,4-10,2 mg/dL
<b>CK</b>	N-Acetil-L-Cisteína (NAC)	7D63-21	30-200 U/L
<b>CK-MB</b>	Método IFCC/Imunoinibição	6K25-30	≤24 U/L
<b>Cloreto</b>	Eletrodo íon seletivo diluído (indireto)	2P32-11 / -50	98-107 mmol/L
<b>Colesterol</b>	Enzimático	7D62	≤ 200 mg/dL
<b>Creatinina</b>	Picrato Alcalino Cinético	3L81-22 / -32	0,72-1,25 mg/dL
<b>Fosfatase alcalina</b>	Para-nitrofenil Fosfato	7D55-21 / -31	40-150 U/L
<b>Ferro</b>	Ferene	6K95-30 / -41	65-175 ug/dL
<b>Fósforo</b>	Fosfomolibdato	7D71-22 / -31	2,3-4,7 mg/dL
<b>Gama-GT</b>	Substrato L-gama-glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida	7D65	12-64 U/L
<b>Glicose</b>	Hexoquinase/G-6-PDH	3L82-21 / -41	70-105 mg/dL
<b>HDL</b>	Detergente seletivo acelerador	3K33-21	≥ 60 mg/dL
<b>LDH</b>	Reação direta de lactato em piruvato	2P56-21 / -41	125-220 U/L
<b>Magnésio</b>	Enzimática	7D70-21 / -31	1,6-2,6 mg/dL
<b>Potássio</b>	Eletrodo íon seletivo diluído (indireto)	2P32-11 / -50	3,5-5,1 mmol/L
<b>Sódio</b>	Eletrodo íon seletivo diluído (indireto)	2P32-11 / -50	136-145 mmol/L
<b>TGO/AST</b>	NADH (sem P-5'-P)	7D81	5-34 U/L
<b>TGP/ALT</b>	NADH (sem P-5'-P)	7D56-21	0-55 U/L
<b>Triglicérides</b>	Glicerol Fosfato Oxidase	7D74-21	<150 mg/dL
<b>Ureia</b>	Urease	7D75-21 / -31	19-44 md/DI

**Notas:** 1. Metodologia descrita pelo fabricante na bula do teste bioquímico;

2. Referência do kit comercial utilizado para o equipamento *ARCHITECT plus c4000*;

3. Valor de referência determinado para o ensaio bioquímico.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Caracterização do perfil bioquímico entre o grupo controle e experimental**

O presente estudo avaliou o perfil bioquímico de 110 militares do COpEsp, nos anos de 2020 e 2021, durante a aplicação controlada de agentes estressores do curso de operações especiais. No intuito de caracterizar o perfil bioquímico dos indivíduos, foi realizada a análise comparativa dos valores basais (C1) do grupo controle (não exposto a AECAE) e do grupo experimental (exposto a AECAE).

Como demonstrado na Tabela 3, apenas as variáveis Glicose e Cálcio apresentaram valores significativamente diferentes na comparação de valores basais entre os grupos controle e experimental. Desse modo, podemos dizer que ambos os grupos possuem padrões bioquímicos semelhantes no momento inicial e que, possíveis alterações do perfil bioquímico estão diretamente relacionadas à exposição do grupo experimental à AECAE.

Para caracterizar a variação dos marcadores avaliados ao longo das etapas do curso foi realizada a comparação dos marcadores bioquímicos nos pontos de C1 a C4, entre os grupos controle e experimental (Tabela Suplementar 1). Os gráficos foram apresentados conforme a distribuição funcional de cada analito, sendo avaliados os momentos de maior intensidade em relação aos seus respectivos momentos de pico ou aparente compensação, quando comparados a própria basal. Além disso, foram analisadas as diferenças entre os grupos controle e experimental nos pontos de C1 a C4.

**Tabela 3.** Comparação dos valores basais entre os grupos Experimental e Controle.

Variável	Experimental (N=61)	Controle (N=49)	p*
<b>Ácido Úrico</b>	6.067±1.132	6.284±1.317	0.365
<b>Bilirrubina D</b>	0.294±0.114	0.302±0.122	0.734
<b>Bilirrubina Total</b>	0.557±0.281	0.623±0.276	0.220
<b>Cálcio</b>	10.080±0.371	9.893±0.379	0.011*
<b>CK</b>	274.918±199.992	365.246±407.009	<sup>a</sup> 0.386
<b>CK-MB</b>	25.014±7.201	30.165±33.330	<sup>a</sup> 0.456
<b>Colesterol</b>	157.122±33.743	153.557±24.345	0.522
<b>Creatinina</b>	0.989±0.126	0.956±0.135	0.186
<b>Ferro</b>	89.245±31.543	100.541±40.896	0.115
<b>Fosfatase Alcalina</b>	67.388±23.572	73.508±19.693	0.141
<b>Fósforo</b>	3.830±0.495	3.895±0.508	0.618
<b>Gama-GT</b>	24.939±8.550	24.803±11.288	0.945
<b>Glicose</b>	91.184±6.369	87.262±10.318	<sup>a</sup> 0.029*
<b>HDL</b>	46.204±10.263	45.574±10.407	0.751
<b>LDH</b>	174.837±27.475	181.262±47.969	0.406
<b>Magnésio</b>	1.911±0.144	1.895±0.118	0.503
<b>TGO</b>	25.306±7.249	26.131±9.715	0.622
<b>TGO/TGP</b>	2.224±6.743	3.787±9.659	0.339
<b>TGP</b>	23.082±8.111	22.344±10.440	0.686
<b>Triglicérides</b>	85.551±45.153	75.328±41.968	0.222
<b>Ur/Crea</b>	28.979±9.230	27.979±6.488	<sup>a</sup> 0.857
<b>Ureia</b>	28.429±8.848	26.492±5.890	<sup>a</sup> 0.391

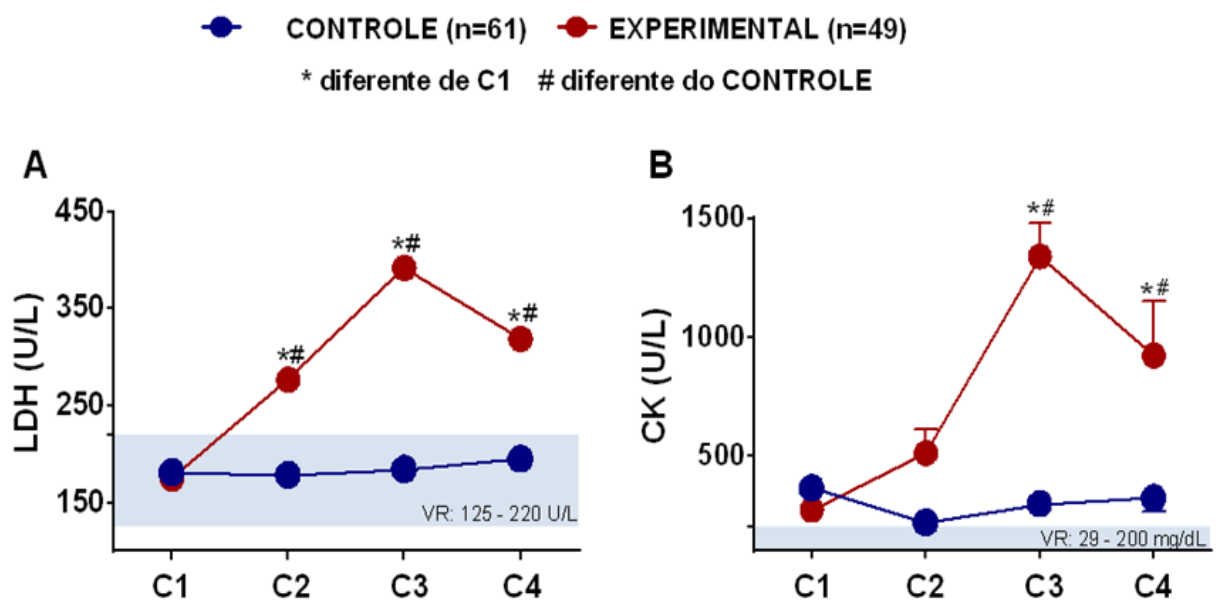
Dados expressos como média ± desvio padrão (DP). Análises por Teste T de Student ou Teste U de Mann-Whitney<sup>a</sup>. Nível de significância p<0.05 (\*).

#### 4.1.1 Biomarcadores de Lesão Muscular

Quando comparados os grupos controle e experimental com relação aos marcadores bioquímicos de LM, percebeu-se um aumento significativo nos valores de LDH (Figura 2A) e CK (Figura 2B) com pico de aumento na C3 (Tabela suplementar 1), a qual corresponde à fase mais intensa do curso (AECAE máxima), de acordo com

o demonstrado na Figura 2.

Ademais, a dosagem de LDH mostrou que o grupo controle apresentou valores semelhantes e dentro da normalidade (<220 U/L) em todos os momentos. Na comparação do grupo experimental em relação ao momento basal, a enzima LDH (Figura 2A) apresentou aumento significativo tanto durante os momentos da AECAE, mínima e máxima, quanto na recuperação, o que aconteceu apenas em C3 e C4 da enzima CK. Considerando o período de recuperação (C4), observa-se que os níveis de ambas as enzimas não retornaram aos valores basais, representados por C1.

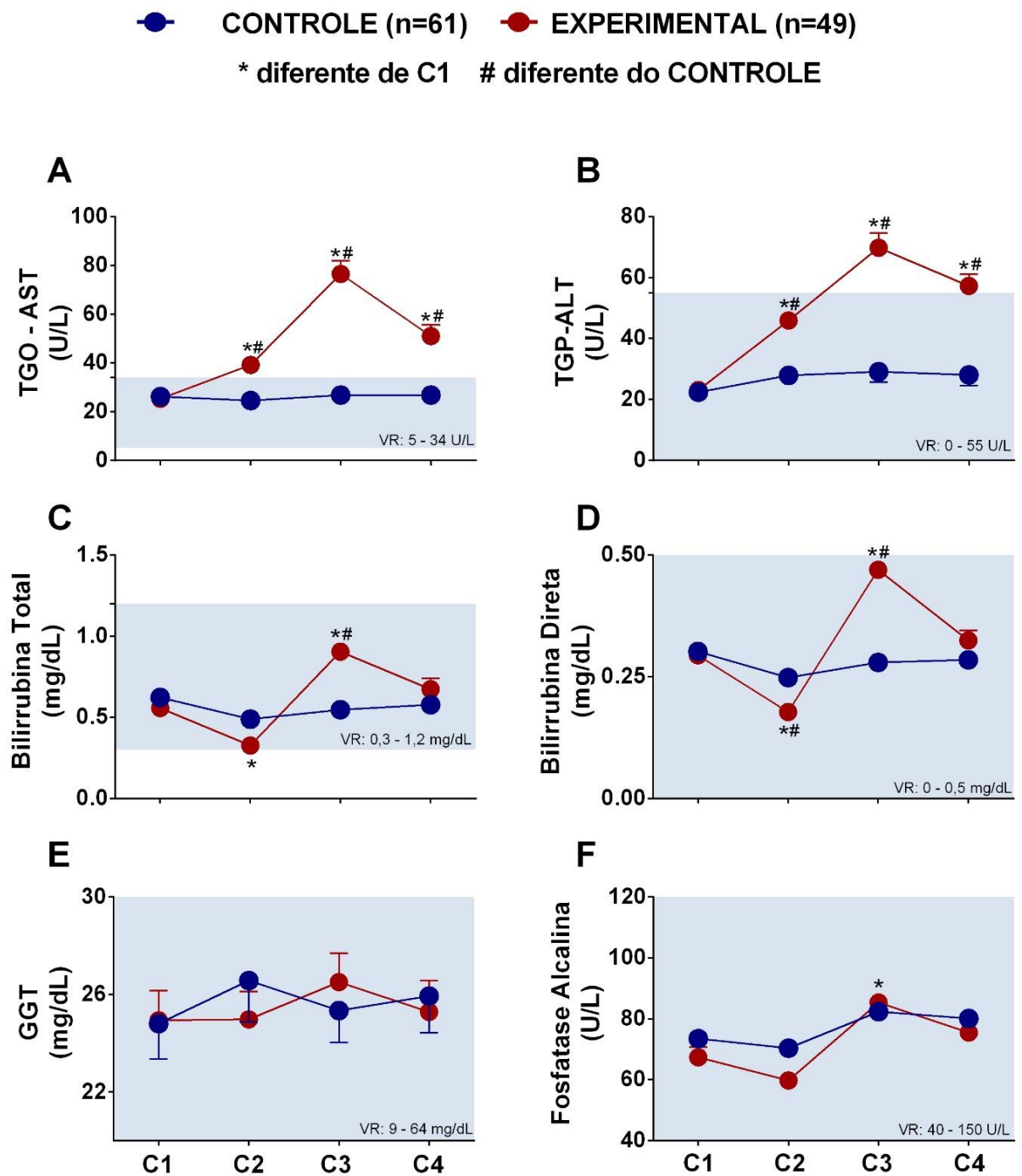


**Figura 2:** Os gráficos apresentam os marcadores de lesão muscular: LDH (A) e CK (B), em U/L. Todos os dados foram expressos como a média e erro padrão das amostras oriundas das coletas de C1 a C4 dos grupos controle (azul) e experimental (vermelho). Os dados foram comparados por ANOVA de duas vias, seguida do teste Post Hoc de Tukey nas situações em que foram verificadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). \* diferente do basal; # diferente do controle. VR = valor de referência.

#### 4.1.2 Biomarcadores Hepatológicos

As enzimas hepáticas do grupo controle e do grupo experimental foram avaliadas a fim de observar se há alguma lesão hepática nos indivíduos após a exposição à AECAE. As dosagens de todos os analitos hepatológicos do grupo controle permaneceram dentro dos valores de referência e não sofreram alterações de C1 e C4 (Figura 3 A-F). Quando comparadas em relação ao tempo e ao grupo controle, as enzimas TGO/AST e TGP/ALT apresentaram valores significativamente aumentados nos três pontos avaliados (C2 a C4) com pico na AECAE máxima (Figura 3 A, B).

Resultado com perfil semelhante foi verificado para as bilirrubinas total (Figura 3C) e direta (Figura 3D), sendo que estas apresentaram diminuição significativa na exposição mínima (C2) e aumentaram seus valores em C3, retornando aos valores basais e dentro dos valores de referência em C4. A enzima fosfatase alcalina apresentou aumento significativo apenas no momento C3, em relação à C1. No entanto, em nenhum dos momentos analisados ultrapassou os valores de referência (Figura 3 F). A enzima GGT não apresentou alteração nos tempos avaliados (Figura 3 E).



**Figura 3:** Os gráficos apresentam os marcadores hepatológicos TGO/AST (A), TGP/ALT (B), bilirrubina total (C), bilirrubina direta (D), gama-GT (E) e fosfatase alcalina (F). Os dados foram comparados por ANOVA de duas vias, seguida do teste Post Hoc de Tukey nas situações em que foram verificadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). \* diferente do basal; # diferente do controle. VR = valor de referência.

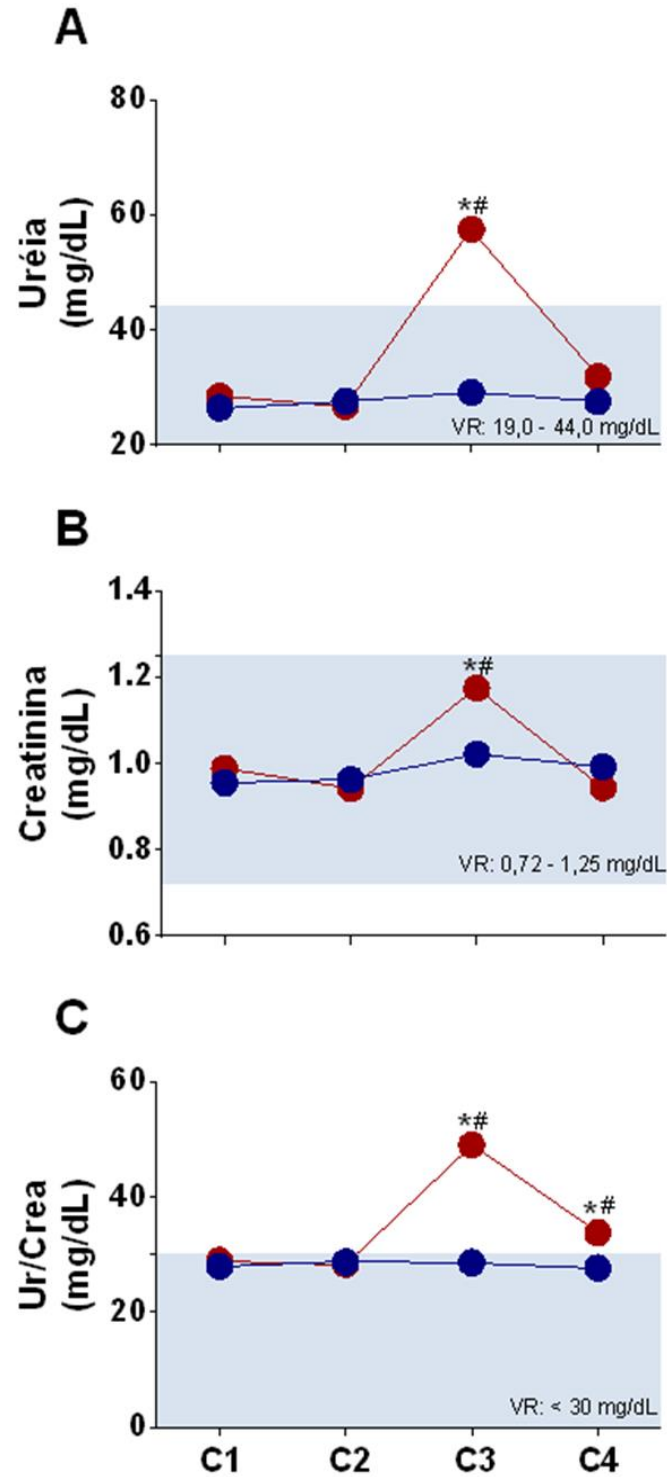
### 4.1.3 Biomarcadores de Lesão Renal

Os marcadores de função renal com o decorrer das atividades de alta intensidade apresentaram alterações apenas no grupo experimental. De acordo com a Figura 4, tanto a ureia (Figura 4A) quanto a creatinina (Figura 4B) do grupo experimental e grupo controle apresentaram seus valores basais equiparados. No entanto, em C3, os referidos analitos tiveram um aumento significativo no grupo experimental, onde a dosagem da ureia ultrapassou o valor de referência, sendo superior a 44U/L.

Quando avaliada a relação ureia/creatinina do grupo experimental, este apresentou valor basal dentro da média esperada em humanos em condições normais (>30mg/dL). No entanto, como demonstrado na Figura 4C, no momento de máxima aplicação de agentes estressores (C3) esta relação atingiu  $49,07 \pm 1,73$  mg/dL, mantendo esses valores acima dos valores observados no basal, e do valor de referência em C4, o que aponta para desidratação e indícios de lesão renal aguda mediante a exposição a AECAE.

● CONTROLE (n=61) ● EXPERIMENTAL (n=49)

\* diferente de C1 # diferente do CONTROLE



**Figura 4:** Os gráficos apresentam os marcadores de lesão renal ureia (A), creatinina (B) e relação ureia/creatinina (C), em mg/dL, Os dados foram comparados por ANOVA de duas

vias, seguida do teste Post Hoc de Tukey nas situações em que foram verificadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). \* diferente do basal; # diferente do controle. VR = valor de referência.

#### **4.2 Marcadores Bioquímicos de aptidão a AECAE**

Para identificar marcadores bioquímicos que indicassem precocemente a aptidão dos indivíduos a suportarem os níveis de estresse aplicados na AECAE, foi realizada uma análise comparativa, utilizando apenas os dados basais (C1), provenientes do grupo experimental. Nessa etapa do estudo, foram avaliados apenas os 22 analitos dos 49 indivíduos expostos à AECAE, sendo estes, classificados em dois grupos: risco de RE (GR) e sem risco de RE (GNR), conforme demonstrado na Tabela 4. Dentre os analitos bioquímicos avaliados, nenhuma das variáveis apresentou diferenças significativas entre os grupos.

**Tabela 4.** Comparação dos valores basais (C1) entre os grupos com risco (GR) e sem risco (GNR) a Rabdomiólise por esforço (RE) do grupo Experimental.

<b>Variável</b>	<b>GR (Média ± DP)</b>	<b>GNR (Média ± DP)</b>	<b>p*</b>
<b>Ácido Úrico</b>	6.317±1.012	5.828±1.207	0.132
<b>Bilirrubina D</b>	0.283±0.113	0.304±0.117	0.533
<b>Bilirrubina Total</b>	0.525±0.242	0.588±0.317	0.439
<b>Cálcio</b>	10.113±0.409	10.048±0.337	0.549
<b>CK</b>	224.667±127.480	323.160±243.864	0.085
<b>CK-MB</b>	23.438±7.447	26.527±6.760	0.135
<b>Colesterol</b>	151.542±31.309	162.480±35.731	0.261
<b>Creatinina</b>	0.977±0.113	1.000±0.139	0.523
<b>Ferro</b>	89.458±32.359	89.040±31.405	0.964
<b>Fosfatase Alcalina</b>	69.250±25.888	65.600±21.498	0.593
<b>Fósforo</b>	4.044±0.381	3.655±0.524	0.079
<b>GGT</b>	23.583±7.512	26.240±9.409	0.282
<b>Glicose</b>	90.875±7.826	91.480±4.718	0.743
<b>HDL</b>	43.458±11.561	48.840±8.234	0.066
<b>LDH</b>	172.500±27.664	177.080±27.671	0.565
<b>Magnésio</b>	1.915±0.141	1.908±0.150	0.883
<b>TGO</b>	24.042±6.068	26.520±8.166	0.235
<b>TGO/TGP</b>	0.625±7.258	3.760±5.953	0.104
<b>TGP</b>	23.417±9.695	22.760±6.424	0.780
<b>Triglicerídeos</b>	89.958±55.807	81.320±32.478	0.509
<b>Ur/Crea</b>	27.614±10.269	30.290±8.105	0.315
<b>Ureia</b>	26.583±8.647	30.200±8.846	0.155

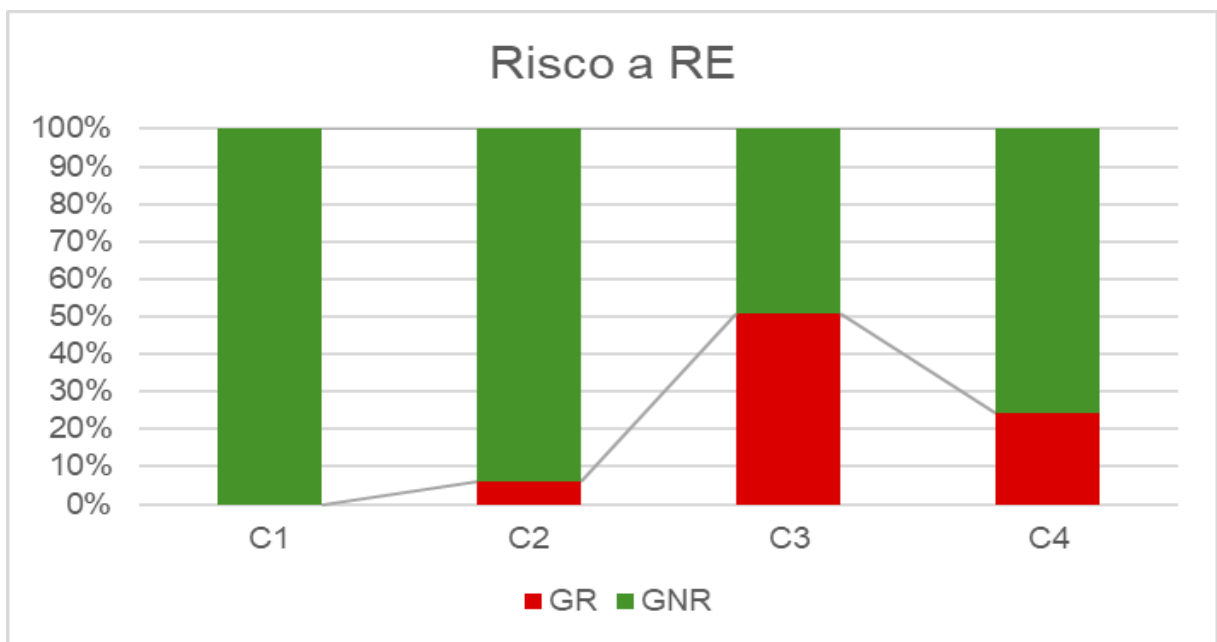
Análises por Teste *t* de Student, nível de significância  $p < 0.05$ .

### 4.3 Avaliação de preditores de risco de Rabdomiólise durante AECAE

A fim de avaliar os preditores de risco para o desenvolvimento de RE durante a exposição à AECAE, o presente estudo utilizou os dados bioquímicos dos 49 indivíduos do grupo experimental, estabelecendo-se como critério para predição de

fator de risco de RE valores de CK>1.000 U/L durante a AECAE máxima, a partir dos dados basais (59).

Como demonstrado na Figura 5, nenhum indivíduo estava em condições de risco RE no primeiro momento, na C1 (Tabela suplementar 1). No entanto, com o decorrer da exposição aos agentes estressores, na AECAE mínima, C2, 6% dos indivíduos migraram para o grupo de indivíduos com potencial probabilidade de RE. Em seguida, o gráfico demonstra que, no momento de maior exposição, AECAE máxima, C3, 51% dos indivíduos apresentaram evidências bioquímicas de possíveis casos de RE. Em seguida, no momento de menor exposição, C4, 25% dos indivíduos apresentaram evidências bioquímicas de possíveis casos de RE.



**Figura 5:** Histograma demonstrativo da incidência (%) de Rabdomiólise por Esforço em relação às coletas (C1 a C4) dos indivíduos do grupo experimental, sendo grupo com risco de RE (GR) e grupo sem risco (GNR).

Para as variáveis que se aproximaram da significância estatística na comparação entre os grupos GR e GNR na Tabela 4 (Ácido Úrico; CK; CK-MB; Fósforo; HDL; razão TGO/TGP e Ureia) e outras variáveis, com relevante alteração durante as fases da AECAE (LDH, TGO, TGP e relação ureia/creatinina) conforme

gráficos das Figuras 2 a 4, foram realizadas análises para estabelecer pontos de corte e nível de associação a fim de verificar sua aplicabilidade como preditores de risco à RE por análise de curva ROC com AUC e regressão logística binária uni variada.

Nesse sentido, foi observado que, das variáveis avaliadas apenas a relação ureia/creatinina apresentou pontos de corte de valores basais significativamente mais elevados nos indivíduos classificados como GR. Haja vista que, a relação ureia/creatinina é importante marcador de função renal (Tabela 5).

**Tabela 5.** Preditores de risco a Rabdomiólise por Esforço (RE).

Variável (mg/dL)	GR N(%)	GNR N(%)	OR (IC95%)	AUC	P
<i>Ur/Crea &lt;28</i>	10 (40,0)	17 (70,8)	3,64 (1,11-11,97)	0,654	0,033*
<i>Ur/Crea ≥ 28</i>	15 (60,0)	7 (29,2)			
<i>Total</i>	25 (100)	24 (100)			

Os resultados sugerem que valores basais da relação ureia/creatinina  $\geq 28$  apresentaram forte associação com o risco a RE, conferindo 3,6 vezes mais chances de desenvolvimento do desfecho em indivíduos expostos a AECAE máxima em relação aos indivíduos que tiveram valores menores para esse índice no grupo experimental.

#### **4.4 Marcadores bioquímicos como preditores de sucesso diante da exposição ao estresse físico e mental**

Para identificar possíveis marcadores bioquímicos que determinem a suscetibilidade ao sucesso ou insucesso frente a situações estressoras, foram analisados os parâmetros basais de dois grupos de indivíduos: 49 que concluíram a AECAE e 56 que desistiram antes ou durante o processo. As diferenças estatísticas entre os analitos avaliados estão detalhadas na Tabela 6.

**Tabela 6:** Análise comparativa entre valores basais do grupo de indivíduos que chegou ao último momento analisado e grupo de indivíduos que desistiram antes do término da AECAE.

<b>Indicador</b>	<b>Variável</b>	<b>Resistentes (n=49)</b>	<b>Desistentes (n=56)</b>	<b>p*</b>
<b>Função hepática</b>	<i>Bilirrubina Direta</i>	0,29 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,0027*
	<i>Bilirrubina Total</i>	0,55 ± 0,04	0,46 ± 0,03	0,0506
	<i>Fosfatase Alcalina</i>	76,3 ± 2,46	64,5 ± 3,41	0,5487
	<i>Gama-GT</i>	24,9 ± 1,22	23,3 ± 1,45	0,3408
	<i>TGO</i>	25,3 ± 1,03	28,4 ± 3,33	0,3998
	<i>TGP</i>	23,0 ± 1,15	26,3 ± 2,42	0,2471
	<i>Inv. transaminases</i>	1,15 ± 0,04	1,15 ± 0,05	0,9622
<b>Função renal</b>	<i>Creatinina</i>	0,9 ± 0,01	1,0 ± 0,02	0,3685
	<i>Ureia</i>	28,4 ± 1,26	30,0 ± 0,96	0,3124
	<i>Ureia/Creatinina</i>	28,9 ± 1,31	29,9 ± 0,96	0,5536
<b>Lesão muscular</b>	<i>LDH</i>	174,8 ± 3,92	173,3 ± 4,73	0,8046
	<i>CK</i>	274,9 ± 28,57	257,7 ± 24,48	0,6469
<b>Outros analitos</b>	<i>CK-MB</i>	25,0 ± 1,02	26,3 ± 1,87	0,5476
	<i>HDL</i>	46,2 ± 1,46	46,1 ± 1,45	0,9705
	<i>Triglicerídeos</i>	85,5 ± 6,45	81,7 ± 6,18	0,6683
	<i>Colesterol</i>	157,1 ± 4,8	162,6 ± 4,28	0,3999
	<i>Ácido Úrico</i>	5,3 ± 0,15	5,9 ± 0,13	0,5449
	<i>Ferro</i>	89,2 ± 4,50	85,7 ± 4,32	0,5686
	<i>Magnésio</i>	1,9 ± 0,02	1,9 ± 0,02	0,4088
<i>Cálcio</i>	10,0 ± 0,05	10,3 ± 0,15	0,2194	

Valores de média ± EPM, análise estatística teste *t Student*, não pareado. \*diferente do grupo de Recuperados; p<0,05.

Com base nos dados obtidos, realizou-se uma análise de regressão logística

com o objetivo de avaliar as probabilidades de sucesso e insucesso dos indivíduos submetidos à exposição a situações de elevado estresse, identificando-se as associações estatisticamente significativas. Os resultados apresentados na Tabela 7 indicam que indivíduos com níveis basais aumentados de bilirrubina direta apresentam maior probabilidade de conclusão bem-sucedida da Atividade de Exposição Controlada a Agentes Estressores Máxima (OR = 411;  $p = 0,005$ ), quando comparados ao grupo de desistentes. Além disso, a creatina quinase (CK) foi identificada como outro marcador de sucesso, com OR = 1,06 ( $p < 0,001$ ). Tais achados sugerem que concentrações elevadas de bilirrubina direta e CK podem indicar uma predisposição a realização de atividades físicas de alta intensidade.

Por outro lado, marcadores associados ao insucesso a exposição a agentes estressores foram identificados, sendo eles: ureia (OR = 0,79;  $p < 0,001$ ), CK-MB (OR = 0,91;  $p = 0,001$ ) e LDH (OR = 0,99;  $p = 0,007$ ). Em conjunto, esses resultados indicam que indivíduos com maiores concentrações basais de bilirrubina direta e CK e menores níveis plasmáticos de ureia, CK-MB e LDH possuem maior predisposição ao sucesso diante da exposição a agentes estressores físicos e psicológicos de alta intensidade.

**Tabela 7:** Regressão dos valores basais do grupo de indivíduos que chegou ao último momento analisado e grupo de indivíduos que desistiram antes do término da AECAE.

	<b>Variável</b>	<b>OR<sup>1</sup></b>	<b>OR<sup>2</sup></b>	<b>p*</b>	<b>AUC</b>
<b>Função hepática</b>	<i>Bilirrubina Direta</i>	410.8 (6.2-27,170.9)	0.002 (0.00-1.00)	0.005*	0.669
	<i>Bilirrubina Total</i>	4.90 (0.95-25.37)	0.20 (0.04-1.06)	0.058	0.618
	<i>Fosfatase alcalina</i>	1.00 (0.99-1.02)	0.99 (0.98-1.01)	0.546	0.540
	<i>Invers. Trans.</i>	1.09 (0.35-3.45)	0.92 (0.29-2.89)	0.881	0.520
	<i>GGT</i>	1.02 (0.98-1.06)	0.98 (0.94-1.02)	0.387	0.594
	<i>TGO/AST</i>	0.99 (0.96-1.02)	1.01 (0.98-1.04)	0.442	0.481
	<i>TGP/ALT</i>	0.98 (0.95-1.01)	1.01 (0.99-1.05)	0.258	0.480
<b>Função renal</b>	<i>Creatinina</i>	0.25 (0.01-5.05)	4.01 (0.20-81.2)	0.366	0.544
	<i>Ureia</i>	0.79 (0.73-0.87)	1.26 (1.15-1.38)	<0.001*	0.906
	<i>Ureia/creatinina</i>	0.53 (0.00-∞)	1.87 (0.00-∞)	0.999	1.00
<b>Lesão muscular</b>	<i>LDH</i>	0.99 (0.98-1.00)	1.01 (1.00-1.01)	0.007*	0.603
	<i>CK</i>	1.09 (1.04-1.15)	0.91 (0.87-0.96)	<0.001*	0.999
<b>Outros analitos</b>	<i>CK-MB</i>	0.91 (0.85-0.96)	1.11 (1.04-1.17)	0.001*	0.691
	<i>HDL</i>	165 (0.00-∞)	0.01 (0.00-∞)	0.999	1.00
	<i>Triglicerídeos</i>	3.68 (0.00-∞)	0.27 (0.00-∞)	0.999	1.00
	<i>Colesterol</i>	0.99 (0.98-1.01)	1.00 (0.99-1.02)	0.397	0.567
	<i>Ácido úrico</i>	0.16 (0.00-∞)	6.34 (0.00-∞)	0.999	1.00
	<i>Cálcio</i>	0.70 (0.37-1.29)	1.43 (0.77-2.67)	0.253	0.545
	<i>Ferro</i>	1.00 (0.99-1.02)	1.00 (0.98-1.01)	0.565	0.529
	<i>Magnésio</i>	0.48 (0.00-∞)	2.07 (0.00-∞)	0.999	1.00

Grupo Resistente<sup>1</sup> (sucesso no curso); Grupo desistente<sup>2</sup> (insucesso no curso). Análise por regressão logística binária. AUC: Area under curve; OR: Odds

## 5. DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou que militares expostos a AECAE possuem alterações em diversos parâmetros bioquímicos, mais especificamente mostramos que: i. na avaliação da degradação muscular, os indivíduos apresentaram aumento dos níveis das enzimas LDH e CK; ii. na função hepática, houve o aumento das transaminases (TGO e TGP) sem a elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina e GGT; iii. na função renal, houve alteração demonstrada pelas dosagens de ureia, creatinina e a relação entre essas; iv. na análise de preditores, foi evidenciado um marcador de predisposição a RE; v. na análise de valores basais entre os indivíduos desistentes e os que AECAE, foi mostrado que níveis basais elevados de bilirrubina direta e CK, e baixos de ureia, CK-MB e LDH, favorecem o sucesso diante de estressores intensos, físicos ou psicológicos.

Exercícios de alta intensidade podem levar ao aumento de biomarcadores séricos, como: CK, LDH e transaminases (2,19,43,51,60). Apesar de LDH e CK serem biomarcadores de degradação de músculo esquelético, TGO e TGP também são liberadas durante a degradação muscular. Os cursos de alta intensidade do EB proporcionam um desgaste fisiológico em indivíduos, sendo essencial que sejam ofertados anualmente pela Instituição contando com equipes multiprofissionais especializadas tanto na área operacional quanto de saúde.

E, principalmente, por não existirem marcadores bioquímicos capazes de prever casos de RE, torna-se imperativo, ao menos, o entendimento de como se comportam os analitos de indivíduos propensos, dentro de uma estratégia ideal de prevenção e, por isso, o quadro clínico-laboratorial da RE tornou-se uma das principais preocupações do EB.

Neste sentido, a referida instituição publicou uma Portaria nº 2002 - Cmt Ex (2019) que prevê um protocolo de prevenção à RBM, entrelaçada à Prevenção de Acidentes, Gerenciamento de Risco e Identificação de Fatores Contribuintes de Acidentes em todas as unidades militares da referida instituição (20). Visando aplicar este protocolo, o COpEsp, promove periodicamente o gerenciamento de riscos nas atividades operacionais previstas no calendário de instruções para toda e qualquer atividade que envolva risco aos seus militares, sendo possível monitorar a saúde desses indivíduos em atividade de risco e na instrução e elencar os níveis de agentes causadores de estresse fisiopatológico, para perceber sinais e sintomas de RE e tratar possíveis casos (61).

Ademais, de acordo com o PPIQ (21), a formação dos indivíduos denominados Comandos é ofertada aos cabos e soldados do COpEsp, contendo seu próprio cronograma de instruções e inserido como uma das prioridades a serem monitoradas através da coleta de amostras biológicas (sangue e urina) durante os momentos elencados como mais importantes pela equipe que monitora a saúde desses militares no decorrer do ano, sendo uma das etapas primordiais para a formação no curso, obter a aprovação na atividade que envolve os AECAE.

Conforme o documento supracitado, o curso avaliado estabelece criteriosamente os níveis de estresse aplicados em cada etapa para que possam ser replicados ano após ano, bem como, um cronograma de visitas médicas e coletas de amostras biológicas previamente planejados conforme essas etapas. Os dados coletados compõem um banco de dados, à disposição da equipe multiprofissional envolvida, por sua vez, alimentado a cada atividade de alta intensidade, dando celeridade à identificação de potenciais candidatos ao desligamento do curso por motivo de saúde.

Diante disso, percebe-se que a missão de se tornar um “Soldado do Gorro Preto” não é algo simples e requer muita resiliência, equilíbrio emocional, condicionamento físico e determinação para conseguir enfrentar as mais variadas situações de combate em diferentes ambientes hostis, nas operações continuadas e sob a exposição controlada de agentes estressores, encontrando maneiras de se adaptar.

Sendo assim, compreende-se que um curso onde os limites individuais são intencionalmente testados, nem sempre resultará no nível de aproveitamento almejado pela instituição que o promove, mesmo que sejam muitos os voluntários, o que, por sua vez, evidencia a importância de se estudar sobre as melhores formas de aproximar do curso aqueles indivíduos que realmente correspondam à frase mística dos próprios instrutores: “Há quem diga que o Comandos já nasce Comandos” (62).

Diante de tantos esforços para se adaptar e com o apoio do COpEsp, o presente estudo trouxe a oportunidade ímpar de entendermos as compensações psicofisiológicas que ocorrem em humanos submetidos a altos níveis de estresse físico e metabólico, visando elencar os efeitos da exposição, mesmo que controlada, associando-a à evasão ou à desistência em virtude da RE, comum entre militares e capaz de desencadear em prejuízo renal devido à combinação perigosa de agentes estressores e o exercício intenso (23).

Nesse contexto, a partir da caracterização das variáveis bioquímicas disponíveis, o desafio de elencar as variáveis que pudessem ser potenciais marcadores, num enredo seguro de aproximar o militar ao almejado “gorro preto”, o que, por sua vez, resultaria diretamente no aumento do número de formados e, em ainda de destacar os indivíduos, antes de iniciarem as exposições controladas, com risco de desenvolver RE o que, como consequência, seria capaz de reduzir os gastos

com internações e hemodiálise de militares em decorrência da RE.

Apesar de outros estudos demonstrarem que o único tratamento se baseia na prevenção de acidentes e, após diagnosticada, na fluído-terapia precoce e intensiva para evitar complicações renais (1,5), nenhum estudo buscou avaliar se estes marcadores poderiam ser preditores de maior susceptibilidade a obter êxito na AECAE e, com isso, mapear os níveis de estresse desencadeadores da RE para mitigar o risco de expor militares a tal condição.

A intensidade e a modalidade do exercício podem mudar a dinâmica enzimática do organismo, bem como a dosagem de seus níveis séricos. Estudos demonstram que a atividade sérica enzimática mais alta pós-exercício é encontrada após competições de esforço prolongado ou de exercícios que incluem contrações musculares excêntricas, como o levantamento ou transporte de peso, induzindo à níveis ainda maiores de atividade enzimática (25), o que acontece com o efetivo alvo desse estudo, pois o militar precisa transportar seu equipamento individual durante as práticas, marchas e exercícios de campo.

O desarranjo promovido pelo excesso de exercício resulta na síndrome do excesso de treino e é capaz de desencadear em alterações comportamentais, bem como, de interferir no bom funcionamento imunológico, neurológico e endocrinológico de indivíduos (26,63). De fato, não apenas nos cursos de alta intensidade disponíveis para militares, como também em eventos de alta resistência para atletas, como as ultramaratonas, ocorrem aumentos significativos nos biomarcadores séricos hepáticos e musculares mais comuns: TGO, TGP, CK e LDH (25).

Um estudo realizado no Colorado, com 112 atletas durante a Leadville 100, de 161 km de altitude, demonstrou que o aumento desses biomarcadores seria devido à liberação de enzimas musculares e não ao prejuízo hepático. Além disso, foi

observado aumento na bilirrubina total nesses indivíduos que, apesar de não significativo em comparação com o valor basal, reflete a ocorrência de hemólise em atividades de resistência (36), podendo ser secundária à degradação dos glóbulos vermelhos pelo efeito do impacto com o solo durante a maratona (64). Os corredores que conseguiram completar a corrida com sucesso apresentaram níveis mais elevados de ALT, AST, LDH e bilirrubina em comparação com aqueles que não conseguiram completar a corrida (51).

À medida que as atividades exigem maior resistência por parte do indivíduo, torna-se inquestionável compreender as mudanças fisiológicas no corpo. Por isso, tendo em vista que o soldado recém ingressado pode realizar os testes para fazer o CFCC, estudos sugerem que, nos períodos de recrutamento e adestramento militar, muita atenção deve ser dada aos recém incorporados, principalmente, aos recrutas que estiverem com excesso de peso e previamente sedentários (17,42).

Além disso, as equipes de militares formada por prestadores de cuidados médicos devem sempre considerar possíveis casos que envolvam a RE durante os treinamentos e exercícios de longa duração, haja vista que, a maior incidência de RE apresenta-se exatamente em indivíduos com as características gerais do grupo analisado pelo presente estudo, sendo estas, indivíduos do sexo masculino, com faixa etária mais jovem (entre 18-25 anos), devendo a equipe médica estar atenta àqueles que apresentarem dor muscular, inchaço, amplitude de movimento reduzida ou urina escurecida, particularmente em condições climáticas quentes (48).

Nesse contexto, estudos sugerem que, para o treinamento militar, a ênfase deve ser colocada na adaptação incremental ou período de adaptação, sendo primordial acontecer antes de um treinamento mais intenso (42), ou seja, antes de um curso de alta intensidade como o CFCC, sendo que os recrutas com maior massa

corporal e pouco preparo físico têm maior chance de desenvolver RE (17,42).

Apesar da alta responsabilidade de prevenir casos de RE em recém ingressos, esta síndrome também ocorre em indivíduos não aclimatados, que realizam atividades físicas extremas, por vezes, sob condições ambientais adversas, como é o caso do militar veterano e, diante disso, também necessitam de atenção os casos repentinos e inexplicáveis de abafamento ou hipertermia que ocorrem em pessoas fisicamente aptas e bem condicionadas, que praticaram exercícios durante toda a vida sem problemas anteriores (27), pois a RE também ocorre com frequência durante períodos prolongados de exercício intenso e em ambientes quentes, o que representa uma ameaça à saúde de qualquer militar (27,42).

Nesse sentido, o presente estudo discute a importância de levar em consideração, não apenas o monitoramento das enzimas de degradação muscular durante os cursos, mas também de compreender como está a saúde da tropa periodicamente como pré-requisito de uma rotina militar ativa e saudável. De fato, a avaliação dos indivíduos na AECAB, eleva a importância de quantificar as enzimas como CK, LDH e transaminases, mesmo que não existam parâmetros bioquímicos específicos para RE, estes analitos sempre se elevam em casos de LM auxiliando no diagnóstico prévio (48) de indivíduos constantemente expostos ao exercício intenso, e de acordo com o presente estudo, a relação ureia/creatinina pode ser avaliada desde o momento basal para evitar lesão renal por RE.

A RE é mais comum no meio militar do que no meio civil, sendo que os valores séricos das transaminases são elevados, sendo isso característico da síndrome (2), o que também acontece neste estudo e se justifica quando dos 22 marcadores avaliados, apenas GGT e Fosfatase Alcalina não apresentaram alterações significativas descartando a hipótese de comprometimento hepático ou alterações

biliares nos indivíduos testados, apesar do aumento significativos das transaminases durante a AECAE, o que sugere maior investigação sobre a real necessidade de dosar analitos que se comportem dessa maneira, durante momentos com essa intensidade. Corroborando com os nossos resultados, estudos anteriores não demonstraram alterações na enzima GGT em eventos de resistência e o que sugere que a maior parte do aumento nesses níveis das transaminases tenha origem muscular e não hepática (24,60).

De uma forma geral, os resultados apontam o período de descanso de 48h (correspondente a C4) como sendo insuficiente para o restabelecimento de níveis basais de vários analitos. Analitos como: TGO (ou AST), TGP (ou ALT), LDH, CK, CK-MB e relação ureia/creatinina, apresentaram níveis maiores que os basais. Enquanto, cálcio e fósforo apresentam níveis menores que os basais. Conforme já apresentado em outros estudos com o mesmo enredo, destaca-se o aumento marcado de CK, associado a TGO, ácido úrico e LDH como marcadores de lesão muscular, sendo que dos marcadores de lesão renal avaliados (ureia, creatinina e relação ureia/creatinina), alterações significativas só foram detectáveis na fase mais intensa (máxima AECAE) do curso.

Trabalho anterior sugere que as enzimas CK e AST só conseguem retornar a seus valores basais em 96h, quando as atividades enzimáticas séricas foram elevadas induzidas pelo exercício (25). Estudo com atletas descreveu que, em resposta ao treinamento, esse universo apresenta os valores séricos de ferro mais baixos e alterações em alguns marcadores bioquímicos como: o aumento na AST (intervalo de 38 a 238 U/l), associados ao aumento nos níveis de CK, com raros casos de aumento na ALT, sugerindo dano muscular sem perda de função hepática (65).

Entretanto, outro estudo concluiu que o aumento dos marcadores de dano

muscular também se faz presente em treinamentos diários prolongados, que ultrapassem as 2 horas e, por isso, a aplicação ostensiva do exercício interfere no equilíbrio necessário entre o treinamento/recuperação, exercício/capacidade de exercício, estresse/tolerância ao estresse e/ou treinamento, outros fatores como: a idade, o sexo e as predisposições genéticas, influenciam consideravelmente sobre a resposta fisiológica e no desempenho durante a aplicação de um esforço (15).

Estudos anteriores explicaram que, manter o condicionamento físico é importante para obter um alto nível de intensidade e assim tornar o estado de exaustão mais distante, porém, entende-se que o condicionamento físico não está relacionado apenas à exposição continuada ao esforço, mas é produto da capacidade homeostática em resposta à interação dos diferentes sistemas, associados à capacidade dos miócitos de gerar ATP suficiente, mesmo quando em baixas concentrações de oxigênio através da adenosina difosfato (ADP) resultante da degradação aeróbia de carboidratos, proteínas e gorduras (15,22).

Para fins de monitoramento de recrutas, homens negros e não treinados apresentam as atividades das enzimas séricas em níveis maiores, existindo uma individualidade notável na variação dos níveis em que as atividades das enzimas séricas aumentam de acordo com o exercício, sendo descrita uma diferença de 50 vezes da CK sérica pós-corrída em atletas saudáveis e igualmente treinados que completaram a mesma corrida de uma maratona de 90 quilômetros (25).

Ao contrário disso nos treinamentos militares, que demandam o carregamento de peso, o exercício excêntrico em indivíduos saudáveis, pode causar a elevação de CK e CK-MB sem que haja o comprometimento renal (52). Em militares, isso acontece em virtude não apenas do desgaste muscular, mas em virtude do aumento da temperatura interna do corpo promovido pelo fardamento e dos demais agentes

estressores presentes em cada atividade (27).

Estudos discutem que, a prática do exercício físico resulta na vasodilatação e no aumento apropriado do fluxo sanguíneo para os músculos. No entanto, à medida que a LM extrapola a capacidade muscular, o  $K^+$  migra dos miócitos para a corrente sanguínea, causando hipercalemia, o que evidencia a importância de se avaliar não apenas a LM (29,66), mas, como também avaliado por este estudo, as dosagens séricas de enzimas como CK-MB e eletrólitos como  $K^+$  para a precaução de arritmias cardíacas fatais

Por isso, além das enzimas marcadoras de LM o presente estudo enfatiza o contexto do monitoramento de eletrólitos através de suas dosagens séricas. Estudos revelam que a sobrecarga aguda e, também, cumulativa em decorrência do não descanso resultam em hipóxia tecidual local, falha das bombas ATPase de  $Na^+/K^+$  e  $Ca^{2+}$  dependentes de ATP e promovem a dependência da glicólise anaeróbica, o que promove o aumento do  $Ca^{2+}$  intracelular, acidose metabólica, permeabilidade do sarcolema e morte de miócitos (12,25,29,66), promovendo ainda mais a necessidade de monitorar o aumento dos marcadores bioquímicos em militares.

Os baixos níveis séricos de  $Ca^{2+}$ , quando associados à hipercalemia, provocam atividade pró-arrítmica e/ou convulsiva, comprometendo ainda mais a viabilidade funcional e estrutural do tecido muscular. A hipercalemia tardia tem sido descrita em alguns casos de Lesão Renal Aguda (LRA) associada à mioglobínúria. Além disso, o  $Ca^{2+}$  quando liberado pelos músculos lesados, pode interferir nos níveis séricos do hormônio da paratireoide (PTH) e da Vitamina D durante o período de recuperação do indivíduo (29).

Os marcadores bioquímicos da LM são provenientes primordialmente dos músculos, podendo causar IRA normalmente associada à mioglobínúria e hipovolemia

e/ou hipoperfusão renal. Além disso, interações que danifiquem os canais iônicos por lesão celular direta ou indireta, o que reduz a disponibilidade de ATP, podem desequilibrar as concentrações de eletrólitos intracelulares (50,52,58,66,67).

Além disso, indivíduos que realizam suas atividades físicas após o exercício em altitude ou no calor sob condições equivalentes ao nível do mar ou no frio promovem um aumento das atividades enzimáticas séricas correlacionadas a atividades excêntricas, como o levantamento de peso, promovendo a dor muscular intensa, em virtude da ruptura do disco Z sarcomérico (12), o que exemplifica a necessidade militar de ser treinado em ambientes inesperados, não podendo prever a missão que futuramente o espera.

Ao investigar a retrospectiva logística de 116 casos simultâneos de RE em militares, estudiosos perceberam que havia associação entre fatores capazes interferir na incidência de casos de RE, podendo potencializar ou reduzir, casos de RE durante treinamento. Segundo o estudo, militares com pouco tempo de serviço, maior índice de massa corporal e falta de exercício físico no último semestre (menos de uma vez por mês) aumentaram significativamente os riscos de desenvolver RE. Em contrapartida, hábitos simples como: a ingestão frequente de frutas, a hidratação contínua, o reabastecimento do cantil com mínimos 2L/dia durante o treinamento e o reabastecimento de água de, pelo menos, 500 mL/hora antes do treinamento diminuiu significativamente o risco de RE (42).

De fato, o presente estudo mostra que a recuperação adequada é essencial aos militares após o CFCC, podendo evitar a fadiga progressiva e a diminuição do desempenho, o que seria de grande prejuízo ao profissional que necessita do constante aprimoramento físico, como é o grupo de indivíduos avaliado neste estudo. Ademais, os achados ressaltam a relevância de estabelecer intervalos de referência

específicos para militares considerando as adaptações fisiológicas decorrentes de treinamento prolongado e atividades extenuantes.

Além disso, nossos resultados demonstram que analisar os valores basais de indivíduos submetidos ao esforço pode ser tão promissor para o sucesso individual no curso, quanto monitorar suas variações no decorrer da exposição ao estresse físico. De acordo com Martínez e colaboradores (2022), treinamento de alta intensidade altera parâmetros bioquímicos basais. Os resultados indicaram níveis elevados de CK, entre atletas, o que corrobora com os nossos achados em que os indivíduos não desistentes também apresentam valores aumentados dos mesmos parâmetros (68), porém durante o treinamento, o dano muscular induzido pelo exercício afeta significativamente a força de jogadores profissionais de futebol durante o período competitivo e, além disso, quanto menores os níveis de CK, maior a força dos atletas, quanto maior a diminuição no nível de CK, maior a taxa de restauração da força (69). Apesar de já estar estabelecido em outros estudos que os valores elevados de CK relacionam-se à RE (1,53), em nosso estudo encontramos uma correlação positiva entre os níveis basais aumentados desse marcador e a chance de sucesso no curso.

A bilirrubina é um potente antioxidante endógeno que protege as células de danos oxidativos. Nesse sentido, o estresse oxidativo induzido pelo exercício poderia ser atenuado por níveis mais altos de bilirrubina o que pode melhorar a recuperação e a adaptação ao estresse, especialmente em ambientes de alto desempenho. Já foi mostrado que atletas de elite têm concentrações significativamente maiores de bilirrubina sérica em relação a população geral, sugerindo que elevações nos níveis de bilirrubina, estão relacionadas à melhora do desempenho atlético e da resiliência, provavelmente devido aos efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios aprimorados (70). Esse resultado é semelhante ao encontrado por nós, em que indivíduos com níveis

basais aumentados de bilirrubina direta apresentam maior probabilidade de conclusão bem-sucedida da AECAE.

## 6. CONCLUSÕES

O presente estudo revela que indivíduos expostos à AECAE possuem um aumento significativo nos valores de CK e LDH com pico de aumento na C3, seguido do aumento dos marcadores renais, ureia, creatinina e relação ureia/creatinina, sugerindo que a AECAE máxima, além de ser o momento de maior desgaste muscular, também proporciona a desidratação e indícios de lesão renal aguda mediante a exposição. Logo, à nível de lesão muscular e renal, a AECAE máxima corresponde ao período mais propenso à RE. Apesar de não haver comprometimento da função hepática, AECAE também promove o aumento das transaminases nos indivíduos, principalmente TGO (ou AST).

Considerando o critério de risco a RE adotado,  $CK > 1000$  U/L, concluímos que, a AECAE mínima também pode desencadear RE nos indivíduos (6%) e no momento de maior exposição, AECAE máxima, 51% dos indivíduos apresentaram evidências bioquímicas de possíveis casos de RE. Os resultados sugerem que valores basais da relação ureia/creatinina  $\geq 28$ , apresentaram forte associação com o risco a RE, conferindo 3,6 vezes mais chances de desenvolvimento do desfecho de RE em indivíduos expostos a AECAE.

Nossos achados confirmam que indivíduos não desistentes apresentam elevação em parâmetros bioquímicos, como CK e bilirrubina direta, similar aos padrões observados em atletas, indicando uma possível adaptação fisiológica a treinamentos intensos. Esses achados reforçam a necessidade de estabelecer intervalos de referência específicos para militares, devido às demandas únicas desse grupo e à escassez de estudos comparativos amplos. Além disso, os resultados sugerem que maiores concentrações basais de bilirrubina direta e CK, associadas a menores níveis plasmáticos de ureia, CK-MB e LDH, estão ligadas a uma maior

predisposição ao sucesso frente a estressores psicofisiológicos de alta intensidade.

Ademais, o músculo necessita de tempo adequado de recuperação para dar respostas positivas ao indivíduo que treina continuamente. Por isso, o dano muscular acumulado ocorrido na AECAE, evidencia a necessidade de uma recuperação maior que 48h. A prática contínua do exercício físico com uma recuperação insuficiente e aplicação ostensiva de agentes estressores prepara o cenário ideal para o surgimento de complicações induzidas pelo exercício, como é o caso da RE em alunos do CFCC, tornando o repouso pós curso essencial até que os marcadores bioquímicos alcancem os níveis basais.

Com isso, o presente estudo traz ênfase não apenas no monitoramento das enzimas avaliadas, como também no descanso após a AECAE. Este estudo conclui que o período de 48h após o AECAE máxima não é suficiente para reinserir o militar em outras atividades extenuantes, sendo necessário esperar que os níveis enzimáticos voltem aos valores basais e, assim, obter um intervalo de recuperação mais adequado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keltz E, Khan FY, Mann G. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. *Muscles Ligaments Tendons J* [Internet]. outubro de 2013 [citado 17 de abril de 2024];3(4):303. Disponível em: /pmc/articles/PMC3940504/
2. Luetmer MT, Boettcher BJ, Franco JM, Reisner JH, Cheville AL, Finnoff JT. Exertional Rhabdomyolysis: A Retrospective Population-based Study. *Med Sci Sports Exerc*. 1º de março de 2020;52(3):608–15.
3. Cintra M, Pedraza Cezón LA, Martín Navarro JA, Torres Aguilera E, Albalate Ramón M, Alcázar Arroyo R, et al. Fracaso renal agudo por rabiomiólisis en relación con abiraterona y rosuvastatina. *Nefrología*. maio de 2023;43(3):374–6.
4. Cho J, Na J, Bae E, Lee TW, Jang HN, Cho HS, et al. The incidence, risk factors, and clinical outcomes of rhabdomyolysis associated with fenoverine prescription: a retrospective study in South Korea (1999-2014). *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2020 [citado 4 de dezembro de 2023];21. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40360-020-00408-3>
5. Baeza-Trinidad R. Rabiomiólisis: un síndrome a tener en cuenta. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 25 de março de 2022 [citado 12 de novembro de 2023];158(6):277–83. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-rabiomiolisis-un-sindrome-tener-cuenta-S0025775321006357>
6. Warburton DER, Bredin SSD. Health Benefits of Physical Activity: A Strengths-Based Approach. *Jornal Clinical Medicine* [Internet]. 2019 [citado 10 de maio de 2024];8:1–15. Disponível em: [www.mdpi.com/journal/jcm](http://www.mdpi.com/journal/jcm)
7. Sabri S, Rashid N, Mao ZX. Physical Activity and Exercise as a Tool to Cure Anxiety and Posttraumatic Stress Disorder. 6 de maio de 2023 [citado 13 de maio de 2024]; Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2023/4294753>
8. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: A systematic review of current systematic reviews. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 1º de setembro de 2017 [citado 10 de maio de 2024];32(5):541–56. Disponível em: [https://journals.lww.com/co-cardiology/fulltext/2017/09000/health\\_benefits\\_of\\_physical\\_activity\\_\\_a\\_systematic.10.aspx](https://journals.lww.com/co-cardiology/fulltext/2017/09000/health_benefits_of_physical_activity__a_systematic.10.aspx)
9. Mahindru A, Patil P, Agrawal V. Role of Physical Activity on Mental Health and Well-Being: A Review. *Cureus*. 7 de janeiro de 2023;15(1).
10. Wang Y, Ashokan K. Physical Exercise: An Overview of Benefits From Psychological Level to Genetics and Beyond. *Front Physiol* [Internet]. 12 de agosto de 2021 [citado 14 de maio de 2024];12. Disponível em: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
11. Wanner SP, Prímola-Gomes TN, Pires W, Guimarães JB, Hudson ASR, Kunstetter AC, et al. Thermoregulatory responses in exercising rats: methodological aspects and relevance to human physiology. *Temperature: Multidisciplinary Biomedical Journal* [Internet]. 2 de outubro de 2015 [citado 16 de junho de 2024];2(4):457. Disponível em: /pmc/articles/PMC4844073/
12. Ament W, Verkerke G. Exercise and fatigue. *Sports Medicine*. 2009;39(5):389–422.
13. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee DC, et al. Exercise and the cardiovascular system: Clinical science and cardiovascular outcomes. Vol. 117, *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 207–19.
14. Sawka MN, Montain SJ. Fluid and electrolyte supplementation for exercise heat stress.
15. Burini FHP, de Oliveira EP, Burini RC. (Mal) adaptações metabólicas ao treinamento contínuo: concepções não consensuais de terminologia e diagnóstico. *Revista Brasileira*

- de Medicina do Esporte [Internet]. 2010 [citado 26 de novembro de 2023];16(5):388–92. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/wr8gYCKPvZ3CBsvZdJM6Qfn/>
16. Périard JD, Eijsvogels TMH, Daanen HAM. Exercise under heat stress: thermoregulation, hydration, performance implications, and mitigation strategies. *Physiol Rev* [Internet]. 1º de outubro de 2021 [citado 16 de junho de 2024];101(4):1873–979. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33829868/>
  17. CAMPOS LCB, CAMPOS FAD, BEZERRA TAR, PELLEGRINOTTI ÍL. Effects of 12 Weeks of Physical Training on Body Composition and Physical Fitness in Military Recruits. *Int J Exerc Sci* [Internet]. 2017 [citado 29 de abril de 2024];10(4):560. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5466411/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33829868/)
  18. Silva JR, Rumpf MC, Hertzog M, Castagna C, Farooq A, Girard O, et al. Acute and Residual Soccer Match-Related Fatigue: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Medicine*. 1º de março de 2018;48(3):539–83.
  19. Nye NS, Kasper K, Marc Madsen C, Szczepanik M, Covey CJ, Oh R, et al. Clinical Practice Guidelines for Exertional Rhabdomyolysis: A Military Medicine Perspective [Internet]. Disponível em: <https://www.>
  20. Ministério da Defesa. Diretriz para o Monitoramento da Saúde do Militar nas Atividades de Risco, na Instrução Militar e em Operações no Exército Brasileiro. Portaria nº 2.002-Cmt Ex, 2002 Brasil: [http://www.sgex.eb.mil.br/sg8/006\\_outras\\_publicacoes/01\\_diretrizes/01\\_comando\\_do\\_exercito/port\\_n\\_2002\\_cmdo\\_eb\\_13dez2019.html](http://www.sgex.eb.mil.br/sg8/006_outras_publicacoes/01_diretrizes/01_comando_do_exercito/port_n_2002_cmdo_eb_13dez2019.html); dez 13, 2019.
  21. Comando de Operações Especiais do Exército Brasileiro. PROGRAMA PADRÃO DE INSTRUÇÃO DA QUALIFICAÇÃO: A FORMAÇÃO DO CABO/SOLDADO COMANDOS (CFCC) DO 1º BAC. Goiânia; 2013.
  22. Spada TC, Silva JMRD, Francisco LS, Marçal LJ, Antonangelo L, Zanetta DMT, et al. High intensity resistance training causes muscle damage and increases biomarkers of acute kidney injury in healthy individuals. *PLoS One*. 1º de novembro de 2018;13(11).
  23. Apeland T, Danielsen T, Staal EM, Thorsen IS, Ole Dalsrud T, Ørn S. Risk factors for exertional rhabdomyolysis with renal stress. *Exerc Med* [Internet]. 2017;3:241. Disponível em: [www.gentian.no](http://www.gentian.no)
  24. Bird SR, Linden M, Hawley JA. Acute changes to biomarkers as a consequence of prolonged strenuous running. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(2):137–50.
  25. Noakes TD. Effect of Exercise on Serum Enzyme Activities in Humans. *Sports Medicine* [Internet]. 1987;4(4):245–67. Disponível em: <http://link.springer.com/10.2165/00007256-198704040-00003>
  26. Cadegiani FA, Kater CE. Basal hormones and biochemical markers as predictors of overtraining syndrome in Male athletes: The EROS-Basal study. *J Athl Train*. 2019;54(8):906–14.
  27. Capacchione JF, Muldoon SM. The relationship between exertional heat illness, exertional rhabdomyolysis, and malignant hyperthermia. Vol. 109, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 1065–9.
  28. Martinsen A, Dessy C, Morel N. Regulation of calcium channels in smooth muscle: New insights into the role of myosin light chain kinase. Vol. 8, *Channels*. Landes Bioscience; 2014. p. 402–13.
  29. Pakkyara A, Mohsin N, Budruddin M, Mohammad AJE, Mohammad K. Calcium Kinetic in a patient with acute renal failure due to Rhabdomyolysis: A Case Report and Review of Literature. *Oman Med J*. 2010;25(4).
  30. Gupta A, Thorson P, Penmatsa KR, Gupta P. Rhabdomyolysis: Revisited. *Ulster Med J* [Internet]. 2021 [citado 27 de maio de 2024];90(2):61–9. Disponível em: <http://www.ums.ac.uk>

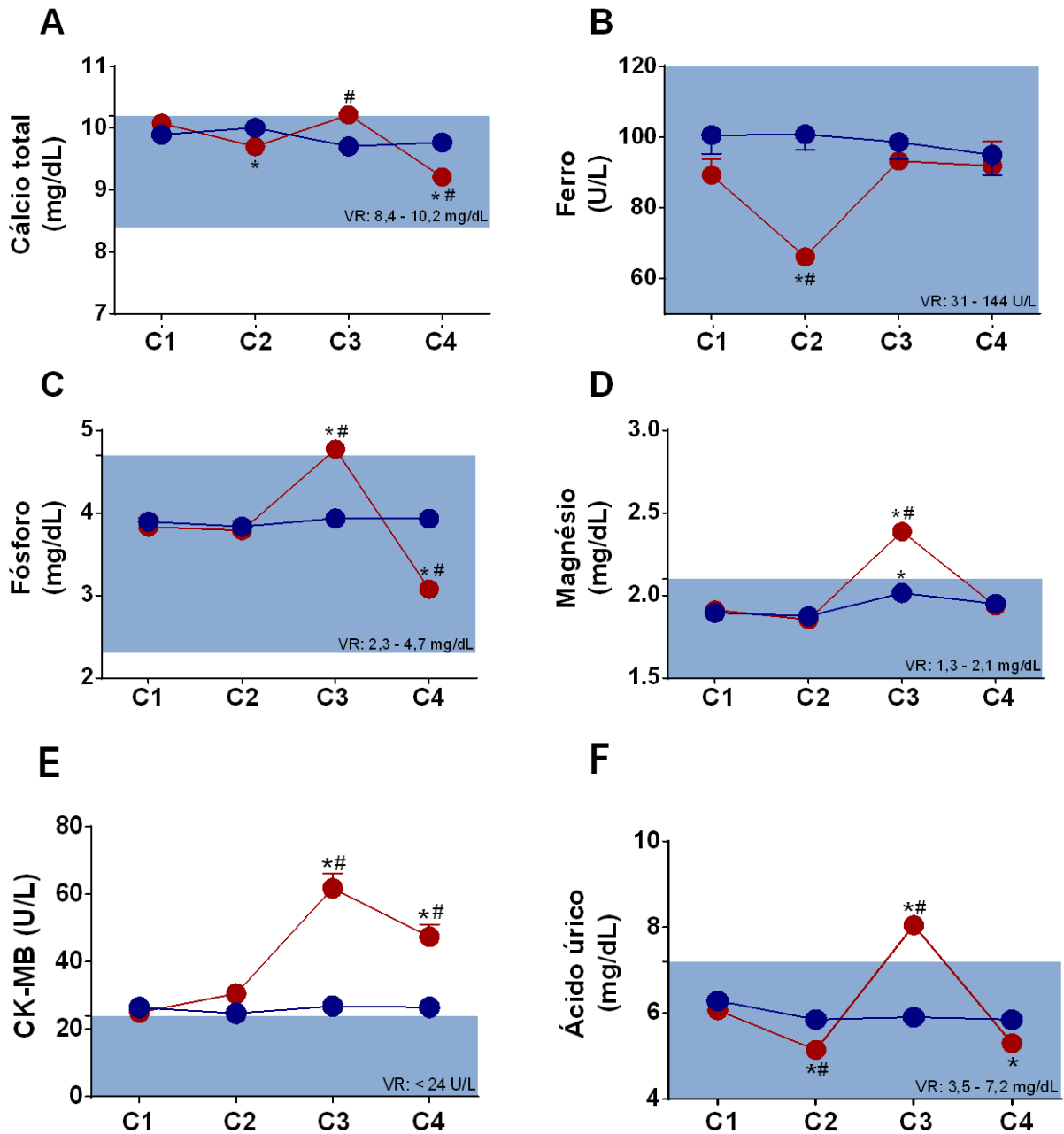
31. José Galvão; Luís Gusmão; Marília Possante. INSUFICIÊNCIA RENAL E RABDOMIÓLISE INDUZIDAS POR EXERCÍCIO FÍSICO. *Revista Portuguesa de Nefrologia e Hipertensão* . 2003;17(4):189–97.
32. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment.
33. Alpers JP, Jones LK. Natural history of exertional rhabdomyolysis: a population-based analysis. *Muscle Nerve* [Internet]. 2010 [citado 2 de junho de 2024];42(4):487–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20730874/>
34. Kim D, Ko EJ, Cho H, Park SH, Lee SH, Cho NG, et al. Spinning-induced rhabdomyolysis: Eleven case reports and review of the literature. Vol. 13, *Electrolyte and Blood Pressure*. Korean Society of Electrolyte and Blood Pressure Research; 2015. p. 58–61.
35. Lippi G, Schena F, Salvagno GL, Montagnana M, Gelati M, Tarperi C, et al. Acute variation of biochemical markers of muscle damage following a 21-km, half-marathon run. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2008 [citado 27 de maio de 2024];68(7):667–72. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00365510802126844>
36. Lippi G, Schena F, Montagnana M, Salvagno GL, Banfi G, Guidi GC. Significant variation of traditional markers of liver injury after a half-marathon run. *Eur J Intern Med* [Internet]. 1º de outubro de 2011 [citado 27 de maio de 2024];22(5):e36–8. Disponível em: <http://www.ejinme.com/article/S0953620511000380/fulltext>
37. Lazarim FL, Antunes-Neto JMF, da Silva FOC, Nunes LAS, Bassini-Cameron A, Cameron LC, et al. The upper values of plasma creatine kinase of professional soccer players during the Brazilian National Championship. *J Sci Med Sport*. 2009;12(1):85–90.
38. Pereira F, de Moraes R, Bavel D, de Lorenzo AR, Tibirica E. Exertional Rhabdomyolysis after Military Training Paralleled by Systemic Microvascular Dysfunction and Plasma Cytokine Increase: A Case Report. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 1º de agosto de 2019 [citado 4 de dezembro de 2023];113(2):294–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31483026/>
39. Paidoussis D, Dachs RJ. Press Severe Rhabdomyolysis Associated With a Popular High-Intensity At-Home Exercise Program. *J Med Cases* • [Internet]. 2013 [citado 27 de maio de 2024];4(1):12–4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4021/jmc875w>
40. De Francesco Daher E, Bezerra da Silva G, Menezes Brunetta D, Borges Pontes L, Pinheiro Bezerra G. Rhabdomyolysis and acute renal failure after strenuous exercise and alcohol abuse: case report and literature review. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2 de janeiro de 2005 [citado 29 de abril de 2024];123(1):33–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15821814/>
41. Kenney K, Landau ME, Gonzalez RS, Hundertmark J, O'Brien K, Campbell WW. Serum creatine kinase after exercise: Drawing the line between physiological response and exertional rhabdomyolysis. *Muscle Nerve*. março de 2012;45(3):356–62.
42. Mao H ding, Li X, Liu S yuan, Xing L, Zhao J bao, Tan Z jun, et al. Exertional rhabdomyolysis in newly enrolled cadets of a military academy. *Muscle Nerve*. 1º de setembro de 2021;64(3):336–41.
43. Siqueira R, Lima A, Bezerra Da G, Junior S, Liborio AB, De E, et al. Acute Kidney Injury due to Rhabdomyolysis. *Saudi J Kidney Dis Transplant* [Internet]. 2008;19(5):721–9. Disponível em: <http://www.sjkdt.org>
44. Nance JR, Mammen AL. Diagnostic evaluation of rhabdomyolysis. Vol. 51, *Muscle and Nerve*. John Wiley and Sons Inc.; 2015. p. 793–810.
45. Haslinger B, Küchle C, Sitter T, Held E. [Acute renal failure due to rhabdomyolysis in McArdle's disease following binge drinking with seizures]. *Dtsch Med Wochenschr*

- [Internet]. 9 de novembro de 2001 [citado 29 de abril de 2024];126(45):1265–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11700567/>
46. Bywaters EGL, Beall D. Crush Injuries with Impairment of Renal Function. *BMJ*. 22 de março de 1941;1(4185):427–32.
  47. Kendrew JC, Bodo G, Dintzis HM, Parrish RG, Wyckoff H, Phillips DC. A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by x-ray analysis. *Nature*. 1958;181(4610):662–6.
  48. Ahmad S, Anees M, Elahi I, Mateen FE. Rhabdomyolysis leading to acute kidney injury. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 1º de fevereiro de 2021;31(2):235–7.
  49. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Ochsner J* [Internet]. 2015 [citado 16 de junho de 2024];15(1):58. Disponível em: </pmc/articles/PMC4365849/>
  50. Atias-Varon D, Haggai Sherman C, Idf M, Ran Yanovich M, Heled Y. Rhabdomyolysis After Crawling Military Training. *Mil Med* [Internet]. 2017 [citado 4 de dezembro de 2023];182:1948. Disponível em: <https://academic.oup.com/milmed/article/182/7/e1948/4158593>
  51. Tirabassi JN, Olewinski L, Khodae M. Variation of Traditional Biomarkers of Liver Injury After an Ultramarathon at Altitude. *Sports Health* [Internet]. 1º de julho de 2018 [citado 6 de junho de 2024];10(4):361. Disponível em: </pmc/articles/PMC6044117/>
  52. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc*. abril de 2006;38(4):623–7.
  53. Beigvand HH, Heidari K, Hashemi B, Saberinia A. The Value of Lactate Dehydrogenase in Predicting Rhabdomyolysis-Induced Acute Renal Failure; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med*. 2021;9(1):1–7.
  54. Weibrecht K, Dayno M, Darling C, Bird SB. Liver Aminotransferases Are Elevated with Rhabdomyolysis in the Absence of Significant Liver Injury.
  55. Wołyniec W, Ratkowski W, Renke J, Renke M. Changes in novel aki biomarkers after exercise. A systematic review. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. p. 1–20.
  56. Juett LA, James LJ, Mears SA. Effects of Exercise on Acute Kidney Injury Biomarkers and the Potential Influence of Fluid Intake. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 9 de abril de 2021 [citado 29 de abril de 2024];76(Suppl. 1):53–9. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1159/000515022>
  57. Pottel H, Delanaye P, Cavalier E. Exploring Renal Function Assessment: Creatinine, Cystatin C, and Estimated Glomerular Filtration Rate Focused on the European Kidney Function Consortium Equation. *Ann Lab Med* [Internet]. 1º de março de 2024 [citado 16 de junho de 2024];44(2):135–43. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37909162/>
  58. Aizawa H, Morita K, Minami H, Sasaki N, Tobise K. Exertional rhabdomyolysis as a result of strenuous military training. Vol. 132, *Journal of the Neurological Sciences*. 1995.
  59. Robert Berkow, PorterJustin L. *Manual Merck - Diagnóstico e Tratamento*. 19º ed. ROCA; 2014. 1–4420 p.
  60. Arakawa K, Hosono A, Shibata K, Ghadimi R, Fuku M, Goto C, et al. Changes in blood biochemical markers before, during, and after a 2-day ultramarathon. *Open Access J Sports Med*. abril de 2016;43.
  61. Comando de Operações Especiais. *Monitoramento de Saúde em Atividade de Risco na Instrução e em Operações - COpEsp*. Goiânia; 2020 maio. Report No.: 07.

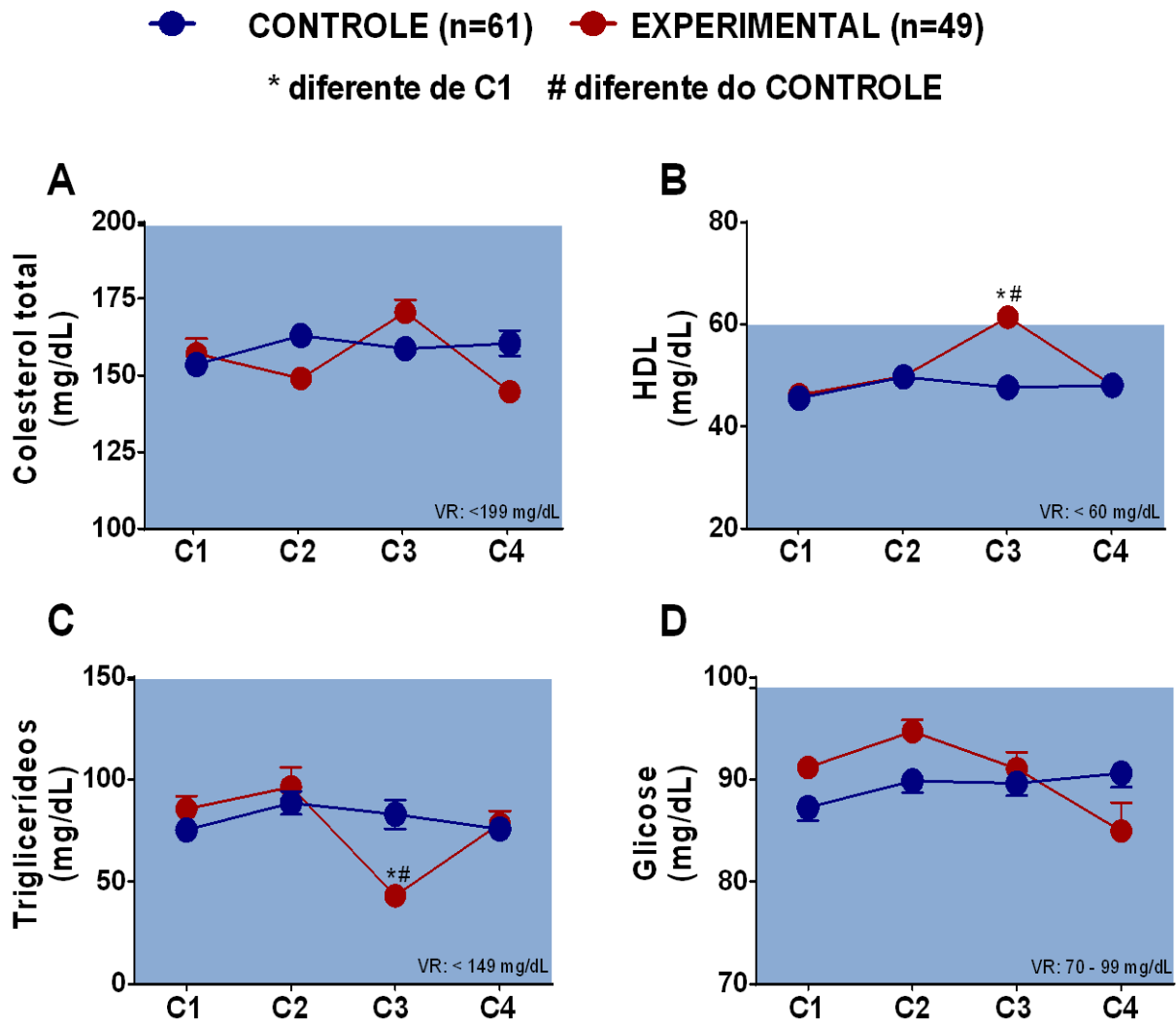
62. Comando de Operações Especiais. *As Operações Especiais do Exército Brasileiro*. Vol. 1. Goiânia; 2016. 122–124 p.
63. Burini FHP, de Oliveira EP, Burini RC. (Mal) adaptações metabólicas ao treinamento contínuo: concepções não consensuais de terminologia e diagnóstico. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* [Internet]. 2010 [citado 8 de janeiro de 2024];16(5):388–92. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/wr8gYCKPvZ3CBsvZdJM6Qfn/>
64. Wu HJ, Chen KT, Shee BW, Chang HC, Huang YJ, Yang RS. Effects of 24 h ultra-marathon on biochemical and hematological parameters. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2004;10(18). Disponível em: [www.wjgnet.com](http://www.wjgnet.com)
65. Fallon KE. The clinical utility of screening of biochemical parameters in elite athletes: Analysis of 100 cases. *Br J Sports Med*. maio de 2008;42(5):334–7.
66. Aqeel F, Castillo J Del, Jaar BG, Hanouneh M. Case Report Hypercalcemia, Acute Kidney Injury, and Metabolic Alkalosis. 2022 [citado 29 de abril de 2024]; Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2022/1320259>
67. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing Kidney Function — Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *New England Journal of Medicine*. 8 de junho de 2006;354(23):2473–83.
68. Martínez AED, Martín MJA, González-Gross M. Basal Values of Biochemical and Hematological Parameters in Elite Athletes. *Int J Environ Res Public Health*. 1º de março de 2022;19(5).
69. Khaitin V, Bezuglov E, Lazarev A, Matveev S, Ivanova O, Maffulli N, et al. Markers of muscle damage and strength performance in professional football (soccer) players during the competitive period. *Ann Transl Med*. janeiro de 2021;9(2):113–113.
70. Woronyczová J, Nováková M, Leníček M, Bátovský M, Bolek E, Cífková R, et al. Serum Bilirubin Concentrations and the Prevalence of Gilbert Syndrome in Elite Athletes. *Sports Med Open*. 1º de dezembro de 2022;8(1).

## ANEXOS

● CONTROLE (n=61) ● EXPERIMENTAL (n=49)  
 \* diferente de C1 # diferente do CONTROLE



**Anexo 1:** A figura apresenta os gráficos dos demais analitos avaliados, sendo: cálcio total (A), ferro (B), fósforo (C), magnésio (D), CK-MB (E) e ácido úrico (F). Os dados foram comparados por ANOVA de duas vias, seguida do teste Post Hoc de Tukey nas situações em que foram verificadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). \* diferente do basal; # diferente do controle. VR = valor de referência.



**Anexo 2:** Os gráficos apresentam glicose e perfil lipídico dos indivíduos, sendo colesterol total (A), HDL (B), triglicérides (C) e a glicose (D), em mg/dL. Os dados foram comparados por ANOVA de duas vias, seguida do teste Post Hoc de Tukey nas situações em que foram verificadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). \* diferente do basal; # diferente do controle. VR = valor de referência.

## TABELAS SUPLEMENTARES

**Tabela suplementar 1.** Estatísticas descritivas das variáveis nas coletas 1 a 4 nos grupos controle e experimental.

<b>Variável</b>	<i>CONTROLE (n = 61)</i>				<i>EXPERIMENTAL (n = 49)</i>			
	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>
<i>Ácido Úrico</i>	6,284 ± 0,169	5,853 ± 0,123	5,909 ± 0,134	5,848 ± 0,147	6,067 ± 0,162	5,147 ± 0,111	8,045 ± 0,194	5,302 ± 0,160
<i>Bilirrubina Direta</i>	0,302 ± 0,016	0,248 ± 0,013	0,279 ± 0,012	0,285 ± 0,015	0,294 ± 0,016	0,178 ± 0,011	0,469 ± 0,017	0,324 ± 0,021
<i>Bilirrubina Total</i>	0,623 ± 0,035	0,490 ± 0,030	0,547 ± 0,032	0,578 ± 0,040	0,557 ± 0,040	0,327 ± 0,020	1,039 ± 0,076	0,673 ± 0,065
<i>Cálcio</i>	9,893 ± 0,049	10,005 ± 0,047	9,706 ± 0,048	9,770 ± 0,054	10,080 ± 0,053	9,702 ± 0,065	10,214 ± 0,055	9,212 ± 0,046
<i>CK-MB</i>	30,165 ± 4,267	24,745 ± 1,620	26,915 ± 1,796	26,563 ± 2,058	25,014 ± 1,029	32,081 ± 2,198	62,446 ± 5,642	58,544 ± 11,682
<i>CK</i>	365,246 ± 52,112	220,82 8 ± 21,210	299,302 ± 37,160	323,69 6 ± 55,786	247,91 8 ± 28,570	513,12 2 ± 98,619	1340,3 67 ± 140,86 9	923,163 ± 226,641
<i>Colesterol</i>	153,557 ± 3,117	163,03 4 ± 3,010	158,755 ± 3,384	160,50 0 ± 4,136	157,12 2 ± 4,820	149,04 1 ± 3,561	170,63 3 ± 3,974	144,673 ± 3,530
<i>Creatinina</i>	0,956 ± 0,017	0,963 ± 0,015	1,022 ± 0,022	0,993 ± 0,021	0,989 ± 0,018	0,942 ± 0,013	1,174 ± 0,022	0,944 ± 0,015
<i>Ferro</i>	100,541 ± 5,236	100,72 4 ± 4,457	101,377 ± 5,492	94,935 ± 5,681	89,245 ± 4,506	66,122 ± 2,419	93,224 ± 4,300	91,878 ± 6,855
<i>Fosfatase Alcalina</i>	73,508 ± 2,521	70,362 ± 2,944	82,340 ± 2,088	80,133 ± 2,514	67,388 ± 3,367	59,776 ± 2,003	85,367 ± 2,798	75,490 ± 2,442
<i>Fósforo</i>	3,895 ± 0,065	3,833 ± 0,075	3,932 ± 0,067	3,930 ± 0,070	3,830 ± 0,111	3,786 ± 0,118	4,771 ± 0,093	3,078 ± 0,062
<i>Gama-GT</i>	24,803 ± 1,445	26,569 ± 1,683	25,340 ± 1,308	25,935 ± 1,516	24,939 ± 1,221	24,980 ± 1,143	26,510 ± 1,190	25,286 ± 1,285

<i>Glicose</i>	87,262 ± 1,321	89,879 ± 1,153	89,633 ± 1,209	90,621 ± 1,378	91,184 ± 0,910	94,694 ± 1,129	91,070 ± 1,649	84,966 ± 2,771
<i>HDL</i>	45,574 ± 1,333	49,724 ± 1,365	47,679 ± 1,433	48,087 ± 1,528	46,104 ± 1,466	49,837 ± 1,452	61,388 ± 1,789	48,041 ± 1,538
<i>LDH</i>	181,262 ± 6,142	178,74 1 ± 4,321	184,623 ± 5,836	195,10 9 ± 5,891	174,83 7 ± 3,925	276,85 7 ± 8,831	392,24 5 ± 11,307	332,204 ± 16,256
<i>Magnésio</i>	1,895 ± 0,015	1,876 ± 0,013	2,015 ± 0,024	1,950 ± 0,016	1,911 ± 0,021	1,854 ± 0,022	2,387 ± 0,035	1,936 ± 0,019
<i>TGO</i>	26,131 ± 1,244	24,517 ± 0,934	26,774 ± 1,538	26,761 ± 1,515	25,306 ± 1,036	39,143 ± 3,701	76,449 ± 5,372	59,816 ± 9,909
<i>TGO/TGP</i>	1,317 ± 0,077	1,113 ± 0,069	1,181 ± 0,079	1,225 ± 0,093	1,159 ± 0,044	0,846 ± 0,029	1,174 ± 0,059	0,993 ± 0,067
<i>TGP</i>	22,344 ± 1,337	27,862 ± 2,413	29,057 ± 3,380	28,022 ± 3,529	23,082 ± 1,159	45,878 ± 2,717	69,776 ± 4,875	57,245 ± 3,894
<i>Triglicérideos</i>	75,328 ± 5,373	88,586 ± 5,701	83,038 ± 7,054	75,783 ± 5,507	85,551 ± 6,450	96,429 ± 9,574	43,102 ± 1,543	78,388 ± 6,336
<i>Ur/Crea</i>	26,492 ± 0,754	27,586 ± 0,927	29,132 ± 0,955	27,500 ± 1,126	28,979 ± 1,264	28,378 ± 0,796	49,070 ± 1,729	33,828 ± 0,969
<i>Ureia</i>	27,979 ± 0,831	28,716 ± 0,925	28,660 ± 0,836	27,712 ± 1,001	28,429 ± 1,319	26,735 ± 0,776	57,449 ± 1,272	31,898 ± 0,909