



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Educação e Humanidades

Instituto de Educação Física e Desportos

Guilherme Henrique Mattos Dantas

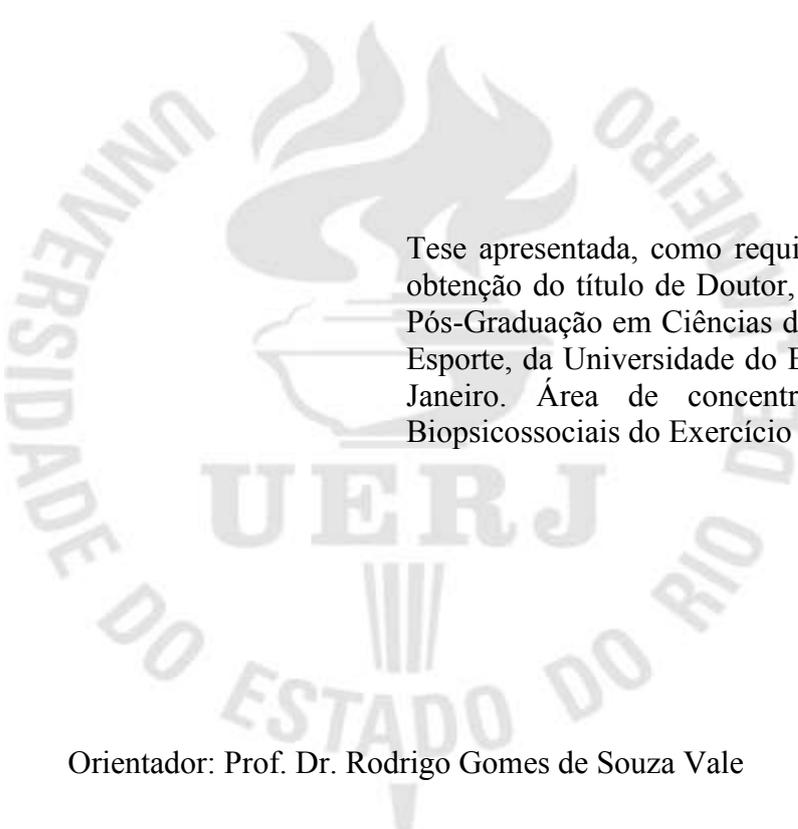
**Análise de Biomarcadores Urinários para Controle da Rabdomiólise em
Militares de Elite Durante Curso Operacional da Secretaria de Estado de
Polícia Militar do Rio de Janeiro**

Rio de Janeiro

2024

Guilherme Henrique Mattos Dantas

Análise de biomarcadores urinários para controle da rabdomiólise em militares de elite durante curso operacional da Secretaria de Estado de Polícia Militar do Rio de Janeiro



Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Gomes de Souza Vale

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CEH/B

D192 Dantas, Guilherme Henrique Mattos.
Análise de biomarcadores urinários para controle da rabdomiólise em militares de elite durante curso operacional da Secretaria de Estado de Polícia Militar do Rio de Janeiro / Guilherme Henrique Mattos Dantas. – 2024.
110 f : il.

Orientador: Rodrigo Gomes de Souza Vale.
Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Educação Física e Desportos.

1. Rabdomiólise - Teses. 2. Militares – Treinamento – Teses. 3. Urina – Análise – Teses. 4. Rins - Teses. I. Vale, Rodrigo Gomes de Souza. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Educação Física e Desportos. III. Título.

CDU 613.73:616.74-001

Bibliotecária: Eliane de Almeida Prata CRB7 4578/94

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Guilherme Henrique Mattos Dantas

Análise de biomarcadores urinários para controle da rabdomiólise em militares de elite durante curso operacional da Secretaria de Estado de Polícia Militar do Rio de Janeiro

Tese apresentada, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do Exercício e do Esporte, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Aspectos Biopsicossociais do Exercício Físico.

Aprovado em 12 de abril de 2024.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Rodrigo Gomes de Souza Vale (Orientador)
Instituto de Educação Física e Desportos – UERJ

Prof. Dr. Rodolfo de Alkmim Moreira Nunes
Instituto de Educação Física e Desportos – UERJ

Prof. Dr. Gustavo Casimiro Lopes
Instituto de Educação Física e Desportos – UERJ

Prof. Dr. Eduardo Borba Neves.
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof.^a Dra. Danielli Braga de Mello
Escola de Educação Física do Exército

Rio de Janeiro

2024

DEDICATÓRIA

Ao meu querido pai, por sempre me incentivar aos estudos e não medir esforços para que conquistasse essa titulação. Incansável ao meu lado nos momentos mais difíceis deste árduo percurso. E em persuadir que “a vida é luta renhida...que os fracos abate, que os fortes...só pode exaltar!”

As minhas amadas avós (in memoriam), que me deixaram ao longo desta caminhada acadêmica, mesmo a distância, a companhia e o apoio de vocês foi sentida em cada difícil passo deste trabalho.

A minha linda e brilhante esposa, Pamela, parceira da vida, seu amor incondicional foi indispensável ao longo de todo processo.

AGRADECIMENTOS

À Deus por mais esta vitória, por me amparar nos momentos difíceis, me mostrar o caminho certo nas horas incertas, por todas as bênçãos, pela força e luz diária ao longo dessa jornada, tornando menos penoso o caminho até aqui. À Nossa Senhora pela proteção, auxílio e colo renovador nos momentos em que hesitei desistir.

À minha querida e amada esposa, Pamela, por ombrear incansavelmente ao longo de toda trajetória. Por todo apoio, amor, conselhos e compreensão nos momentos de ausência. Enfrentar a vida ao seu lado faz o árduo caminho parecer mais fácil.

Aos meus pais, Alice e Eduardo, inegociáveis em formar um homem com valores. Sem caráter, força e educação, seria impossível chegar até aqui.

À Eliana, pela dedicação, carinho e apoio desde a minha primeira infância.

Às minhas amadas avós Ely e Zorah, que estão ao lado de Deus, me provendo mimos, colos, conselhos, sabedoria e lições. Saudades!

Ao meu querido avô Estélio (in memoriam), homem muito à frente do seu tempo, que mesmo com pouco convívio deixou gravada a importância do estudo, da fibra para enfrentar os obstáculos da vida. “Pois é inglório o triunfo sem sacrifício”.

Ao meu irmão Gustavo, que mesmo distante, fez e faz parte da difícil caminhada ao longo da vida.

Ao meu irmão Erick, companheiro de Vasco, de vida e resenha, essa vitória também é sua.

Ao amigo, professor e orientador Prof. Dr. Rodrigo Gomes de Souza Vale, por ter acreditado naquele menino cheio de sonhos frente a longa caminhada que o aguardava. Por ter aberto as portas do Laboratório do Exercício e do Esporte. E pelo incansável e dedicado auxílio para realização deste trabalho.

À Prof^a. Dra. Danielli Mello e aos Prof. Dr. Rodolfo Alkmim, Prof. Dr. Eduardo Borba Neves pela disponibilidade, atenção e contribuição em cada etapa desde o projeto até a elaboração final deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Gustavo Casimiro por toda ajuda e disponibilidade do seu vasto conhecimento em bioquímica e análises laboratoriais.

À toda sua equipe do Laboratório de Fisiopatologia do Exercício, amigo Raman Reis, Verônica Rangel, Adriana Silvestre, Thaís Genaió, Anna Kallembach, Esther, Lais Cordeiro.

E aos ICs Eduardo e Breno, sempre disponíveis e incansáveis durante a coleta e análise dos resultados.

Ao amigo Prof. M.Sc. Francisco Vardiero Morais, a Prof^ª. Dra. Verônica Maria Morandi da Silva e toda equipe do Laboratório de Biologia da Célula Endotelial e da Angiogênese – LabAngio, pela disponibilidade e ajuda nas análises das amostras.

Aos meus amigos e Comandantes Ten. Cel. Célio Campos e Ten. Cel. Alves, por toda ajuda desde o Mestrado. Pelo apoio logístico nas coletas e obtenção dos resultados para que este trabalho se tornasse realidade.

Ao amigo Capitão Boia chefe da Seção de Instrução Especializada - SIEsp do Batalhão de Ações com Cães – BAC, o primeiro que acreditou e viabilizou as coletas que trouxeram o trabalho do Mestrado até aqui.

Ao amigo Major Samuel da Assessoria Jurídica do Gabinete do Comando Geral por toda disponibilidade e ajuda nas realizações das coletas.

Ao Senhor Major Renato Roberto Leite Soares Junior então subcomandante operacional do Batalhão de Polícia de Choque – BPChoque, por acreditar no ainda projeto, viabilizando a primeira coleta de dados, etapa determinante para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos Senhores Ten. Cel. Alex Benevenuto Santos e Capitão Diego Geraldo Rocha de Souza. Comandante do Batalhão de Polícia de Choque e Chefe da Seção de Instrução Especializada – SIEsp do Batalhão de Polícia de Choque – BPChoque respectivamente, por viabilizarem a coletas de dados.

Aos Sargentos João e Ferreira, subcoordenadores do 21º Curso de Ações Táticas em Moto Patrulhamento – CATEM / BPChoque e toda sua equipe pela ajuda, compreensão e parceria durante toda coleta de dados.

Ao Senhor Ten. Cel. Uirá do Nascimento Ferreira Comandante do Batalhão de Operações Especiais - BOPE por viabilizar a coleta de dados.

Ao Senhor Capitão Jansen e Capitão Alvarez, Coordenador e Subcoordenador do Curso de Operações Especiais do Batalhão de Operações Especiais – COEsp 2023 / BOPE e toda equipe da Seção de Instrução Especializada – SIEsp, pela ajuda, compreensão e parceria durante toda coleta de dados.

Cada um de vocês foi peça fundamental para que o sonhado projeto se transformasse nesta pesquisa. MUITO OBRIGADO À TODOS!!!

Sabei por que lutais e amai o que sabeis

Oliver Cromwell

RESUMO

DANTAS, Guilherme Henrique Mattos. *Análise de biomarcadores urinários para controle da rabdomiólise em militares de elite durante curso operacional da Secretaria de Estado de Polícia Militar do Rio de Janeiro*. 2024. 110 f. Tese (Doutorado em Ciências do Exercício e do Esporte) – Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Em consequência da necrose muscular e liberação de constituintes intracelulares do músculo para a circulação, o diagnóstico laboratorial da rabdomiólise baseia-se essencialmente na determinação da creatinaquinase (CK) plasmática. Este estudo buscou avaliar a permeabilidade renal durante o monitoramento do início e desenvolvimento da rabdomiólise dos policiais militares durante o Curso de Ações Táticas em Moto patrulhamento do Batalhão de Polícia de Choque – BPChq e do Curso de Operações Especiais do Batalhão de Operações Especiais – BOPE, através da análise da saúde renal dos militares. Assim os métodos para obtenção dos resultados foram divididos em quatro etapas. Através do estudo 1 foi realizada uma revisão sistemática de estudos de caso de indivíduos que sofreram episódios de rabdomiólise durante a infecção por SARS-CoV-2 e a manifestação da COVID-19. Assim foi possível identificar a aplicabilidade da tira reagente de urina na obtenção dos biomarcadores: potencial hidrogeniônico (pH), proteínas, glicose, cetonas, hemoglobina, bilirrubina, urobilinogênio, nitrito, densidade e leucócitos. No estudo 2 foram analisados e correlacionados os biomarcadores urinários da tira reagente com a coloração da urina através do método espectrofotômetro. No estudo 3 foram analisados e correlacionados os biomarcadores urinários da tira reagente com a coloração através do método espectrofotômetro e proteínas totais através pelo método de Biureto, para avaliação proteinúria. No estudo 4 analisados e correlacionados os biomarcadores urinários da tira reagente com a coloração da urina através do método espectrofotômetro, em valores absolutos, e das proteínas totais, albumina, gamaglutamiltranspeptidase (Gama GT), creatinina. O teste de correlação de Spearman revelou associação entre a coloração da urina e os biomarcadores urinários nitrito, potencial hidrogeniônico, densidade, corpos cetônicos, gamaglutamiltranspeptidase, creatinina e proteinúria. Os testes de Mann-Whitney e T-Student apontaram que o exercício intenso desencadeou hematúria recorrente e proteinúria transitória, com sobrecarga no sistema renal sem comprometimento da filtração glomerular. A análise dos biomarcadores urinários e dos métodos utilizados foram eficazes para monitorar a saúde renal dos militares e evitar o início e desenvolvimento da rabdomiólise durante os cursos operacionais. Isso possibilita que os níveis de exigência dos cursos operacionais militares continuem elevados na preparação de tropas de elite, minimizando o risco de morbidade e mortalidade advindas do treinamento.

Palavras-chave: rabdomiólise, análise urinária, permeabilidade renal, treinamento físico, militar.

ABSTRACT

DANTAS, Guilherme Henrique Mattos. *Analysis of urinary biomarkers for the control of rhabdomyolysis in elite military personnel during the operational course of the State Secretariat of Military Police of Rio de Janeiro*. 2024. 110 f. Tese (Doutorado em Ciências do Exercício e do Esporte) – Instituto de Educação Física e Desportos, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

The laboratory diagnosis of rhabdomyolysis is primarily based on the determination of plasma creatine kinase (CK) levels due to muscle necrosis and the release of intracellular muscle constituents into the circulation. This study aimed to evaluate renal permeability during the monitoring of the onset and development of rhabdomyolysis in military police officers during the Tactical Motor Patrol Course of the Shock Police Battalion (BPChq) and the Special Operations Course of the Special Operations Battalion (BOPE), through an analysis of the renal health of the military personnel. As methods for obtaining the results were divided into four stages. In Study 1, a systematic review of case studies of individuals who experienced episodes of rhabdomyolysis during SARS-CoV-2 infection and COVID-19 manifestation was conducted. This allowed the identification of the applicability of the urine test strip for obtaining biomarkers: pH, proteins, glucose, ketones, hemoglobin, bilirubin, urobilinogen, nitrite, density, and leukocytes. In Study 2, the urinary biomarkers from the test strip were analyzed and correlated with the coloration of the urine using the spectrophotometer method. In Study 3, the urinary biomarkers from the test strip were analyzed and correlated with the coloration using the spectrophotometer method and total proteins using the Biuret method, for the evaluation of the urinary proteome. In Study 4, the urinary biomarkers from the test strip were analyzed and correlated with the coloration of the urine using the spectrophotometer method, in absolute values, total proteins, albumin, gamma-glutamyltransferase (GGT), and creatinine using the Jaffe method, for the evaluation of renal function. The Spearman correlation test revealed an association between urine coloration and urinary biomarkers nitrite, pH, density, ketone bodies, gamma-glutamyltransferase, creatinine, and urinary proteome. The Mann-Whitney and T-Student tests indicated that intense exercise triggered recurrent hematuria and transient proteinuria, with overload on the renal system without compromising glomerular filtration. The analysis of urinary biomarkers and the methods used were effective for monitoring the renal health of military personnel and preventing the onset and development of rhabdomyolysis during operational courses. This allows the high demand levels of military operational courses to continue in the preparation of elite troops, minimizing the risk of morbidity and mortality resulting from training.

Keywords: rhabdomyolysis, urine analysis, renal permeability, physical training, military.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Fluxograma do procedimento de seleção dos estudos.....	29
Figura 2 –	Amostra de urina do militar número 68.....	105
Figura 3 –	Amostra de urina do militar número 47.....	106
Figura 4 –	Amostra de urina do militar número 20.....	107
Figura 5 –	Amostra de urina do militar número 24.....	108
Figura 6 –	Amostra de urina do militar número 51.....	109
Figura 7 –	Amostra de urina do militar número 44.....	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados de admissão e internação dos casos em ambiente hospitalar...	31
Tabela 2 –	Resultados descritivos da idade, dias de internação e variáveis bioquímicas.....	34
Tabela 3 –	Resultado dos marcadores de urina.....	35
Tabela 1 –	Valores numéricos para os intervalos de leitura da tira reagente de urina.....	54
Tabela 2 –	Análise descritiva dos biomarcadores e coloração da urina.....	55
Tabela 3 –	Correlação entre os biomarcadores urinários e a coloração da urina em espectrofotometria.....	56
Tabela 1 –	Análise descritiva dos parâmetros da tira reagente.....	69
Tabela 2 –	Resultados das correlações entre os biomarcadores urinários, cor da urina, proteína e proteínas totais.....	70
Tabela 1 –	Análise comparativa dos biomarcadores urinários entre os grupos concluintes e desistentes.....	85
Tabela 2 –	Comparação dos biomarcadores urinários com o valor superior de referência.....	86
Tabela 3 –	Resultados das correlações entre os biomarcadores urinários e coloração da urina.....	86

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Å	Ångström
ALT	Alanina Aminotransferase
AND	Conjunção Aditiva
ATP	Adenosine TriPhosphate
AST	Aspartato aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCAN	Proteína Central Brevican
BOPE	Batalhão de Operações Especiais
BPChoque	Batalhão de Policiamento de Choque
Ca ²⁺	Cálcio
CK	Creatina quinase
CRD	Central Registration Depository
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CARE	Clinical Case Reporting Guideline Development
COEsp	Curso de Operações Especiais
CNKI	China National Knowledge Infrastructure
CATEM	Curso de Ações Táticas em Moto Patrulhamento
ChinaXiv	National Science Library, Chinese Academy of Sciences
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature
COVID-19	Corona Vírus Disease 19 - Doença do Coronavírus 19
Da	Daltons
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> -E Outros
EUA	Estados Unidos da América
ELISA	Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay

Embase	Excerpta Medica database
EQUATOR	Enhancing the Quality and Transparency of Health Research
g/dL	Gramas por Decilitro
GGT	Gama Glutamil Transferase Ou Gamaglutamiltranspeptidase Ou Gamaglutamiltransferase
H	Hora
HPF	High Power Field
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IC	Insolação Clássica
IE	Insolação por Esforço
II	Número Dois em Algarismos Romanos
IgG	Imunoglobulina G
IRA	Insuficiência Renal Aguda
IMC	Índice de Massa Corporal
IBM SPSS	International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences
kD	Quilo Dalton
kDa	Quilo Dalton
Kg	Quilograma
Kg/m ²	Quilograma por Metro Quadrado
KIM-1	Kidney Injury Molecule 1
LPF	Low Power Field
LRA	Lesão Renal Aguda
LISE	Quebra
Lilacs	Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
m	Metro
MB	Mioglobina
mg	Miligramas

ml	Mililitro
mn	Nanômetro
mg/L	Miligramas por Litro
MM-CK	Creatina quinase tipo muscular sarcomérico
MB-CK	Creatina quinase tipo heterodímero
mg/dL	Miligramas por Decilitro
ml /dia	Mililitro por Dia
min/km	Minuto por Quilômetro
MeSH	Medical Subject Headings
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
n	Número
NI	Não Informado
NS	Correlação Não Significativa
NBR	Norma Brasileira
NGAL	Lipocalin Associated with Neutrophil Gelatinase
OR	Conjunção Coordenativa de Alternância ou Exclusão
pH	Potencial Hidrogeniônico
PCR	Proteína C Reativa
PACE	Ritmo Médio de Corrida
PEDro	Physiotherapy Evidence Database
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta analyses
PROSPERO	Prospectively Registered Systematic Reviews
qRT-PCR	Reverse Transcriptase Quantitative Polymerase Chain Reaction
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RHO	Coeficiente de Correlação de Postos de Spearman, Denominado Pela Letra Grega ρ
RPC	Relação De Proteína/Creatinina

RBCs	Red Blood Cells
RTCs	Renal Tubular Cells
RBC/ μ l	Red Blood Cells per Microliter
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SEPM	Secretaria de Estado de Polícia Militar do Rio de Janeiro
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSRN	Social Science Research Network
SciELO	Scientific Electronic Library Online
SARS-CoV-1	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
TGF	Taxa de Filtração Glomerular
U/L	Unidades por Litro
USG	Urine Specific Gravity - Gravidade Específica Da Urina
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
V	Número Cinco em Algarismos Romanos
VBC	Reagente Verde de Bromocresol
WHO	World Health Organization
WBCs	White Blood Cells
WBC/ μ l	White Blood Cells per Microliter
XXI	Número Vinte e Um em Algarismos Romanos
°C	Graus Celsius
°	Indicador Ordinal Masculino
%	Porcento
α	Alfa
\pm	Mais ou Menos

μg	Micrograma
$\mu\text{g/l}$	Micrograma por Litro
$<$	Menor
$>$	Maior
\geq	Maior ou Igual
Δ	Diferença Entre Médias

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	17
1	ESTUDO 1: ANÁLISE DA URINA EM INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM RABDOMIÓLISE DURANTE A PANDEMIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	24
2	ESTUDO 2: ASSOCIAÇÃO ENTRE COLORAÇÃO E BIOMARCADORES URINÁRIOS PARA AVALIAR A DISFUNÇÃO RENAL EM TREINAMENTO FÍSICO MILITAR.....	50
3	ESTUDO 3: ANÁLISES BIOQUÍMICAS E DA PROTEINÚRIA PARA AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO RENAL EM TREINAMENTO OPERACIONAL MILITAR.....	64
4	ESTUDO 4: ANÁLISE DA PERMEABILIDADE E DISFUNÇÃO RENAL, ATRAVÉS DE BIOMARCADORES URINÁRIOS EM TREINAMENTO OPERACIONAL MILITAR NO BOPE	79
	CONCLUSÃO DA TESE.....	97
	REFERÊNCIAS	100
	ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE	103
	APÊNDICE A – Estudos de caso	104

INTRODUÇÃO

As primeiras referências clínicas de rabdomiólise surgiram em relatos da literatura médica alemã em 1881, fazendo referência à doença de Meyer Betz que era caracterizada por uma tríade com sintomas de dor, fraqueza muscular e urina castanha (BETTER, 1997). Igualmente a sintomatologia denominada tríade clássica para episódios de rabdomiólise que inclui fraqueza, mialgias, e urina vermelha a marrom (GIANNOGLOU, *et al.*, 2007; ZUTT *et al.*, 2014).

Em consequência da necrose muscular e liberação de constituintes intracelulares do músculo para a circulação, o diagnóstico laboratorial da rabdomiólise baseia-se essencialmente na determinação da creatina quinase (CK) plasmática, que é o marcador mais sensível e rotineiramente utilizado. A enzima creatina quinase está presente nos músculos esqueléticos e cardíacos em suas duas isoformas, MM-CK do tipo muscular sarcomérico e o heterodímero MB-CK. No músculo esquelético, a isoenzima MB representa 90% da CK total e sua dosagem é específica para distúrbios musculares (KHAN, 2009).

Não há limite de corte estabelecido, entretanto estima-se que uma concentração de cinco vezes acima do limite superior do intervalo de referência normal, ou seja 1.000 U/L, é comumente utilizado para o diagnóstico. As atividades de CK são geralmente consideradas como preditivas para possibilidade do desenvolvimento de insuficiência renal aguda (IRA) e desenvolvimento de danos renais. Uma concentração de 5.000 U/L está intimamente relacionada a esta grave consequência. A CK possui tendência de alta durante as primeiras 12h após o gatilho de lesão muscular, atingindo o pico no segundo ou terceiro dia, com a permanência notadamente percebida no plasma entre um e cinco dias (CERVELLIN *et al.*, 2010).

Após o dano renal é comum ter em sequência o comprometimento hepático originado pela rabdomiólise quando não interrompido o mecanismo fisiopatológico. O dano muscular após exercício de alta intensidade gera danos ao fígado, resultando um aumento significativo nos níveis sanguíneos de proteínas mio celulares (ABRAHAM e DRORY, 2012). Esses danos são evidenciados através da elevação transitória de marcadores bioquímicos de danos musculares e hepáticos, como aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase (BÜRGER-MENDONÇA *et al.*, 2008; HAMMOUDA *et al.*, 2012). Além destes em episódios de rabdomiólise, também são

liberados no plasma metabólitos o potássio, fosfato e urato e proteínas intracelulares como mioglobina (CHAVEZ *et al.*, 2016).

A mioglobina é uma proteína pequena com concentração hemática muito baixa em condições fisiológicas; é composto por 153 aminoácidos com um único grupo protético heme, com peso molecular de 17,8 quilo Dalton (kDa). A mioglobina representa 1–3% do peso seco da massa muscular e sua função é ligar o oxigênio e facilitar seu transporte dentro das células musculares, que funcionam sob condições de baixa tensão de oxigênio (PEZZI *et al.*, 2017).

Os níveis séricos de mioglobina aumentam dentro de 1 hora após uma lesão musculoesquelética e retornam aos valores basais dentro de 1 a 6 horas após a resolução da lesão; seu metabolismo ocorre por filtração glomerular, absorção no túbulo proximal por endocitose e proteólise. Quando ocorre uma lesão muscular, a mioglobina livre entra na corrente sanguínea e liga-se amplamente à haptoglobina e às 2 globulinas. A remoção de mioglobina da circulação é devida ao sistema retículo endotelial, mas na rabdomiólise a concentração de mioglobina livre excede sua capacidade de purificação. A principal consequência de uma liberação maciça de mioglobina na circulação sistêmica é a insuficiência renal aguda (IRA) (JINDAL e NAYAK, 2015; PEZZI *et al.*, 2017).

Na insuficiência renal o rim sofre perda progressiva da massa renal, tornando a hiperfiltração ineficiente com a diminuição a permeabilidade glomerular, permitindo a passagem de macromoléculas e de nutrientes que excedam o limiar renal (BERGER, 2000; PINCU *et al.*, 1996). A taxa de filtração glomerular (TFG) é o parâmetro mais importante para avaliar a função renal por meio da medida de substâncias que são filtradas pelos rins em um determinado período de tempo (SODRÉ *et al.*, 2007). As pressões hidrostáticas e osmóticas são fatores importantes, pois influenciam no filtrado glomerular já que é preciso manter o equilíbrio das pressões que se encontram opostas ao fluido no interior da cápsula de Bowman, bem como a exercida pelas proteínas plasmáticas não filtradas. Ambas as pressões geram um mecanismo autorregulador que permite uma constante taxa de filtração renal, que por consequência preservam a sobrecarga do sistema renal e o desenvolvimento de episódios de rabdomiólise (STRASINGER e LORENZO, 2009; SESSO e GORDAN, 2007).

O primeiro relato mais detalhado de rabdomiólise aconteceu em ambiente militar tempos depois do primeiro relato literário e foi realizado através de uma relação causal. Foram descritos por Bywaters e Beall, médicos do Hospital Hammersmith, antigo Hospital Ortopédico Militar em Londres no ano de 1941 durante a segunda guerra mundial, após a capital inglesa ser alvo de bombardeios aéreos vitimando quatro militares que foram diagnosticados como, vítimas de traumatismo e esmagamento dos membros, que faleceram

por IRA com evidência de cilindros pigmentados nos túbulos renais após a necrópsia (BYWATERS e BEALL, 1941).

Após definido o que de fato é rabdomiólise e suas características, rapidamente foi percebido sua existência quase que epidêmica no ambiente militar, confirmado pelos relatos em exponencial crescimento ao longo das décadas. Em 1960 foram relatados 60 casos de mioglobínúria por esforço (manifestada através da urina escura que indicavam rabdomiólise e complicações renais) em recrutas da marinha que realizaram vários saltos de agachamento, em Parris Island na cidade da Carolina do Sul, EUA (HOWENSTINE, 1960).

Em 1967 foram relatados 23 casos de rabdomiólise por esforço em candidatos a oficial do exército no posto militar de Fort Benning na Geórgia, EUA (GREENBERG e ARNESON, 1967). Em 1968 foram relatados 8 casos de rabdomiólise por esforço em oficiais da marinha em uma base em Pensacola, Flórida, EUA (SMITH, 1968).

Em 1974 foram relatados 40 recrutas da Marinha que foram hospitalizados com rabdomiólise por esforço, após um regime extenuante de calistenia durante primeiros 3 dias de treino, também em Parris Island (DEMOS e GITIN, 1974). É partindo destes relatos que pode ter iniciado uma maior conscientização sobre rabdomiólise por esforço em médicos militares. E o início dos cálculos e reportes de incidência que àquela altura, estava em 3,2 casos para cada 1.000 recrutas no serviço militar (MEYER, MUBARAK, 1995).

No século XXI, o colapso por calor tornou-se um importante evento de saúde pública, podendo ser classificada como insolação por esforço (IE) e insolação clássica (IC) (EPSTEIN e YANOVICH, 2019). A IE pode ser complicada por episódios de rabdomiólise e suas consequências que podem levar a disfunções de múltiplos órgãos (LI *et al.*, 2021).

Em valores absolutos tem-se que a rabdomiólise ocorreu em cerca de 26.000 pacientes nos Estados Unidos a cada ano, dos quais 7-10% dos pacientes com rabdomiólise podem evoluir para lesão renal aguda (LRA) (BAGLEY *et al.*, 2007). Em números mais atualizados a estimativa nacional de visitas hospitalares nos EUA para ocorrências de rabdomiólise por exercício no período de 20 anos de 2000 a 2019 foi de 40.654; 0,66 casos a cada 100.000 pessoas. A cada ano sucessivo de relatórios, as chances de rabdomiólise por exercício aumentaram em 24,5%. Somados a média, a incidência de rabdomiólise aumentou 1.040% da primeira para segunda década do século XXI (BODEN *et al.*, 2021).

A atividade física realizada de forma extenuante ou sem o aporte mínimo de hidratação do organismo é o ponto de partida para o processo que libera mioglobina para o plasma, que deverá ser filtrado através dos rins, que por sua vez lançará o conteúdo tóxico retido no sistema urinário, que posteriormente será excretado através da urina. Esse

mecanismo fisiopatológico de lesão é constante e funciona em ciclo através da liberação do ferro livre culminando em lesão e morte de células tubulares renais (AL-ISMAILI *et al.*, 2011; CASIMIRO-LOPES e DA COSTA, 2013).

Para encerrar o ciclo lesivo e reduzir a prevalência e a gravidade da lesão renal é necessária aplicação intravenosa de solução salina expansora, bicarbonato de sódio e manitol para correção de anormalidades eletrolíticas e metabólicas. Em caso de acidose persistente ou nível de potássio com risco de vida ou insuficiência renal oligúrica com sobrecarga de fluidos se faz necessário diálise (KHAN, 2009; MEEGADA *et al.*, 2020).

Visto o modo corrente de toxicidade ao organismo, percebe-se a urina como primeiro produto de fácil percepção a ser notado. Joannes Zacharias Actuarius (1275-1328), mestre bizantino, escreveu em seu tratado de urinis: *"A ciência da urina é mais rápida e mais certa do que a do pulso, porque coloca tudo diante de nossos olhos, enquanto o outro subordina tudo ao toque. No entanto, parece-me que é mais fácil julgar pelo que se vê e não pelo que se toca"* (DIAMANDOPOULOS, 2001).

A cor da urina depende da concentração do pigmento urinário produzido pelo catabolismo da hemoglobina (BOUATRA *et al.*, 2013; FOOT e FRASER, 2006). A cor da urina provou estar relacionada ao estado de hidratação em adultos saudáveis e está significativamente relacionada a dois parâmetros fisiológicos definidos de hidratação que são a osmolaridade da urina e a gravidade específica da urina (USG) (ARMSTRONG *et al.*, 1994; PERRIER *et al.*, 2017). Dessa maneira, Kavouras (2019) também descreveu que a concentração de urina tem sido sugerida como biomarcador para detectar estado de hidratação precária, podendo ocorrer sem a percepção de sede.

Todavia a coloração apresentada pela urina é um marcador fisiológico em comum, tanto para desidratação quanto para um acometimento mais significativo do organismo como a mioglobinúria presente em episódios de rabdomiólise. Essa associação não deve ser realizada de forma isolada e simplista, uma vez que a cor da urina pode ser afetada, dentre outras, por diversos fenômenos que vão desde o uso de medicamentos até alterações patológicas que ocorrem em várias doenças (HUAN *et al.*, 2021).

Para mensuração da cor da urina, as fitas de oito cores da urina proposta por Armstrong *et al.* (1994) têm sido comumente utilizadas devido a praticidade e simplicidade na obtenção do resultado. Conforme observado por Kostelnik *et al.* (2021), 80% dos estudos incluídos em sua revisão sistemática, que avaliou a validade da cor da urina como biomarcador de hidratação na população geral de adultos e atletas, utilizaram a fita de cor da urina como instrumento de avaliação.

Entretanto, a confiabilidade deste método é duvidosa quando avaliado o quesito sensibilidade. Uma infinidade de tonalidades de cores, sub colorações, podem existir entre uma cor e outra em somente oito tonalidades. A urina normal possui classificação de cor que varia em amarelo-claro, amarelo, amarelo-escuro e âmbar (STRASINGER, 2009) e em situações de anormalidade pode atingir a cor verde e todas suas tonalidades, variando do claro ao escuro (EVANS, 1979). Em episódios de rabdomiólise, as cores são apresentadas em marrom e suas tonalidades, laranja e suas tonalidades, vermelha e suas tonalidades e preta (DAS *et al.*, 2020; YOW *et al.*, 2021).

Frente a estes obstáculos, a obtenção da coloração, através de valores absolutos e da refletância, mensurado através de um espectrofotômetro, apresenta maior confiabilidade para detecção de cores. Assim, Kanamori *et al.* (2021) considerou como padrão ouro para análise de cores e representa a tecnologia mais adequada para a tecnologia de detecção e análise de cores. Já amplamente utilizada pela indústria odontológica, segundo Saati *et al.* (2021), a avaliação da cor realizada por espectrofotometria é a ferramenta de referência para mensuração devido à sua natureza mais objetiva de resultados quando comparados com o método visual (FAGHIHI *et al.*, 2021) e aparece também na prática médica (DEVPURA *et al.*, 2014; YAJIMA, FUNAYAMA, 2006).

Dessa maneira, associar a representação cardinal de cor a biomarcadores urinários que possam ser eficazes no monitoramento da saúde renal com avaliação da permeabilidade renal através da filtração glomerular tais como: leucócitos, urobilinogênio, bilirrubina, hemoglobina, nitrito, potencial hidrogeniônico (pH), densidade, proteína, glicose e corpos cetônicos, proteínas totais, albumina, gama glutamiltranspeptidase (GGT) e creatinina, pode ser um método eficaz e prático para monitorar e avaliar o início e desenvolvimento da rabdomiólise no organismo.

O treinamento físico tanto para manutenção de valências físicas, quanto para as tarefas rotineiras de confronto são diariamente praticadas em ambiente militar. Vislumbrando a máxima aproximação da realidade, o treinamento específico de manobras militares que são executadas de forma extenuante, em condições climáticas adversas, com suprimento de hidratação precário, sobrecarga de equipamentos e vestimentas que dificultam o resfriamento fisiológico do corpo. Isso pode resultar, com frequência, em episódios de rabdomiólise.

A Constituição Federal de 1988 reza, em seu artigo 144, parágrafo V, que a Polícia Militar é um dos órgãos responsáveis pela segurança pública, sendo o seu papel exercer a polícia ostensiva e a preservação da ordem pública. O parágrafo 6º do mesmo artigo dispõe que ao mesmo tempo são forças auxiliares e reserva do Exército (BRASIL, 1988). No Estado

do Rio de Janeiro o cumprimento de tal função se torna ainda mais desafiador. Seja pelo nível de organização das facções de milicianos e narcotraficantes ou pelas áreas altamente acidentadas geograficamente que esses grupos a margem da lei se homiziam. Isso impõe desafios análogos a guerra as forças policiais.

Visto isso, as Unidades de Operações Especiais da Secretaria de Estado de Polícia Militar do Rio de Janeiro (SEPM) são forças com características específicas responsáveis por atuar em situações críticas, que fogem ao controle do policiamento ostensivo ordinário. Assim necessitam elevar o treinamento físico e psicológico dos seus combatentes a níveis máximos, gerando estreita aproximação com episódios de rabdomiólise.

Sendo assim, o objetivo da presente Tese foi avaliar a permeabilidade renal durante o monitoramento do início e desenvolvimento da rabdomiólise dos policiais militares durante o Curso de Ações Táticas em Moto patrulhamento do Batalhão de Polícia de Choque – BPChq e do Curso de Operações Especiais do Batalhão de Operações Especiais – BOPE, através da análise da saúde renal dos militares. Os biomarcadores mensurados pela tira reagente de 10 parâmetros (Potencial hidrogeniônico (pH), proteínas, glicose, cetonas, hemoglobina, bilirrubina, urobilinogênio, nitrito, densidade e leucócitos) podem apresentar associação com a análise laboratorial, através de reagentes pelo método colorimétrico, de proteínas totais, albumina, gamaglutamiltranspeptidase (GGT) e creatinina e com a coloração da urina, em valores absolutos, obtida através do método espectrofotômetro. Dessa maneira, essas associações podem fazer com que o estudo da urina possa ser utilizado para determinação precoce do dano muscular maciço e consequente evolução para rabdomiólise e IRA por ser um método de fácil coleta e análise.

Assim, a presente tese foi organizada em quatro estudos a seguir.

Estudo 1 - Análise da Urina em Pacientes Diagnosticados com Rabdomiólise Associada ao Covid-19: Uma Revisão Sistemática. Que buscou analisar os resultados laboratoriais da urina em indivíduos diagnosticados com rabdomiólise durante a infecção pela SARS-CoV-2 (COVID-19) e identificar como cada elemento apresentado pode sinalizar precocemente o comprometimento renal.

Estudo 2 - Associação Entre Coloração e Biomarcadores Urinários para Avaliar a Disfunção Renal em Treinamento Físico Militar. Com objetivo de analisar as correlações entre biomarcadores químicos urinários e a coloração da urina em militares, visando mitigar casos de rabdomiólise, principal disfunção renal que acomete militares durante cursos operacionais.

Estudo 3 - Análises Bioquímicas e da Proteinúria para Avaliação da Disfunção Renal em Treinamento Operacional Militar. Que objetivou analisar as relações entre biomarcadores urinários, proteinúria e cor da urina para avaliação de disfunção renal em policiais militares durante treinamento operacional.

Estudo 4 - Análise da Permeabilidade e Disfunção Renal, Através de Biomarcadores Urinários em Treinamento Operacional Militar no BOPE. Que analisou a permeabilidade renal e a disfunção renal, através de marcadores urinários, de militares do curso de operações especiais do Batalhão de Operações Especiais (BOPE)

1 ESTUDO 1 ANÁLISE DA URINA EM INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM RABDOMIÓLISE DURANTE A PANDEMIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Este estudo está submetido ao Journal of the Australian College of Critical Care Nurses

RESUMO

Introdução: Relatadas desde o surto de SARS-CoV-1, como causadoras de lesão renal aguda, a rbdomiólise pode ser uma complicação tardia da infecção por SARS-CoV-2. Um dos mecanismos desse controle costuma ser realizado através da urina. **Objetivo:** Analisar os resultados laboratoriais da urina em indivíduos diagnosticados com rbdomiólise e COVID-19 durante a infecção pela SARS-CoV-2 e identificar como cada elemento apresentado pode sinalizar precocemente o comprometimento renal. **Método:** É uma revisão sistemática de relatos de casos que descreviam dados de amostras de urinas de pacientes diagnosticados com rbdomiólise e COVID-19 durante a infecção pela SARS-CoV-2, que seguiu as diretrizes descritas pelos Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). A busca foi realizada no período de período de 20 de dezembro de 2023 a 17 de janeiro de 2024 e foram utilizados os descritores e seus sinônimos Rhabdomyolysis, Urine, SARS-CoV-2 e/ou COVID-19. **Resultados:** Foram encontrados um total de 1.070.706 relatos de casos nas bases de dados. Destes, 1.069.489 foram excluídos através da separação das palavras sinônimas SARS-Cov-2 e COVID-19, restando 1.217. Foram descartados 1.030 artigos duplicados, restando 181 relatos de casos. Através da leitura do título e do resumo, foram excluídos 82 relatos de casos. Restaram 99 relatos de casos que foram lidos integralmente, sendo 78 excluídos restando 21 relatos de casos detalhados nesta revisão. **Conclusão:** Os elementos da urina apresentados pelos relatos de caso da presente revisão sistemática, diurese, coloração, densidade, pH e análise dos biomarcadores urinários, possibilitou identificar minimamente o desenvolvimento do comprometimento renal mesmo sem associação com os demais marcadores sanguíneos que apoiam o diagnóstico para rbdomiólise.

Palavras-chave: rbdomiólise, urina; SARS-CoV-2, marcadores urinários, revisão sistemática.

INTRODUÇÃO

A rabdomiólise é uma síndrome crítica na qual as fibras musculares danificadas se degradam e os componentes musculares vazam para o sangue. Quando quantidades excessivas de mioglobina liberadas se infiltram nos glomérulos e atingem os túbulos causam obstrução (BOSCH *et al.*, 2009).

O excesso de mioglobina pode causar danos renais e iniciar o ciclo vicioso que ocorre através da relação entre os diversos sistemas do corpo humano. Pode-se destacar a síndrome cardiorrenal, falência hepática e insuficiência renal aguda (IRA), uma das principais causas de mortalidade em indivíduos que desenvolvem rabdomiólise (LEGRAND e ROSSIGNOL, 2020; WEIBRECHT *et al.*, 2010).

O diagnóstico clínico básico da rabdomiólise é realizado através da tríade clássica de fraqueza muscular, mialgia e urina escura (BOSCH *et al.*, 2009; ZUTT *et al.*, 2014). Entretanto, associado a essa sintomatologia, os critérios de diagnóstico para rabdomiólise requerem a presença de CK em níveis pelo menos 10 vezes o limite superior do valor normal do indivíduo (ZUTT *et al.*, 2014).

Já a síndrome respiratória aguda grave (SARS) é uma infecção respiratória altamente contagiosa, que frequentemente causa insuficiência respiratória de forma rápida e progressiva (GW, DS, 2003). Indivíduos com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19) podem apresentar sintomas como febre, tosse seca, fadiga, falta de ar, dor de garganta, dor de cabeça, mialgia ou artralgia, calafrios, náuseas ou vômitos, congestão nasal, diarreia, hemoptise e congestão conjuntival (WORLD HEALTH ORGANISATION, 2020).

Relatadas desde o surto de SARS-CoV-1, como causadoras de lesão renal aguda (LRA), a rabdomiólise pode ser uma complicação tardia da infecção por SARS-CoV-2 que normalmente antecede a lesão renal aguda e causa elevada taxa de mortalidade (SINGH *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2004). A mialgia é um sintoma comum da infecção por SARS-CoV-2 e da rabdomiólise, sendo que a identificação pode não ser percebida nos estágios iniciais da infecção por SARS-CoV-2 e isso pode justificar a alta taxa de mortalidade (MURILLO *et al.*, 2020).

O manejo da rabdomiólise grave e COVID-19 pode ser desafiador. Os pacientes com COVID-19 devem receber reanimação agressiva com fluidos, contudo correm o risco de agravar o desconforto respiratório e a lesão renal aguda ao mesmo tempo devido à sobrecarga de líquidos (SUWANWONGSE e SHABAREK, 2020). Um dos mecanismos desse controle

pode ser realizado através da urina, uma vez que a oligúria pode estar associada a menor probabilidade de recuperação renal (HSU *et al.*, 2022).

A confirmação laboratorial de altas demandas da destruição muscular ocorre, dentre outros, através do aparecimento de mioglobina no plasma e na urina (ROSA *et al.*, 2005). Dessa forma, a análise química e física da urina pode ser determinante para a percepção do início do desenvolvimento da rabdomiólise e de sua evolução degenerativa ao rim. Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar os resultados laboratoriais da urina em indivíduos diagnosticados com rabdomiólise e COVID-19 durante a infecção pela SARS-CoV-2 e identificar como os elementos apresentados e analisados nos estudos podem sinalizar precocemente para a injúria renal.

MÉTODO

O presente estudo é uma revisão sistemática de relatos de casos que descreveram dados laboratoriais de amostras de urinas de pacientes diagnosticados com rabdomiólise e COVID-19 durante a infecção pela SARS-CoV-2, que, para sua elaboração, seguiu os protocolos descritos nas diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA (PAGE *et al.*, 2021). Dessa forma, a presente revisão sistemática foi registrada no centro PROSPERO, banco de dados internacional de revisões sistemáticas sob o número: CRD 42022336773 (PROSPERO, 2015).

Crítérios de inclusão

A presente pesquisa adotou como critérios de inclusão estudos de relatos de casos que associaram a descrição de casos de indivíduos diagnosticados com rabdomiólise e COVID-19 enquanto a infectados pela SARS-CoV-2 e detalharam a avaliação da urina através de sua característica física e por meios químicos e/ou microscópicos. Não foram levados em consideração para inclusão do estudo o nível de comprometimento da condição renal, evolução clínica, nacionalidade, etnia, idade e sexo. Foram incluídos relatos de casos publicados após 11 de março de 2020, data em que foi declarada pandemia mundial pela Organização Mundial da Saúde (WORLD HEALTH ORGANISATION, 2020). Não foram utilizados limites para data e nem filtro para idiomas.

Estratégia de busca

A revisão sistemática de literatura foi realizada durante período de 20 de dezembro de 2023 a 17 de janeiro de 2024. A pesquisa foi realizada nas bases de dados bibliográficas eletrônicas: China National Knowledge Infrastructure (CNKI), ChinaXiv, Cinahl, Cochrane,

Embase, Lilacs, Medline (via PubMed), medRxiv, PEDro, Research square, SciELO, Science Direct, Scopus, SPORTDiscus, SSRN e Web of Science.

Os parâmetros de pesquisa foram adaptados com a finalidade de atender a característica de cada base de dados. Esse procedimento objetivou garantir que nenhum relato de caso fosse incluído através de somente uma das palavras-chave utilizada. E que não eliminasse outros relatos de forma precoce. Visto que em algumas bases de dados o operador booleano [OR] excluí uma ou mais palavras de busca no resultado ao invés de acrescentá-la.

Os descritores Rhabdomyolysis, Urine, Covid e/ou SARS-Cov-2, contidos nos “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS) e no Medical Subject Headings (MeSH), foram utilizados na busca de forma combinada com os operadores booleanos [OR] intrasinônimos e [AND] e com filtros para busca no [Título], [Resumo] e [Palavras chave], a seguir: (((rhabdomyolysis[Title/Abstract]) AND (urine[Title/Abstract])) AND (SARS-Cov-2[Title/Abstract])) OR (covid 19[Title/Abstract]). Em bases de dados que apresentaram mais de 100.000 relatos de casos como resultado, foram realizadas 2 buscas com as palavras-chave e operadores booleanos da seguinte maneira: (((rhabdomyolysis[Title/Abstract]) AND (urine[Title/Abstract])) AND (SARS-Cov-2[Title/Abstract])) e (((rhabdomyolysis[Title/Abstract]) AND (urine[Title/Abstract])) AND (covid 19[Title/Abstract])).

As referências extraídas usando a frase de pesquisa foram exportadas para uma biblioteca compartilhada no programa Mendeley Reference Manager. Dois pesquisadores realizaram a pesquisa de forma independente. Qualquer divergência encontrada foi resolvida com a consulta de um terceiro pesquisador. As referências dos relatos de caso selecionados e outras fontes foram verificadas para maximizar a pesquisa.

Avaliação da qualidade metodológica Estratégia de busca

As recomendações Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research (EQUATOR), que objetivam orientar, divulgar e fornecer diretrizes de relatórios para os principais tipos de estudo com a finalidade de promover relatos responsáveis de pesquisa em saúde, foram aplicadas para avaliação (EQUATOR, 2020). Dessa maneira a análise metodológica utilizada seguiram as recomendações da The CARE Guidelines: Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development (CARE) (GAGNIER *et al.*, 2013). Os relatos de caso foram analisados de acordo com o checklist proposto pela ferramenta por dois avaliadores independentes. Em caso de discordância entre os avaliadores, um terceiro avaliador foi consultado.

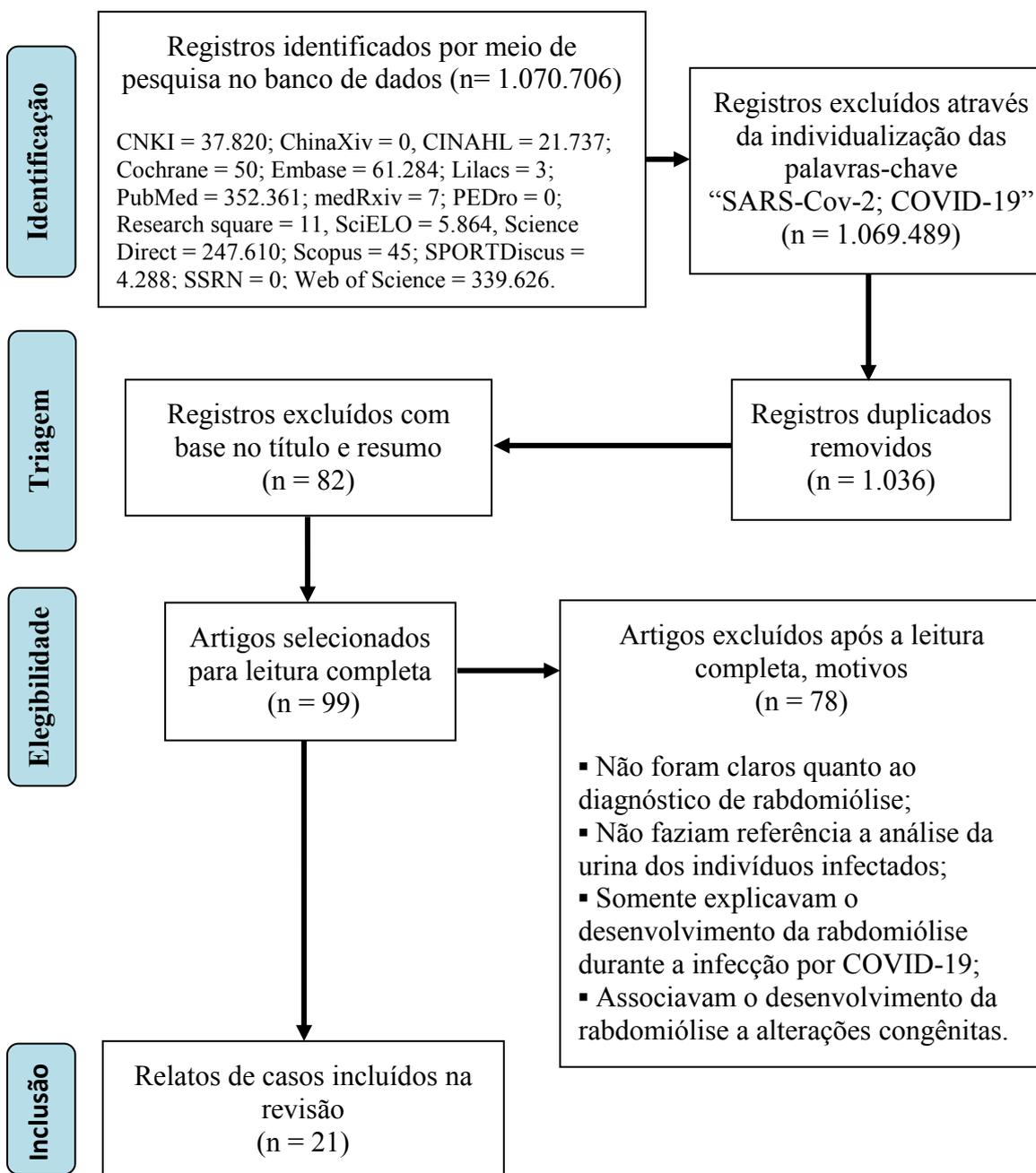
Extração de dados

A extração de dados dos relatos de casos foi realizada através do compartilhamento de pasta entre os avaliadores do presente estudo no programa Mendeley Reference Manager. As informações retiradas foram: Sexo, idade, histórico de comorbidades, dias de internação, método de testagem para confirmação da SARS-Cov-2, marcador utilizado para o diagnóstico da rabdomiólise, valor de pico, se houve IRA, resultados da análise laboratorial da urina (Diurese, cor, densidade, potencial hidrogeniônico – pH e biomarcadores secretados) e evolução da condição final, de óbito ou alta.

RESULTADOS

Foram encontrados um total de 1.070.706 relatos de casos nas bases de dados, destes 1.069.489 foram excluídos através da busca em separado das palavras sinônimas SARS-Cov-2 e COVID-19, visto que em algumas plataformas de busca os operadores booleanos fazem a inclusão das palavras sem associação com as demais palavras, restando 1.217. Foram descartados 1.036 estudos duplicados, restando 181 relatos de caso. Através da leitura do título e do resumo, foram excluídos 82 relatos de caso. Restaram 99 relatos de caso que foram lidos integralmente, sendo 78 excluídos por apresentaram terminologias como “comprometimento renal”, “insuficiência renal aguda”, dentre outras, não fazendo referência a síndrome através da palavra rabdomiólise. Estudos que não descreveram resultados da análise da urinária, ou mencionaram somente a coloração foram excluídos. Estudos que explicavam o desenvolvimento da rabdomiólise durante a infecção por SARS-Cov-2 sem relação com a COVID-19, que associavam o desenvolvimento da rabdomiólise a alterações congênitas não foram incluídos entre os 21 relatos de casos detalhados nesta revisão. O processo de amostragem desta busca de estudos é apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do procedimento de seleção dos estudos.



Legenda: Diagrama de fluxo PRISMA 2020 para novas revisões sistemáticas que incluíram pesquisas apenas em bases de dados e registros.

Fonte: PAGE *et al.*, 2021.

Critérios de seleção dos estudos

Dos 99 estudos selecionados para a leitura completa foram excluídos aqueles que não foram claros quanto a confirmação para o diagnóstico de rabdomiólise e se referiam somente as alterações de marcadores característicos e do comprometimento renal. Além desses, foram excluídos estudos que não detalharam a análise da urina de forma clara, nem a metodologia

utilizada para o resultado apresentado e ou somente descreveram as condições da urina de forma superficial, fazendo associação com outros exames coletados do paciente. Estudos que descreveram casos sobre o desenvolvimento da rabdomiólise durante a infecção por SARS-Cov-2 sem que houvesse relação com o desenvolvimento da COVID-19 no organismo, estudos que descreveram casos de grupos, sem detalhá-los individualmente e estudos observacionais também foram excluídos. Estudos que tiveram o diagnóstico positivo para alterações congênitas, conhecidas como precursores do desenvolvimento da rabdomiólise no organismo. Que relataram como causa o uso de medicamentos não relacionados ao tratamento da infecção por COVID-19, e que associaram o desenvolvimento da síndrome a vacina também não foram incluídos. Dessa forma, foram incluídos 21 relatos de casos que cumpriram os critérios de propostos pela presente revisão sistemática (ANKLESARIA *et al.*, 2020; ARMANPOOR e ARMANPOOR, 2021; CALEJO *et al.*, 2022; CHAN *et al.*, 2020; CHETRAM *et al.*, 2021; EGORYAN *et al.*, 2021; FARFÁN e PIÉROLA, 2021; FUJIMARU *et al.*, 2020; FUJITA *et al.*, 2021; GEFEN *et al.*, 2020; GILPIN *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2021; JAHNKE *et al.*, 2020; JIN e TONG, 2020; KAR *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2021; MAHAJAN *et al.*, 2020; MARIANO e MACLAREN, 2022; PATEL *et al.*, 2021; SOTIRIOS *et al.*, 2023; VALDIVIA-TAPIA *et al.*, 2022).

Avaliação da qualidade metodológica dos relatos de casos incluídos

As recomendações da The CARE Guidelines (Consensus-based Clinical Case Reporting Guideline Development - CARE), que apresentam 13 itens com 17 subitens, foram aplicadas para os relatos de casos incluídos nesta revisão sistemática e apresentaram aceitação dos critérios de classificação de acordo com a seguinte porcentagem a seguir: a) Atenderam a 90% dos critérios propostos - (FUJIMARU *et al.*, 2020; GEFEN *et al.*, 2020; VALDIVIA-TAPIA *et al.*, 2022); b) Atenderam a valor maior ou igual a 80% dos critérios propostos – – (ANKLESARIA *et al.*, 2020; CALEJO *et al.*, 2022; CHAN *et al.*, 2020; CHETRAM *et al.*, 2021; EGORYAN *et al.*, 2021; FARFÁN e PIÉROLA, 2021; HUANG *et al.*, 2021; KAR *et al.*, 2022; MARIANO e MACLAREN, 2022; PATEL *et al.*, 2021; SOTIRIOS *et al.*, 2023); c) Atenderam a valor maior ou igual a 70% dos critérios propostos – (ARMANPOOR e ARMANPOOR, 2021; JAHNKE *et al.*, 2020; JIN e TONG, 2020; LI *et al.*, 2021; MAHAJAN *et al.*, 2020); d) Atenderam a valor maior ou igual a 60% dos critérios propostos – (FUJITA *et al.*, 2021; GILPIN *et al.*, 2020).

Todos os relatos de casos atingiram a marca mínima de valor superior a 50% dos critérios de avaliação de acordo com as recomendações da The CARE. Sendo assim, os relatos incluídos na revisão foram sistematizados.

Foram extraídos dados de 23 pacientes, uma vez que os relatos de Chan *et al.*, (2020) e Fujimaru *et al.*, (2020) fizeram a descrição de dois pacientes cada. Destes 14 eram do sexo masculino e 9 do sexo feminino. Houve relatos de 4 óbitos, 17 recuperações plenas com alta hospitalar e 2 relatos que não descreveram a evolução final do paciente. a taxa de mortalidade foi de 23,52%, valor calculado sem considerar dois pacientes dos estudos de Chan *et al.*, (2020; Jin e Tong, (2020). Todas as causas morte foram descritas pelos estudos. No estudo de Anklesaria *et al.* (2020) foi relatado como parada cardíaca; Jahnke *et al.*, 2020 como piora da função renal; Mariano e MacLaren, (2022) como aumento da creatina quinase e alterações hepáticas; e o de Patel *et al.* (2021) como parada cardíaca e falência múltipla de órgãos.

Dezenove estudos diagnosticaram a COVID-19 e a infecção pelo SARS-Cov-2 através da proteína C reativa (PCR) em cotonete nasofaríngeo, dois estudos utilizaram anticorpos imunoglobulina G (IgG), um estudo através da radiografia de tórax com opacidades bilaterais consistentes com COVID-19 e um estudo não informou. Essas informações coletadas durante a internação no hospital estão sumarizadas na tabela 1.

Tabela 1 - Dados de admissão e internação dos casos em ambiente hospitalar

Estudos	Sexo	Idade	Óbito	Dias de internação	Teste de confirmação COVID-19
(ANKLESARIA <i>et al.</i> , 2020)	M	57	Sim	5	PCR
(CHAN <i>et al.</i> , 2020)	F	75	Não	NI	PCR
	M	71	NI	NI	PCR
	F	77	Não	44	PCR
(FUJIMARU <i>et al.</i> , 2020)	M	45	Não	33	PCR
(GEFEN <i>et al.</i> , 2020)	M	16	Não	12	PCR
(GILPIN <i>et al.</i> , 2020)	M	16	Não	8	RT-PCR
(JAHNKE <i>et al.</i> , 2020)	F	69	Sim	7	RT-PCR
(JIN e TONG, 2020)	M	60	NI	NI	qRT-PCR
(MAHAJAN <i>et al.</i> , 2020)	F	14	Não	28	Teste de Anticorpos (IgG)
(ARMANPOOR e ARMANPOOR, 2021)	M	10	Não	6	PCR

(CHETRAM <i>et al.</i> , 2021)	M	62	Não	26	PCR
(EGORYAN <i>et al.</i> , 2021)	M	50	Não	10	PCR
(FARFÁN e PIÉROLA, 2021)	M	34	Não	5	PCR
(FUJITA <i>et al.</i> , 2021)	F	19	Não	11	PCR
(HUANG <i>et al.</i> , 2021)	M	53	Não	70	RT-PCR
(LI <i>et al.</i> , 2021)	F	22	Não	NI	RT-PCR
(PATEL <i>et al.</i> , 2021)	M	60	Sim	23	PCR
(CALEJO <i>et al.</i> , 2022)	F	11	Não	6	PCR
(KAR <i>et al.</i> , 2022)	F	50	Não	> 90	PCR
(MARIANO e MACLAREN, 2022)	F	28	Sim	59	NI
(VALDIVIA-TAPIA <i>et al.</i> , 2022)	M	1	Não	13	Teste de Anticorpos (IgG)
(SOTIRIOS <i>et al.</i> , 2023)	M	62	Não	22	Radiografia do Tórax

NI: Não informado. M: masculino. F: feminino. PCR: Polymerase chain reaction (reação em cadeia da polimerase). RT-PCR: Reverse transcription polymerase chain reaction (reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase). qRT-PCR: Real Time quantitative, reverse transcription polymerase chain reaction (quantitativa em tempo real da reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase).

Somente 5 pacientes (21,73%) não apresentaram nenhuma comorbidade, condição com importante ação no agravamento da doença COVID-19 (CALEJO *et al.*, 2022; FUJIMARU *et al.*, 2020; GILPIN *et al.*, 2020). Três estudos não informaram se o paciente possuía comorbidade (ARMANPOOR e ARMANPOOR, 2021; FUJITA *et al.*, 2021; JIN e TONG, 2020). Todos os outros 15 pacientes (65,21%) relatados apresentaram mais de uma doença (ANKLESARIA *et al.*, 2020; CHAN *et al.*, 2020; CHETRAM *et al.*, 2021; EGORYAN *et al.*, 2021; FARFÁN e PIÉROLA, 2021; GEFEN *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2021; JAHNKE *et al.*, 2020; KAR *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2021; MAHAJAN *et al.*, 2020; MARIANO e MACLAREN, 2022; PATEL *et al.*, 2021; SOTIRIOS *et al.*, 2023). A obesidade mórbida foi citada em 5 pacientes (CHETRAM *et al.*, 2021; FARFÁN e PIÉROLA, 2021; GEFEN *et al.*, 2020; MARIANO e MACLAREN, 2022; PATEL *et al.*, 2021). A obesidade classe II e a obesidade sem tipificação em somente 1 paciente cada (ANKLESARIA *et al.*, 2020; MAHAJAN *et al.*, 2020). A hipertensão foi descrita em 8 pacientes de 7 estudos (ANKLESARIA *et al.*, 2020; CHAN *et al.*, 2020; CHETRAM *et al.*,

2021; EGORYAN *et al.*, 2021; FARFÁN e PIÉROLA, 2021; JAHNKE *et al.*, 2020; SOTIRIOS *et al.*, 2023). A asma foi descrita em 4 pacientes (LI *et al.*, 2021; MAHAJAN *et al.*, 2020; MARIANO e MACLAREN, 2022; PATEL *et al.*, 2021). A doença renal crônica foi descrita em 2 pacientes (CHAN *et al.*, 2020; PATEL *et al.*, 2021), assim como o diabetes tipo II (CHETRAM *et al.*, 2021; EGORYAN *et al.*, 2021). Outros estudos apresentaram um relato apenas de dislipidemia (ANKLESARIA *et al.*, 2020). Convulsão, bexiga hiperativa, doença arterial coronariana, doença do efluxo gastroesofágico (DRGE) (CHAN *et al.*, 2020). Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, apneia do sono, eczema (GEFEN *et al.*, 2020). Infarto agudo do miocárdio, Alzheimer, cardiopatia (JAHNKE *et al.*, 2020). Câncer de cólon, câncer de bexiga (HUANG *et al.*, 2021). Hipotireoidismo (KAR *et al.*, 2022). E cirurgia de revascularização miocárdica (SOTIRIOS *et al.*, 2023). Destes pacientes que apresentavam algum tipo de comorbidade, 4 (26,66%) evoluíram a óbito. Dois apresentaram lesão renal aguda, incidência de 50% dos números de óbitos.

Todos os pacientes descritos nos relatos foram diagnosticados com rabdomiólise durante infecção por COVID-19. Onze pacientes (52,38%) evoluíram para lesão renal aguda (CHAN *et al.*, 2020; EGORYAN *et al.*, 2021; FARFÁN e PIÉROLA, 2021; FUJIMARU *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2021; JAHNKE *et al.*, 2020; KAR *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2021; MAHAJAN *et al.*, 2020; PATEL *et al.*, 2021). Dez pacientes (47,61%) mantiveram as funções renais dentro da normalidade (ARMANPOOR e ARMANPOOR, 2021; CALEJO *et al.*, 2022; CHETRAM *et al.*, 2021; FUJITA *et al.*, 2021; GEFEN *et al.*, 2020; GILPIN *et al.*, 2020; JIN e TONG, 2020; MARIANO e MACLAREN, 2022; SOTIRIOS *et al.*, 2023; VALDIVIA-TAPIA *et al.*, 2022). O relato descrito por Kar *et al.*, (2022) não informou como diagnosticou a LRA e os estudos de Anklesaria *et al.*, (2020) e Chan *et al.*, (2020) não fizeram menções sobre o estado das funções renais.

A confirmação diagnóstica para rabdomiólise foi realizada através dos marcadores rotineiramente utilizados, com superioridade numérica para creatina quinase (CK) em onze estudos, seguido pela creatinina (CHAN *et al.*, 2020; EGORYAN *et al.*, 2021; FARFÁN e PIÉROLA, 2021; FUJIMARU *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2021; JAHNKE *et al.*, 2020; KAR *et al.*, 2022; LI *et al.*, 2021; MAHAJAN *et al.*, 2020; PATEL *et al.*, 2021). Em 3 pacientes em dois estudos, foi utilizada a creatinina como marcador para diagnóstico de rabdomiólise (CHETRAM *et al.*, 2021; FUJIMARU *et al.*, 2020). O estudo de Fujimaru *et al.*, (2020) associou dois marcadores, a creatinina com a CK. Assim como o de Jin e Tong, (2020) com a CK e a mioglobina para confirmação do diagnóstico de rabdomiólise, descrevendo valor de pico em 12,550 µg/L (0–140 µg/L).

Oito relatos descreveram sobre o acometimento dos demais sistemas que poderiam ser originados através do sistema renal. Três relatos descreveram sobre o monitoramento do sistema cardíaco (CHETRAM *et al.*, 2021; GEFEN *et al.*, 2020; PATEL *et al.*, 2021). Três relatos descreveram sobre o sistema hepático (ARMANPOOR e ARMANPOOR, 2021; FUJIMARU *et al.*, 2020; MARIANO e MACLAREN, 2022). Os demais estudos somente descreveram resultados laboratoriais.

Os dados estatísticos descritivos destes marcadores, acrescidos da idade e do período de internação, que são importantes para análise do alvo etário de contaminação bem como o potencial de ação do vírus, estão representados na tabela 2.

Tabela 2 - Resultados descritivos da idade, dias de internação e variáveis bioquímicas

Variáveis	N*	Mínimo	Máximo	Média	Desvio Padrão
Idade	23	1	77	41,8	24,1
Dias de Internação**	21	5	91	25,2	24,6
Creatina quinase – CK (U/L) **	21	261	923.120	184.495	271.964
Creatinina (mg/dL)	3	3,30	8,03	5,41	2,41

* Número de valores apresentados dentre todos os relatos de casos. ** Relatos de casos que descreveram como apresentação de valores com a denominação “maior que”, foi utilizado o número ordinal superior seguinte. Ex: > 21.000 = 21.001.

Todas as referências urinárias descritas nos relatos de casos foram detalhadas. Anklesaria *et al.*, (2020) e Jahnke *et al.*, (2020) descreveram valores relacionados a densidade da urina com os valores 1019 Urine Specific Gravity (usg) e 1010 usg respectivamente.

Oito estudos descreveram valores do potencial hidrogeniônico (pH), Anklesaria *et al.*, (2020) = 6,0; Gefen *et al.*, (2020) = 6,0; Gilpin *et al.*, (2020) = 6,0; Jahnke *et al.*, (2020) = 5,0; Armanpoor e Armanpoor, (2021) = 6,0; Farfán e Piérola, (2021) = 5,0; Li *et al.*, (2021) = 7,23; Valdivia-Tapia *et al.*, (2022) = 6,0.

Dois estudos descreveram que houve diminuição do volume urinário, muito provavelmente já considerando importante essa sintomatologia para direcionar o tratamento (EGORYAN *et al.*, 2021; FARFÁN e PIÉROLA, 2021). Outros dois estudos relataram oligúria na produção de urina (LI *et al.*, 2021; MAHAJAN *et al.*, 2020). Huang *et al.*, (2021) definiu como anúria da urina e Kar *et al.*, (2022) como escassa a produção da urina. Um dos dois pacientes descritos por Fujimaru *et al.*, (2020), um por Calejo *et al.*, (2022) e um por Sotirios *et al.*, (2023) apresentaram volume urinário dentro da normalidade.

A cor da urina foi descrita por 60,86% dos relatos de caso (ANKLESARIA *et al.*, 2020; ARMANPOOR e ARMANPOOR, 2021; FUJIMARU *et al.*, 2020; GILPIN *et al.*,

2020; JAHNKE *et al.*, 2020; MAHAJAN *et al.*, 2020; MARIANO e MACLAREN, 2022; SOTIRIOS *et al.*, 2023; VALDIVIA-TAPIA *et al.*, 2022).

Os relatos de caso descritos por Chan *et al.*, (2020); Chetram *et al.*, (2021); Egoryan *et al.*, (2021); Farfán e Piérola, (2021); Gefen *et al.*, (2020); Huang *et al.*, (2021); Kar *et al.*, (2022); Mahajan *et al.*, (2020); Mariano e MacLaren, (2022); Valdivia-Tapia *et al.*, (2022) utilizaram o microscópio como método para extração dos dados da urina. Calejo *et al.*, (2022) e Li *et al.*, (2021) utilizaram a fita reagente como método de análise da urina. Os estudos de Anklesaria *et al.*, (2020); Armanpoor e Armanpoor, (2021); Fujimaru *et al.*, (2020); Gilpin *et al.*, (2020); Jahnke *et al.*, (2020) utilizaram os dois métodos combinados, microscópio e fita reagente para análise da urina.

Já os estudos de Fujita *et al.*, (2021); Jin e Tong, (2020); Patel *et al.*, (2021) não informaram sobre os métodos utilizados para obter os resultados das análises da urina. As informações diurese, cor e o resultado dos biomarcadores urinários secretados na urina, estão especificados na tabela 3.

Tabela 3 - Resultado dos marcadores de urina

Estudos	Diurese	Cor	Urinalise (Presença)
(ANKLESARIA <i>et al.</i> , 2020)	NI	Âmbar e turva	→ Grande presença de sangue na fita reagente; → RBCs = 6-10
(CHAN <i>et al.</i> , 2020)	NI	NI	→ Positivo para sangue sem RBCs vistos microscopicamente.
	NI	NI	→ Positiva para sangue com poucos RBCs.
(FUJIMARU <i>et al.</i> , 2020)	890 ml/dia	NI	→ Proteinúria = 1+; → Hematúria = 1+; → RBCs/HPF = 30-49; → Cilindros Granulares = 4+.
	1.110 ml/dia	Marrom, sangrento e palha	→ Proteinúria = 1+; → Hematúria = 3+; → RBCs/HPF = 1-4; → Cilindros Granulares = 5+; → Mioglobina (ng/mL) = 120.000.
(GEFEN <i>et al.</i> , 2020)	NI	Escura	→ RBCs/HPF = 11-25; → WBCs/HPF = 6-10; → RPC = 0,81 mg/mg.*
(GILPIN <i>et al.</i> , 2020)	NI	Âmbar e turva	→ Proteinúria = 100 mg/dL; → Grande quantidade de sangue = 4+; → Menos de um glóbulo vermelho intacto.

(JAHNKE <i>et al.</i> , 2020)	NI	Cor escura	→ WBCs/HPF = 10; → RBCs/HPF = 6; → Célula Epitelial/HPF = 1; → Cilindros Granulares/LPF = 6; → Cilindro Céreo/LPF = < 1; → Lesão tubular com grande quantidade de RTCs; → RTCs = Corados em marrom - cilindros marrons.
(JIN e TONG, 2020a)	NI	Amarelo claro	→ Positivo para sangue oculto; → Positivo suspeitosamente para proteína.
(MAHAJAN <i>et al.</i> , 2020)	Oligúria	NI	→ Proteína = 100-300 mg/dL; → RBCs/HPF = 2-59; → Mioglobina (mg/L) = 102 mg/L.**
(ARMANPOOR e ARMANPOOR, 2021)	NI	NI	→ Positivo para sangue na fita reagente; → Negativo para RBC no microscópio; → Mioglobinúria;
(CHETRAM <i>et al.</i> , 2021)	150 ml/dia	Tingido de vermelho	→ Quantidade moderada de sangue; → RBCs/HPF = 19.
(EGORYAN <i>et al.</i> , 2021)	Diminuição	Escura	→ Urina turva com grande quantidade de sangue; → RBCs/HPF = 3-5.
(FARFÁN e PIÉROLA, 2021)	Diminuição	Avermelhada	→ Positivo para hemoglobina e proteína; → Leucocitúria = > 100 x campo; → Leucócitos aglutinados = 2+; → Hematúria = 30-40 x campo.
(FUJITA <i>et al.</i> , 2021)	NI	NI	→ Mioglobina (ng/mL) = 9.070.
(HUANG <i>et al.</i> , 2021)	840 ml/dia	NI	→ RBCs = Glóbulos vermelhos dismórficos; → RTCs = Células tubulares renais; → Indício de glomerulonefrite e necrose.
(LI <i>et al.</i> , 2021)	Oligúria	NI	→ Proteína = 3+; → Sangue = 3+.
(PATEL <i>et al.</i> , 2021)	NI	Cor escura	→ Positivo para Mioglobina.
(CALEJO <i>et al.</i> , 2022)	Normal	NI	→ Hemoglobina = Positiva.
(KAR <i>et al.</i> , 2022)	Escassa	Escura	→ Positivo para sangue; → Negativo para RBC no microscópio;
(MARIANO e MACLAREN, 2022)	NI	Escura	→ RBCs / HPF = 2-4; → Proteína = 100 mg/dL; → Urobilinogênio = > 8,0 mg/dL → Cilindros Hialinos = 0-2."
(VALDIVIA-TAPIA <i>et al.</i> , 2022)	NI	Marrom-avermelhada Escura	→ Positivo para sangue - Thevenon 2+; → Leucocitúria = 2-5 por campo; → Hemácias = 7-10 por campo; → Pigmentos biliares e Urobilinogênio = Negativos.

(SOTIRIOS <i>et al.</i> , 2023)	Satisfatória	Marrom-Avermelhada	→ Positivo para sangue; → RBCs / HPF = Poucos.
---------------------------------	--------------	--------------------	---

WBCs = white blood cells; HPF = high power field; RBCs = red blood cells; RPC = Relação de proteína/creatinina; RTCs = renal tubular cells; LPF = low power field. * Referência = (< 0.5); ** Referência = (0–1 mg/L); NI = Não Informado.

Mesmo sem a comprovação científica de eficácia, três estudos relataram a utilização das substâncias para o tratamento da COVID-19 e tentativa de anular as ações do vírus SARS-CoV-2 no organismo (ARMANPOOR e ARMANPOOR, 2021; CHAN *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2021). As substâncias ministradas foram: azithromycina, hydroxychloroquina, vancomicina, cefepima intravenosa, doxiciclina, ceftriaxona, tocilizumabe, tofacitinib e belimumab.

DISCUSSÃO

Episódios de rabdomiólise são nocivos ao organismo. A periodicidade destes episódios, bem como sua origem ainda são questões que precisam ser esclarecidas. Dessa maneira a análise urinária pode apresentar propriedades relevantes para monitorização de sobrecarga e falha do sistema renal durante a infecção pelo vírus SARS-CoV-2. A presente revisão sistemática analisou os resultados laboratoriais da urina em indivíduos diagnosticados com rabdomiólise durante a infecção pela SARS-CoV-2 (COVID-19). E descreveu como cada biomarcador urinário secretado pode ser utilizado precocemente para identificar o dano renal.

Ali *et al.* (2021) referiram a incidência de rabdomiólise em 15,7% dos 413 pacientes hospitalizados com a COVID-19. Guan *et al.* (2020) pesquisaram em uma série de 1.099 pacientes hospitalizados na China, com a COVID-19, e concluíram que apenas 0,2% desenvolveram rabdomiólise. Um estudo de coorte retrospectivo com 140 enfermos apontou que a incidência de rabdomiólise em pacientes hospitalizados com a COVID-19 foi de 16,7%. A mortalidade foi de 47,1% em pacientes com a COVID-19 e rabdomiólise em comparação com os 26,4% com a COVID-19 sem desenvolver rabdomiólise (HAROUN *et al.*, 2021). Os números para incidência da rabdomiólise durante a COVID-19 ainda são controversos. Contudo a taxa de mortalidade, após o desenvolvimento da síndrome, foi superior a 20% nos estudos que fizeram tal relato, incluindo este.

A incidência de rabdomiólise em decorrência de infecções virais não eram muito comuns até a pandemia do COVID-19. Antes disso, cerca de um terço da rabdomiólise induzida por vírus descrita tinham como causa a Influenza A (FADILA e WOOL, 2015).

Ainda não existe um consenso sobre a patogênese da rabdomiólise em pacientes infectados pela SARS-CoV-2. Os mecanismos que têm sido propostos como motivos para episódios de rabdomiólise que levam ao dano renal nesses indivíduos. Incluem a invasão direta do músculo por vírus e tempestade de citocinas que podem resultar em danos e lesões musculares por toxinas virais circulantes (GEFEN *et al.*, 2020). A partir da destruição do tecido muscular gerado pela ação do vírus que se inicia e desenvolve o processo de rabdomiólise durante a COVID-19. O produto nefrotóxico, gerado através da rabdomiólise, que circula na corrente sanguínea necessita ser filtrado pelo sistema renal já comprometido pela ação do vírus.

O mecanismo mais simples, pode ser explicado através da invasão direta do vírus no parênquima renal mediado pela ativação da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que funciona como receptor do SARS-CoV-2, uma vez que os genes (ACE2) são expressos tanto em células renais tanto quanto no pulmão (PAN *et al.*, 2020). Outros mecanismos pelos quais o COVID-19 pode causar danos ao rim são através da reatividade cruzada do sistema imunológico. Causada por uma tempestade de citocinas, que pode influenciar o rim direta e indiretamente, induzindo sepse, choque, hipóxia e rabdomiólise (BUONAGURO *et al.*, 2020).

Esses mecanismos só podem ser confirmados através de biópsia muscular e renal, que identificariam a invasão viral direta quando encontradas a presença de partículas virais. Neste estudo somente o relato de Kar *et al.* (2022) realizou análise em amostras de tecido muscular, e constatou não evidência de invasão viral direta do SARS-CoV-2 ou presença de microtrombos no exame patológico. Kudose *et al.* (2021) realizaram biópsia renal em 76 pacientes e identificaram glomerulopatia colapsante associada ao COVID-19 em 23 pacientes, proteinúria nefrótica em 17 pacientes e síndrome nefrótica em 6 pacientes, destacando a improbabilidade de infecção direta. Assim como Sharma *et al.* (2020) que diagnosticaram, através de biópsia renal, lesão tubular em todos os pacientes com lesão renal aguda relacionada à COVID-19, mas não encontraram material viral nos rins. Já Ng *et al.* (2020) relatam que a causa mais comum de lesão renal em pacientes com COVID-19 é lesão tubular aguda.

A diminuição do ritmo de filtração glomerular e/ou do volume urinário é a principal consequência da redução aguda da função renal e causa da LRA, que pode ser avaliada por dia ou horas (YU *et al.*, 2007). Alterações no débito urinário indicam o diagnóstico de uropatia obstrutiva e necrose cortical renal ou doença glomerular necrosante com desenvolvimento para LRA (ANDERSON e BARRY, 2004; KLAHR e MILLER, 1998). A oligúria na produção de urina é definida em valores absolutos para faixa de 101 a 400 ml /dia (Yu *et al.*, 2007). Anúria da urina, apresentam valores absolutos para faixa de 20 a 100 ml /dia

(YU *et al.*, 2007). E o volume urinário considerado dentro da normalidade, possuem valores entre 1000 e 2000 ml de urina por dia para uma pessoa adulta saudável (VERBALIS, 2003). As alterações na produção de urina em pacientes com COVID-19 podem estar relacionadas a diversos fatores, como a desidratação, hipovolemia e instabilidade hemodinâmica (SMITH e AKILESH, 2021). Ainda sim nenhum estudo desta revisão sistemática associou o declínio na produção da urina a outro fator que não a LRA.

A proteinúria tornou-se um fator mais importante na definição de doença renal crônica, independentemente da taxa de filtração glomerular (LEVEY *et al.*, 2011; MATSUSHITA *et al.*, 2010). Contudo mesmo sendo um método utilizado para diagnóstico, estadiamento, progressão e resposta ao tratamento da injúria renal. Nenhum relato de caso relacionou a proteinúria com a injúria renal aguda. Contudo dos 6 pacientes dos 8 pacientes que apresentaram proteinúria desenvolveram LRA (FARFÁN e PIÉROLA, 2021; FUJIMARU *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2021; MAHAJAN *et al.*, 2020; MARIANO e MACLAREN, 2022). E somente os estudos de Farfán e Piérola, (2021); Fujimaru *et al.*, (2020); Huang *et al.*, (2021); Mahajan *et al.*, (2020); Patel *et al.*, (2021) citaram a urina como apoio aos marcadores sanguíneos na confirmação do comprometimento renal nos pacientes de seus estudos.

Menos de 10% dos pacientes com rabdomiólise apresentam o conjunto de sintomas denominado tríade clássica (BOSCH *et al.*, 2009; ZUTT *et al.*, 2014). A mialgia é um sintoma comum na apresentação de infecção por COVID-19 (LI *et al.*, 2020). Dos estudos que relataram alteração na coloração da urina somente em um dos pacientes de Fujimaru *et al.*, (2020) o exame físico não descreveu alterações como sensibilidade à palpação, dor (mialgia) e fadiga muscular generalizada. Destes somente o paciente do estudo de Jin e Tong, (2020) apresentou urina de cor amarelo claro, porém apresentou sensibilidade nos membros inferiores, e a urinálise positivou para hemoglobina e proteína. Esse processo é chamado de mioglobinúria que ocorre através do processo filtração no glomérulo e rápida excreção na urina, indicando lise celular (rabdomiólise; hemólise) (AHSAN *et al.*, 2001; FLAMARION *et al.*, 2022).

A automedicação pode alterar de forma significativa a coloração da urina e levar a sobrecarga do sistema renal. Um dos dois pacientes que relatam a utilização de medicamentos antes do atendimento hospitalar evoluíram para LRA. Os estudos relataram que episódios de rabdomiólise está associada a pacientes com COVID-19 em tratamento ativo com hidroxicloroquina, oseltamivir e durante a apresentação inicial na emergência mesmo sem terapia prévia (MEEGADA *et al.*, 2020; VALENTE-ACOSTA *et al.*, 2020; WEN *et al.*,

2019). Por esse motivo, pacientes infectados com o COVID-19 precisam ter atenção voltada ao adequado funcionamento do sistema renal quando a urina apresentar coloração alterada.

Em outros 4 pacientes foram ministradas substâncias para o tratamento contra o vírus SARS-CoV-2 durante a COVID-19. As substâncias azithromycina e hydroxychloroquina foram utilizadas por 1 pacientes sem orientação médica, antes da admissão hospitalar (ARMANPOOR e ARMANPOOR, 2021). Os estudos de Chan *et al.*, (2020) e Huang *et al.*, (2021) descreveram o uso em 3 pacientes, durante o tratamento hospitalar, das substâncias azithromycina, hydroxychloroquina, vancomicina, cefepima intravenosa, doxiciclina, ceftriaxona, tocilizumabe, tofacitinib e belimumab. Independente da indicação e especificidade do tratamento todas essas substâncias possuem em comum ação anti-inflamatória, antibacteriana e tratamento de doenças autoimunes.

Porém o relato de Huang *et al.* (2021) apresentou justificativa. O tocilizumabe atua como um bloqueador do receptor de IL-6, síndrome de liberação de citocinas grave ou com risco de vida induzida por células T do receptor de antígeno quimérico (CAR) (FITZGERALD *et al.*, 2017). O tofacitinib é um inibidor da Janus Kinase (JAKs) 1,3 e seletividade parcial para JAK 2. Pode suprimir a sinalização pró-inflamatória, incluindo IL-6 (MIGITA *et al.*, 2014). Hidroxicloroquina é um medicamento antimalárico e estudo *in vitro* confirmou sua capacidade de inibir o SARS-CoV-2 (YAO *et al.*, 2020). O mecanismo do belimumabe é inibir a ligação do estimulador solúvel de linfócitos B circulantes aos ligantes de superfície das células B, o que pode regular negativamente as atividades antifosfolípídicas (CHATZIDIONYSIOU *et al.*, 2020). Mesmo assim nenhuma substância foi evidenciada na comunidade científica como inibidora da ação viral do SARS-CoV-2 tão pouco para o tratamento da COVID-19.

O pH urinário que também pode ser alterado pela ação de substâncias, varia entre 4,5 e 8,0. E seu uso é mais importante na vigência de uma acidose metabólica ou início de lesão renal. Alcalinização da urina ajuda a excreção de mioglobina através dela, protegendo contra o dano renal (TRIVEDI *et al.*, 2017). Já na acidose da urina, quando o pH cai abaixo de 6,5, tem-se como resposta renal o aumento da excreção de ácidos no sistema urinário, causando a dissociação da mioglobina em hematina (ferrihemato), sendo essa nefrotóxica (PELTONEN *et al.*, 2007; ZAMBON, 2013). Mesmo que o valor do pH esteja dentro dos limites de referência, a observação desta variável durante episódios de rabdomiólise, serve de parâmetro para monitorização da quantidade de fluidos ministradas no paciente e análise de acidose metabólica. Beaume *et al.*, (2018) propuseram que, durante tal episódio, a alcalinização da urina alvo de pH urinário é 7,0.

Pacientes descritos na tabela 3 do presente estudo, com pH urinário $< 6,5$, apresentaram indícios de distúrbios nos túbulos renais. Visto que o pH urinário deve estar na faixa de 6,5 ou mais para reduzir probabilidade de progressão da lesão renal (DUNN *et al.*, 2016). Dessa forma, durante o monitoramento de pacientes com rabdomiólise, propõe-se que urina ácida possua um pH menor que 6,5 e a urina alcalina apresente um pH maior que 8,0.

A densidade da urina relatada em dois estudos não identifica nenhuma anormalidade digna de nota (ANKLESARIA *et al.*, 2020; JAHNKE *et al.*, 2020). Os valores apresentados não demonstram cuidados a serem observados em relação a hidratação inadequada. O maior valor apresentado foi de 1019 urine specific gravity (USG) e o menor foi de 1010 USG, ambas as amostras de urina são consideradas como euhidratada, de acordo com a posição anual do American College of Sports Medicine para exercício e reposição de fluidos (SAWKA *et al.*, 2007). Apesar disso, a densidade da urina não deve ser subestimada, pois a desidratação aferida através desse marcador pode indicar possível elevação do ácido úrico e consequente dano nos túbulos proximais dos rins (RONCAL-JIMENEZ *et al.*, 2016; SAWKA *et al.*, 2007).

Todos os outros itens apresentados nos resultados das urinas da presente revisão sistemática, continham moléculas de proteínas com o pigmento heme (mioglobina, hemoglobina), hematúria (glóbulos vermelhos), leucócitos (glóbulos brancos), cilindros leucocitários, cilindros granulados e proteinúria. Biomarcadores comuns para o diagnóstico comum para comprometimento renal grave, mais especificamente como necrose tubular aguda, cristalúria, nefro litíase ou malignidade no sistema geniturinário, doença tubulointersticial, doenças sistêmicas e necrose tubular aguda induzida tanto por um evento isquêmico ou por administração de alguma nefro toxina (BAGLEY *et al.*, 2007; REILLY *et al.*, 2013).

A análise da urina oferece elementos suficientes para monitorar a função renal durante a infecção por SARS-CoV-2 que como a maioria das infecções por vírus tendem atingir o organismo de forma complexa. Com a associação aos biomarcadores de lesão muscular usualmente utilizados para o diagnóstico de rabdomiólise (creatina quinase, creatinina e mioglobina sérica) é possível identificar o desenvolvimento da síndrome e o grau de comprometimento do sistema renal, independente da causa inicial. Janga *et al.* (2018) apontam que biomarcadores de lesão muscular são “padrão-ouro” para o diagnóstico de rabdomiólise de origem não traumática. Através da análise desses marcadores característicos é possível identificar que somente o valor mínimo de creatina quinase, 261 U/L, dentre todos os valores descritos no presente estudo, já se encontram acima da faixa de referência (32,0 a

294,0 U/L). O valor da média está exponencialmente acima do preconizado por Zimmerman e Shen, (2013) que citam ser frequentemente usados os valores de 500 a 1.000 U/L, ou cinco a 10 vezes o limite superior do normal para definir rabdomiólise.

A confirmação diagnóstica de rabdomiólise e avaliação da função renal, pode ser realizado através da elevação de Creatinina sérica (ROSA *et al.*, 2005). Em três pacientes descritos por Chetram *et al.*, (2021); Fujimaru *et al.*, (2020), o valor da Creatinina sérica foi descrita, com menor valor de 3,30mg/dL. Aproximadamente 2,5 vezes acima do valor superior de normalidade (0,60 a 1,30 mg/dL). No entanto essa avaliação pode ser também pode ser realizada através dos resultados da análise urinária, conforme os resultados da urinálise descritos por Gefen *et al.* (2020) que descreveu o valor de relação proteína-creatinina. Este parâmetro não é comumente utilizado para suspeição de episódios de rabdomiólise e infecção de um modo geral. Entretanto pode ser utilizado para o diagnóstico e monitoramento de doenças renais, conforme o estudo de Khan *et al.* (2005).

O alto potencial de propagação e deterioração do vírus no organismo pode ser aumentado de forma exponencial quando os indivíduos contaminados possuem algum tipo de comorbidade. A metanálise de Nandy *et al.* (2020), com 3.994 pacientes, apontou que a presença de comorbidades leva a um maior risco de desenvolver eventos graves quando se está infectado pelo SARS-CoV-2 como admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), intubação e mortalidade. Dentre as comorbidades, a presença de doenças renais crônicas denota em um risco de 5,3 vezes maior de desenvolvimento desses eventos.

Pacientes hipertensos comumente fazem utilização de substâncias diuréticas para redução da pressão arterial (PSATY, 1997). No contexto da COVID-19 a utilização de diuréticos demonstra bom desempenho na predição de LRA (ANUMAS *et al.*, 2023). Todavia podem gerar interferência direta nos resultados dos biomarcadores que são secretados na urina, como a densidade, o pH, a proteinúria (ROSA *et al.*, 2005; ZAGER, 1996). E do urobilinogênio que além de ser a substância responsável pela coloração amarelada de normalidade da urina, na presença elevada de proteína pode indicar excreção urinária de metabólitos da mioglobina. No processo em que a mioglobina é metabolizada em bilirrubina, que é convertida em urobilinogênio pelas bactérias intestinais (BHAI e DIMACHKIE, 2022; ROY-CHOWDHURY e ROY-CHOWDHURY, 2023).

Ação da COVID-19 comumente causa complicações multiorgânicas provocadas pela relação fisiológica de funcionamento. Dentre as quais já estão estabelecidos devido ao crosstalk a cardiorenal e injúria renal aguda-injúria hepática aguda, quando o dano a um desses órgãos está frequentemente associado à disfunção ou dano do outro sistema

(LEGRAND e ROSSIGNOL, 2020; LEGRAND *et al.*, 2020; WHITE e HASSOUN, 2011). Isso pode explicar os quatro óbitos descritos nos relatos deste estudo, posto que em todos os relatos, a falência de ao menos um dos órgãos que se relacionam, foi citado como causador da morte. Sendo mais comum a cardíaca seguida da renal.

Mariano e MacLaren, (2022) descreveram como a causa do óbito, aumento da creatina quinase e alterações hepáticas. Essa relação ainda é vista de maneira confusa, visto que o aspartato aminotransferase, que também é utilizado como marcador da função hepática pode estar elevado em episódios de rabdomiólise, juntamente com a creatina quinase (WEIBRECHT *et al.*, 2010). Já o estudo de Lim *et al.* (2019) descreve que em episódios de rabdomiólise, uma relação creatina quinase / alanina aminotransferase mais elevada foi associada a menor mortalidade, mesmo após ajuste para idade, lesão renal aguda e sepse. O contrário do relato de Raurich *et al.* (2015), pacientes gravemente enfermos com rabdomiólise apresentaram aspartato aminotransferase ou alanina aminotransferase acima de 1.000 U/L e tiveram uma mortalidade maior do que aqueles com níveis abaixo de 1.000 U/L.

Foram encontradas algumas limitações na presente revisão sistemática como a descrição aleatória dos elementos laboratoriais achados da urina e dos aspectos físicos, pois a relação destes achados serve como apoio para o diagnóstico de rabdomiólise e comprometimento renal. Outra limitação se refere a falta de inclusão de intervenção clínica que podem confundir os resultados. Isso ocorreu devido as diferentes maneiras com que cada país adotou medidas de combate a pandemia, as instruções normativas para o diagnóstico e tratamento podem ter gerado um maior comprometimento do sistema respiratório e renal, podendo influenciar a evolução do vírus no organismo.

CONCLUSÃO

Os elementos da urina apresentados pelos relatos de caso da presente revisão sistemática, diurese, coloração, densidade, pH e análise dos biomarcadores urinários, possibilitou identificar minimamente o desenvolvimento do comprometimento renal mesmo sem associação com os demais marcadores sanguíneos que apoiam o diagnóstico para rabdomiólise. A invasão do vírus ao organismo e a ingestão de substâncias necessárias para conter seu desenvolvimento são fatores importantes para uma avaliação criteriosa dos elementos excretados na urina. Dessa maneira, a análise constante da condição urinária apresentada pelo paciente com o apoio de marcadores específicos, como os níveis de creatina quinase e mioglobina no plasma, podem contribuir para intervenções rápidas visando avaliação da saúde renal.

Para estudos futuros é recomendada a descrição detalhada de todos os elementos pesquisados na urina em associação com a evolução do paciente na admissão, diagnóstico e condição final. Isso pode ser importante para o acompanhamento e tratamento do paciente devido as informações obtidas com a análise dos excrementos urinários durante uma infecção por SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

- AHSAN, S. K.; WASHINGTON, R. J.; AHSAN, N. Myoglobinuria: evaluation of methods in the clinical diagnosis acute renal failure. **Indian journal of medical sciences**, v. 55, n. 8, p. 443–452, 2001.
- ALI, L.; MOHAMMED, I.; JANJUA, I. *et al.* Acute Myocardial Injury and Rhabdomyolysis in COVID-19 Patients: Incidence and Mortality. **Cureus**, v. 13, n.10, p. e18899,2021.
- ANDERSON, R. J.; BARRY, D. W. Clinical and laboratory diagnosis of acute renal failure. **Best practice & research. Clinical anaesthesiology**, v. 18, n. 1, p. 1–20, 2004.
- ANKLESARIA, Z.; FRANKMAN, J.; GORDIN, J. *et al.* Fatal Rhabdomyolysis in a COVID-19 Patient on Rosuvastatin. **Cureus**, v. 12, n. 10, p. 12–14, 2020.
- ANUMAS, S.; CHUEACHINDA, S.; TANTIYAVARONG, P. *et al.* The Prediction Score of Acute Kidney Injury in Patients with Severe COVID-19 Infection. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 13, p. 4412, 2023.
- ARMANPOOR, P.; ARMANPOOR, P. Case Report Pediatric COVID-19 Associated Rhabdomyolysis. v. 8, n. 3, p. 363–366, 2021.
- BAGLEY, W. H.; YANG, H.; SHAH, K. H. Rhabdomyolysis. **Internal and Emergency Medicine 2007 2:3**, v. 2, n. 3, p. 210–218, 2007.
- BEAUME, J.; BRACONNIER, A.; DOLLEY-HITZE, T. *et al.* Bicarbonate: de la physiologie aux applications thérapeutiques pour tout clinicien. **Néphrologie & Thérapeutique**, v. 14, n. 1, p. 13–23, 2018.
- BHAI, S.; DIMACHKIE, M. M. *Rhabdomyolysis: Clinical manifestations and diagnosis.* Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/rhabdomyolysis-clinical-manifestations-and-diagnosis>>. Acesso em: 02 fev. 2024.
- BOSCH, X.; POCH, E.; GRAU, J. M. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 1, p. 62–72, 2009.
- BUONAGURO, F. M.; ASCIERTO, P. A.; MORSE, G. D. *et al.* Covid-19: Time for a paradigm change. **Reviews in Medical Virology**, v. 30, n. 5, p. e2134, 2020.
- CALEJO, R.; QUEIRÓS, J.; BRANDÃO, C. *et al.* COVID-19-induced rhabdomyolysis in an adolescent: A rare presentation. **Birth and Growth Medical Journal**, v. 31, n. 3, p. 3127–320, 2022.
- CHAN, K. H.; FAROUJI, I.; HANOUD, A. A. *al.* Weakness and elevated creatinine kinase as the initial presentation of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **American Journal of Emergency Medicine**, v. 38, n. 7, p. 1548.e1-1548.e3, 2020.

- CHATZIDIONYSIOU, K.; SAMOLI, E.; SFIKAKIS, P. P. *et al.* Effect of belimumab treatment on antiphospholipid antibody levels: post-hoc analysis based on two randomised placebo-controlled trials in systemic lupus erythematosus. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 79, n. 2, p. 304–307, 2020.
- CHESTRAM, V. K.; AHMAD, A.; FARID, S. *et al.* Acute Kidney Injury Secondary to Rhabdomyolysis and COVID-19: A Case Report and Literature Review. **Case Reports in Nephrology**, v. 2021, 2021.
- DUNN, W. J.; SHIMIZU, T.; SANTAMARIA, N. *et al.* The effect of urinary and arterial blood pH on the progression of acute kidney injury in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis and oliguria. **Australian Critical Care**, v. 29, n. 1, p. 41–45, 2016.
- EGORYAN, G.; CHAUDRY, S.; YADAV, K. *et al.* Dark urine as the initial manifestation of COVID-19: a case report. **Journal of Medical Case Reports**, v. 15, n. 1, p. 1–5, 2021.
- EQUATOR. **The EQUATOR Network | Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research**. Equator Resource Centre, 2020.
- FADILA, M. F.; WOOL, K. J. Rhabdomyolysis secondary to influenza A infection: A case report and review of the literature. **North American Journal of Medical Sciences**, v. 7, n. 3, p. 122–124, 2015.
- FARFÁN, G. S.; PIÉROLA, J. Z. Rbdomiolisis con injuria renal aguda en paciente con la Covid 19. Reporte de caso. **Revista Medica Herediana**, v. 32, n. 3, p. 179–183, 2021.
- FITZGERALD, J. C.; WEISS, S. L.; MAUDE, S. *et al.* Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 2, p. e124–e131, 2017.
- FLAMARION, E.; REICHERT, C.; SAYEGH, C. *et al.* Abnormal urine color assessment: The urine wheel. **Revue de Medecine Interne**, v. 43, n. 1, p. 31–38, 2022.
- FUJIMARU, T.; SHIMADA, K.; HAMADA, T. *et al.* Development of acute kidney injury with massive granular casts and microscopic hematuria in patients with COVID-19: two case presentations with literature review. **Renal Replacement Therapy**, v. 6, n. 1, p. 1–8, 2020.
- FUJITA, K.; KANAI, O.; NANBA, K. *et al.* Acute rhabdomyolysis in a young woman with moderate COVID-19. **IDCases**, v. 25, p. e01212, 2021.
- GAGNIER, J. J.; KIENLE, G.; ALTMAN, D. G. *et al.* The CARE guidelines: Consensus-based clinical case reporting guideline development. *Forschende Komplementärmedizin*. **SAGE Publications**, 2013.
- GEFEN, A. M.; PALUMBO, N.; NATHAN, S. K. *et al.* Pediatric COVID-19-associated rhabdomyolysis: a case report. **Pediatric Nephrology** 2020 35:8, v. 35, n. 8, p. 1517–1520, 2020.
- GILPIN, S.; BYERS, M.; BYRD, A. *et al.* Rhabdomyolysis as the initial presentation of SARS-CoV-2 in an adolescent. **Pediatrics**, v. 147, n. 3, 2020.
- GUAN, W.; NI, Z-Y.; HU, Y. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020.
- GW, W.; DS, H. Severe acute respiratory syndrome (SARS): epidemiology, diagnosis and management. **Thorax**, v. 58, n. 7, p. 558–560, 2003.

- HAROUN, M. W.; DIEIEV, V.; KANG, J. *et al.* Rhabdomyolysis in COVID-19 Patients: A Retrospective Observational Study. **Cureus**, v. 13, n. 1, p. e12552, 2021.
- HSU, C. M.; GUPTA, S.; TIGHIOUART, H. *et al.* Kidney Recovery and Death in Critically Ill Patients With COVID-19–Associated Acute Kidney Injury Treated With Dialysis: The STOP-COVID Cohort Study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 79, n. 3, p. 404-416.e1, 2022.
- HUANG, T. T. M.; CHIEN, Y-C.; WANG, C-H. *et al.* Successful Treatment of a Critically Ill COVID-19 Patient Using Continuous Renal Replacement Therapy With Enhanced Cytokine Removal and Tocilizumab: A Case Report. **Frontiers in Medicine**, v. 8, n. June, p. 1–8, 2021.
- JAHNKE, V. S.; POLONI, J. A. T.; NEVES, C. A. M. *et al.* Acute kidney injury associated with rhabdomyolysis in a patient with COVID-19 TT - Lesão renal aguda associada à rabdomiólise em um paciente com COVID-19. **Brazilian Journal of Nephrology**, n. ahead, p. 7–10, 2020.
- JANGA, K. C.; GREENBERG, S.; OO, P. *et al.* Nontraumatic Exertional Rhabdomyolysis Leading to Acute Kidney Injury in a Sickle Trait Positive Individual on Renal Biopsy. **Case Reports in Nephrology**, v. 2018, p. 1–5, 2018.
- JIN, M.; TONG, Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 10, p. 2535, 2020.
- KAR, R.; MURGA, A. G.; TERUYA, T. H. *et al.* COVID-19 associated rhabdomyolysis leading to major amputation in the absence of macrovascular thrombosis. **Annals of Vascular Surgery - Brief Reports and Innovations**, v. 2, n. 2, p. 100082, 2022.
- KHAN, D. A.; AHMAD, T. M.; QURESHIL, A. H. *et al.* Assessment of proteinuria by using protein: Creatinine index in random urine sample. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 55, n. 10, p. 428–431, 2005.
- KLAHR, S.; MILLER, S. B. Acute Oliguria. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 10, p. 671–675, 1998.
- KUDOSE, S.; SANTORIELLO, D.; BOMBACK, A. S. *et al.* Longitudinal outcomes of COVID-19–associated collapsing glomerulopathy and other podocytopathies. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 32, n. 11, p. 2958–2969, 2021.
- LEGRAND, F.; CHONG-NGUYEN, C.; GHANEM, N. Myopericarditis, Rhabdomyolysis, and Acute Hepatic Injury: Sole Expression of a SARS-CoV-2 Infection. **Circulation: Cardiovascular imaging**, v. 13, n. 7, 2020.
- LEGRAND, M; ROSSIGNOL, P. Cardiovascular Consequences of Acute Kidney Injury. **The New England Journal of Medicine**, v.382, n. 23, p. 2238-2247, 2020.
- LEVEY, A. S.; DE JONG, P. E.; CORESH, J. *et al.* The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. **Kidney International**, v. 80, n. 1, p. 17–28, 2011.
- LI, A. P. Z.; THOMAS, S.; GOKMEN, R.; *et al.* Rhabdomyolysis and severe biphasic disturbance of calcium homeostasis secondary to COVID-19 infection. **BMJ Case Reports**, v. 14, n. 5, p. 2020–2022, 2021.
- LI, L.; HUANG, T.; WANG, Y-Q. *et al.* COVID- 19 patients’ clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta- analysis. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 6, p. 577–583, 2020.

- LIM, A. K. H.; ARUMUGANANTHAN, C.; YIM, C. L. H.; *et al.* A Cross-Sectional Study of the Relationship between Serum Creatine Kinase and Liver Biochemistry in Patients with Rhabdomyolysis. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 1, p. 81-98, 2019.
- MAHAJAN, R.; LIPTON, M.; BROGLIE, L. *et al.* Eculizumab treatment for renal failure in a pediatric patient with COVID-19. **Journal of Nephrology**, v. 33, n. 6, p. 1373–1376, 2020.
- MARIANO, J.; MACLAREN, G. A. A Case of Rhabdomyolysis in a Young, Morbidly Obese, Asthmatic Woman With COVID-19. **Cureus**, v. 14, n. 9, 2022.
- MATSUSHITA, K.; VELDE, M. V. D.; ASTOR, B. C. *et al.* Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts. **Lancet**, v. 375, n. 9731, p. 2073, 2010.
- MEEGADA, S.; MUPPIDI, V.; WILKINSON, D. C. *et al.* Coronavirus Disease 2019-Induced Rhabdomyolysis. **Cureus**, v. 12, n. 8, 2020.
- MIGITA, K.; IZUMI, Y.; JIUCHI, Y. *et al.* Effects of Janus kinase inhibitor tofacitinib on circulating serum amyloid A and interleukin-6 during treatment for rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 175, n. 2, p. 208–214, 2014.
- MURILLO, F. RAMOS, G.; DEL POZO, J. L. *et al.* European Journal of Case Reports in Internal Medicine SARS-CoV-2 Infection with Associated Rhabdomyolysis and Probable Myocarditis. **European Journal of Case Reports in Internal Medicine**, v. 7, n. 9, 2020.
- NANDY, K.; SALUNKE, A.; PATHAK, S. K. *et al.* Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 14, n. 5, p. 1017–1025, 2020.
- NG, J. H.; BIJOL, V.; SPARKS, M. A. *et al.* Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. **Advances in chronic kidney disease**, v. 27, n. 5, p. 365–376, 2020.
- PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **British Medical Journal**, v. 10, n. 1, 2021.
- PAN, X.-W.; XU, D.; ZHANG, H. *et al.* Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 6, p. 1114–1116, 2020.
- PATEL, V.; ALZGHOUL, B.; KALRA, S. S. COVID-19 infection and severe rhabdomyolysis. **Baylor University Medical Center Proceedings**, v. 34, n. 4, p. 478–480, 2021.
- PELTONEN, S.; AHLSTRÖM, A.; KYLÄVAINIO, V. *et al.* The effect of combining intermittent hemodiafiltration with forced alkaline diuresis on plasma myoglobin in rhabdomyolysis. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 51, n. 5, p. 553–558, 2007.
- PROSPERO. *International prospective register of systematic reviews Systematic review on measures of the school food environment*. Centre for Reviews and Dissemination, University of York, York, UK. Disponível em: <<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>>. Acesso em: 5 jun. 2023.
- PSATY, B. M.; SMITH, N. L.; SISCOVICK, D. S. *et al.* Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. **The Journal of the American Medical Association**, v. 277, n. 9, p. 739, 1997.

- RAURICH, J. M.; LLOMPART-POU, J. A.; RODRÍGUEZ-YAGO, M.; FERRERUELA, M.; *et al.* Role of Elevated Aminotransferases in ICU Patients with Rhabdomyolysis. **The American surgeon**, v. 81, n. 12, p. 1209-1215, 2015.
- REILLY; ROBERT; PERAZELLA. **Nephrology in 30 days**. 2. ed. Nova York: Lange, 2013.
- RONCAL-JIMENEZ, C.; GARCÍA-TRABANINO, R.; BARREGARD, L. *et al.* Heat Stress Nephropathy From Exercise-Induced Uric Acid Crystalluria: A Perspective on Mesoamerican Nephropathy. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 67, n. 1, p. 20–30, 2016.
- ROSA, N. G.; SILVA, G.; TEIXEIRA, A. *et al.* Rabdomiólise. **Acta Medica Portuguesa**, v. 18, n. 4, p. 271–282, 2005.
- ROY-CHOWDHURY, N.; ROY-CHOWDHURY, J. Bilirubin metabolism. Disponível em: < <https://www.uptodate.com/contents/bilirubin-metabolism> >. Acesso em: 02 fev. 2024.
- SAWKA, M. N.; BURKE, L. N.; EICHNER, E. R. *et al.* Exercise and fluid replacement. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 2, p. 377–390, 2007.
- SHARMA, P.; UPPAL, N. N.; WANCHOO, R. *et al.* COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 31, n. 9, p. 1948–1958, 2020.
- SINGH, B.; KAUR, P.; REID, R.-J. R. Case Reports: Rhabdomyolysis Associated with COVID-19. **Am Fam Physician**, p. 645–648, 2020.
- SMITH, K. D.; AKILESH, S. Pathogenesis of coronavirus disease 2019-associated kidney injury. **Current Opinion in Nephrology & Hypertension**, v. 30, n. 3, p. 324–331, 2021.
- SOTIRIOS, K.; VASILIKI, N.; STAMATOULA, T. A. *et al.* Case of Rhabdomyolysis and Weaning Failure in a Patient With Severe SARS CoV-2 Infection. **Journal of Acute Medicine**, v. 13, n. 2, p. 75–78, 2023.
- SUWANWONGSE, K.; SHABAREK, N. Rhabdomyolysis as a Presentation of 2019 Novel Coronavirus Disease. **Cureus**, v. 12, n. 4, 2020.
- TRIVEDI, D. J.; KULKARNI, S. P.; MUDARADDI, R. Primary Myoglobinuria: Differentiate Myoglobinuria from Hemoglobinuria. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 32, n. 3, p. 367–369, 2017.
- VALDIVIA-TAPIA, M. DEL C.; VARGAS-VEJA, A. M.; RAMIREZ-CORTEZ, G. *et al.* Rabdomiólisis severa en un lactante con síndrome inflamatorio multisistémico asociado a covid -19 (mis-c). **Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo**, v. 15, n. 4, p. 630–633, 2022.
- VALENTE-ACOSTA, B.; MORENO-SANCHEZ, F.; FUEYO-RODRIGUEZ, O. *et al.* Rhabdomyolysis as an initial presentation in a patient diagnosed with COVID-19. **BMJ Case Reports**, v. 13, n. 6, p. e236719, 2020.
- VERBALIS, J. G. Disorders of body water homeostasis. **Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism**, v. 17, n. 4, p. 471–503, 2003.
- WEIBRECHT, K.; DAYNO, M.; DARLING, C.; BIRD, S. B. Liver aminotransferases are elevated with rhabdomyolysis in the absence of significant liver injury. **Journal of medical toxicology**, v. 6, n. 3, p. 294–300, 2010.
- WEN, Z.; LIANG, Y.; HAO, Y. *et al.* Drug-Induced Rhabdomyolysis Atlas (DIRA) for idiosyncratic adverse drug reaction management. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 1, p. 9–15, 2019.

WHITE, L. E.; HASSOUN, H. T. Inflammatory Mechanisms of Organ Crosstalk during Ischemic Acute Kidney Injury. **International journal of nephrology**, v. 2012, p. 1-8, 2011.

WORLD HEALTH ORGANISATION. Situation Report-51 SITUATION IN NUMBERS total and new cases in last 24 hours. 2020.

_____. *Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted?* Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted%0Ahttps://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-how-is-covid-19-transmitted>>. Acesso em: 14 fev. 2022.

WU, V. C.; HSUEH, P-R.; LIN, W-C. *et al.* Acute renal failure in SARS patients: More than rhabdomyolysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, n. 12, p. 3180–3182, 2004.

YAO, X.; YE, F.; ZHANG, M. *et al.* In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 732–739, 2020

YU, L.; DOS SANTOS B. F. C.; BURDMANN, E. A. *et al.* Diretrizes da AMB - Sociedade Brasileira de Nefrologia - Insuficiência Renal Aguda. **Sociedade Brasileira de Nefrologia**, n. 11, p. 24, 2007.

ZAGER, R. A. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. **Kidney International**, v. 49, n. 2, p. 314–326, 1996.

ZAMBON, L. S. *Análise da urina 1 no adulto*. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/5254/analise_da_urina_1_no_adulto.htm>. Acesso em: 18 fev. 2022.

ZIMMERMAN, J. L.; SHEN, M. C. Rhabdomyolysis. **Chest**, v. 144, n. 3, p. 1058–1065, 2013.

ZUTT, R.; VAN DER KOOI, A. J.; LINTHORST, G. E. *et al.* Rhabdomyolysis: review of the literature. **Neuromuscular disorders**, v. 24, n. 8, p. 651–659, 2014.

2 ESTUDO 2 ASSOCIAÇÃO ENTRE COLORAÇÃO E BIOMARCADORES URINÁRIOS PARA AVALIAR A DISFUNÇÃO RENAL EM TREINAMENTO FÍSICO MILITAR

RESUMO

Introdução: A rabdomiólise é definida pela destruição aguda dos músculos esqueléticos e com maior incidência na população militar. **Objetivo:** Analisar as correlações entre biomarcadores químicos urinários e a coloração da urina em militares, visando mitigar casos de rabdomiólise, principal disfunção renal que acomete militares durante cursos operacionais. **Método:** Participaram do estudo 67 militares do sexo masculino do Curso de Ações Táticas em Moto Patrulhamento. Ao longo do curso foram realizadas 10 seções de coletas de urina, 2 vezes na semana, na parte da manhã (temperatura ambiente: média de $26,25 \pm 3,33^{\circ}\text{C}$; umidade relativa do ar: média de $77,25 \pm 9,36\%$). No total, 484 amostras de urina foram analisadas através de tiras reagentes de 10 parâmetros e Espectrofotômetro (ELISA) para obtenção da coloração em valores absolutos (nanômetro). **Resultados:** A coloração se correlacionou com os biomarcadores urinários: nitrito ($\rho = -0,109$, $p = 0,016$), pH ($\rho = -0,280$, $p = <0,001$), densidade ($\rho = 0,551$, $p = <0,001$), proteína ($\rho = 0,165$, $p = <0,001$) e corpos cetônicos ($\rho = 0,177$, $p = <0,001$). Não houve correlação entre a coloração da urina e hematúria. **Conclusão:** O monitoramento das condições clínicas de militares, com a utilização de coleta de urina e análise por meio de tiras de reagentes que são de baixo custo e fácil coleta, pode ser considerada como uma estratégia eficiente para a avaliação da saúde renal durante o treinamento físico militar intenso.

Palavras-chave: rabdomiólise, tiras de análise da urina, cor da urina, militares, atividade física extenuante.

INTRODUÇÃO

A rabdomiólise é a principal disfunção renal que acomete militares em treinamento. É definida como a destruição aguda dos músculos esqueléticos. Em seguida a essa destruição ocorre uma liberação do conteúdo das células musculares, incluindo metabólitos intracelulares (uréia, potássio e fósforo) e proteínas intracelulares, como mioglobina, creatina quinase, aspartato transaminase e lactato desidrogenase na circulação sanguínea. Isso pode levar a lesão renal aguda em cerca de 50% dos pacientes (AHMAD *et al.*, 2021; NAQVI *et al.*, 2015).

A incidência da rabdomiólise por esforço físico é de aproximadamente 30 para cada 100.000 indivíduos ao ano, porém em incidência menor na população civil quando comparada a população militar (NETO *et al.*, 2020; PAULA *et al.*, 2022). Além disso, os episódios de lesão renal aguda podem ocorrer entre 33 e 50% dos pacientes após rabdomiólise, sendo que a mortalidade pode atingir a incidência de 59% desses pacientes (SANTANA e ROCHA, 2021).

Esses dados apresentam um desafio para os profissionais de saúde que atuam em unidades hospitalares. Nos serviços de emergência, as tiras de teste de urina são comumente usadas para triagem e fornecem informações importantes que favorecem o diagnóstico e monitoramento de doenças renais, diabetes mellitus, hipertensão, infecções do trato urinário dentre outras (KOURI *et al.*, 2000; UMPIERREZ e KORYTKOWSKI, 2016).

A cor da urina é formada por pigmentos exógenos ou endógenos dissolvidos e possui aplicação para diagnosticar doenças, junto com os pigmentos intracelulares que são relevantes na citologia urinária. Com o advento de técnicas auxiliares, incluindo colorações especiais e imuno-histoquímica, é possível classificar esses pigmentos com mais precisão e exatidão. A pigmentação da urina pode fornecer elementos sobre doenças, desde hemossiderose renal até lipofuscinose vesical, além de eventos que causam hemólise e/ou rabdomiólise através da produção de urina na cor marrom/preta (MCINTIRE *et al.*, 2020).

A mioglobina na urina fresca, manifestada na tira reagente de urina, pode ser utilizada como marcador para ocorrência de rabdomiólise, mesmo na ausência de glóbulos vermelhos (LUO *et al.*, 2023). A liberação de metabólitos e proteínas intracelulares induzida pelo exercício físico pode causar, através de reação de cadeia, alterações em biomarcadores urinários, como coloração, densidade, proteína e potencial hidrogeniônico (pH). Essas alterações podem ser observadas através da análise da tira reagente de urina (AHMAD *et al.*, 2021; GRIVEI *et al.*, 2020; LONG *et al.*, 2019; NAQVI *et al.*, 2015).

Sendo assim, visando mitigar casos de rabdomiólise, principal disfunção renal que acomete militares durante cursos operacionais, que realizam atividades técnicas, psicológicas e físicas de forma extenuante, o objetivo do presente estudo foi analisar as associações entre biomarcadores químicos urinários obtidos através da tira reagente e a coloração da urina obtida por espectrofotometria em militares durante treinamento operacional.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo se caracteriza como uma pesquisa de campo, de caráter quantitativo do tipo descritiva e correlacional (THOMAS *et al.*, 2012). A amostra deste estudo foi composta por militares, do sexo masculino, avaliados como aptos a iniciar o processo de formação do Curso de Ações Táticas em Moto Patrulhamento (CATEM) do Batalhão de Polícia de Choque da Secretaria de Estado de Governo da Polícia Militar do Rio de Janeiro que ocorreu num período de 39 dias. O tamanho da amostra foi estimado pelo software G-Power (versão 3.1.9.4) foi de 59 indivíduos (FAUL *et al.*, 2007). Para essa estimativa, as informações a seguir foram inseridas no software: Teste de correlação bicaudal, tamanho do efeito de 0,35, alfa de 0,05 e poder do experimento de 0,80 (BECK, 2013). Prevendo desistências durante o período do curso, foram recrutados 75 militares para participar do estudo. Nesse sentido, foram excluídos do estudo oito militares que se ausentaram do curso por motivos relacionados a complicações clínicas (n=4), solicitaram dispensa voluntária (n=2) e/ou apresentaram as deficiências técnicas (n=2) nas avaliações realizadas durante o curso. Dessa forma 67 militares participaram deste estudo. Todas as atividades realizadas durante o curso foram acompanhadas por uma equipe médica, que seria a responsável por diagnosticar episódios de rabdomiólise, em razão da especificidade do curso, além do fardamento composto de gandola de mangas compridas, calça e coturno. Os militares ainda utilizavam equipamentos de segurança tais como capacete, colete, cotoveleiras, joelheiras e caneleiras.

O estudo realizado foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pesquisa CAAE Nº 95856318.0.0000.5259, com o parecer Nº 2.940.992 do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, Brasil. Os militares que participaram deste estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Na primeira e última seção de coleta de dados foram aferidos a massa corporal total e a estatura dos participantes com uma balança com régua da marca Filizola, modelo Balmak, Brasil, com objetivo de obter a Massa Corporal Magra de acordo com BOER, (1984).

Ao longo do curso foram realizadas 10 seções de coletas de urina, ao menos 2 vezes na semana em dias alternados e aleatórios, na parte da manhã após a educação física ou atividade física específica operacional do curso. A temperatura ambiente e umidade relativa do ar foram mensuradas durante a atividade que antecipou a etapa da coleta de urina. Assim foram obtidos 12 valores de temperatura e umidade relativa do ar. A temperatura apresentou média de $26,25 \pm 3,33^{\circ}\text{C}$ com valor mínimo de 22°C e máximo de 30°C . A umidade relativa do ar apresentou média de $77,25 \pm 9,36\%$ com valor mínimo de 66% e máximo de 94% . Assim, 484 amostras de urinas foram coletadas para análise.

O procedimento de coleta da urina foi realizado em tubos tipo Falcon para centrífuga com capacidade para 50ml da marca kasvi estéreis, identificados pelo número do curso de cada indivíduo. Os tubos eram disponibilizados em uma cartolina dividida em quadrantes numerados de forma idêntica aos tubos. Retirados uma a uma, o militar coletava a urina de acordo com o descrito na norma NBR 15268 e posterior devolvia o tubo no mesmo quadrante correspondente ao seu número com a urina (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2005).

Imediatamente após os militares coletarem a urina, estas eram armazenadas em caixa térmica fria com temperatura constante de 4°C e transportadas para o Laboratório de Fisiopatologia do Exercício (LAFE/UERJ) (SUREDA-VIVES *et al.*, 2017; WU *et al.*, 2015). No mesmo dia eram realizados os exames com as tiras reagentes de 10 parâmetros da marca Sensitive, modelo Urinálise Sensi 10, referência TU10M-NR, registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob nº 10310030175 (BRASIL, 2005). Essas tiras são formadas por pequenos pedaços de papel absorvente impregnados com substâncias químicas específicas. Na presença da amostra ocorre uma reação química que leva a uma mudança na coloração do papel absorvente e, dessa forma, o resultado é visto por meio da comparação entre a coloração produzida na fita e a tabela cromática fornecida pelo fabricante da tira reagente. É definido um valor semiquantitativo ou através de nomenclatura dos biomarcadores químicos urinários: leucócitos, urobilinogênio, bilirrubina, hemoglobina, nitrito, potencial hidrogeniônico (pH), densidade, proteína, glicose e corpos cetônicos (CEZAR *et al.*, 2012). Um avaliador foi responsável pela leitura de todas as amostras de urina e no caso de dúvida quanto a coloração e legenda correspondente, mais dois avaliadores eram consultados. Os valores semiquantitativo e de nomenclaturas das escalas em legenda foram substituídos por valores numéricos e estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Valores numéricos para os intervalos de leitura da tira reagente de urina

Marcadores						
Leucócitos (WBC/ μ l)	Negativos = 0	$\pm = 0,5$	+ = 1	++ = 2	+++ = 3	
Urobilinogênio (mg/dL)	Normais = 0,1	1	2	4	8	12
Bilirrubina (mg/dL)	Negativos = 0	+ = 1	++ = 2	+++ = 3		
Hemoglobina (RBC/ μ l)	Negativos = 0	Hemólise + = 10	Hemólise ++ = 20	Hemólise +++ = 30	Sem Hemólise + = 1	Sem Hemólise ++ = 2
Nitrito	Positivos = 1	Negativos = 0				
Proteína (mg/dL)	Negativos = 0	$\pm = 15$	+ 30 = 30	++ 100 = 100	+++ 300 = 300	++++ 1000 = 1000
Glicose (mg/dL)	Negativos = 0	$\pm = 100$	+ 250 = 250	+++500 = 500	+++ 1000 = 1000	
Corpos Cetônicos (mg/dL)	Negativos = 0	$\pm = 0,5$	+ = 1	++ = 2	+++ = 3	

Os biomarcadores urinários Potencial hidrogeniônico (pH) e Densidade já apresentaram valores numéricos que não necessitavam de substituição. White blood cells por microlitro (WBC/ μ l); Miligramas por decilitro (mg/dL); Red blood cells por microlitro (WBC/ μ l).

Em seguida, as amostras de urina eram pipetadas em microplacas para Elisa 96 poços, esterilizada por radiação ionizante, fundo chato da marca Cralplast. Logo após, eram lidas no Espectrofotômetro para ELISA, através de comprimento de onda de 590nm, para obtenção da coloração em valores absolutos em nanômetro (nm) (NASCIMENTO *et al.*, 2018).

Análise estatística

Estatísticas descritivas como média, desvio padrão e valores mínimos e máximos foram utilizadas para a apresentação dos dados das variáveis de estudo. A normalidade da amostra foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para verificar associações entre a coloração por espectrofotometria e os biomarcadores urinários através da tira reagente foi utilizado o teste de correlação de Spearman. O nível de significância estatística foi definido

como $p < 0,05$. Foram utilizados os softwares Excel e Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS), versão 25 para avaliação dos resultados.

RESULTADOS

Não foram registrados, durante o curso, casos de rabdomiólise e/ou complicações clínicas que fossem dignas de nota. Ao iniciar o curso, os militares apresentaram médias de altura e peso de 1,76m e 81,36 kg, resultando em um índice de massa corporal magra de 60,9kg (75%), com 25% de massa gorda. Ao término do curso, os concluintes apresentaram médias de altura e peso de 1,74m e 75,69 kg, com média de massa corporal magra de 58,1 kg (77%), com 23% de massa gorda (BOER, 1984).

Os biomarcadores urinários mensurados através da tira reagente com 10 parâmetros, acrescidos da coloração em nanômetro (nm) e analisados por espectrofotometria apresentaram valores descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Análise descritiva dos biomarcadores e coloração da urina

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Urobilinogênio	0,16	0,33	0,10	4,00
Hemoglobina	1,20	5,02	0,00	30,00
Nitrito	0,02	0,14	0,00	1,00
pH	6,07	0,24	5,00	9,00
Densidade (usg)	1021	5,14	1000	1030
Proteína	25,27	48,62	0,00	300,00
Glicose	0,62	7,86	0,00	100,00
Corpos Cetônicos	0,26	0,57	0,00	3,00
Cor da Urina (nm)	0,793	0,598	0,038	1,934

Os biomarcadores urinários Leucócitos e Bilirrubina não constam na tabela por terem apresentado valor de média igual a zero. Urine specific gravity (usg); Nanômetro (nm); demais valores de média em escore.

Os resultados das correlações obtidas entre a coloração por espectrofotometria e os biomarcadores urinários através da tira reagente, calculados por meio do coeficiente de correlação de Spearman (ρ) estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Correlação entre os biomarcadores urinários e a coloração da urina em espectrofotometria

Biomarcadores	Cor da Urina	
	(rho)	Valor-p
Leucócitos	0,014	0,756
Urobilinogênio	0,017	0,707
Bilirrubina	0,050	0,274
Hemoglobina	0,009	0,841
Gicose	-0,042	0,360
Nitrito	-0,109	0,016
pH	-0,280	<0,001
Densidade	0,551	<0,001
Proteína	0,165	<0,001
Corpos Cetônicos	0,177	<0,001

Os resultados negativos do coeficiente de correlação de Spearman encontrados entre os biomarcadores urinários cor da urina e Nitrito ($p < 0,05$) e cor da urina e potencial hidrogeniônico (pH) ($p < 0,05$) indicam o comportamento inverso dessas variáveis. Enquanto uma variável sinaliza um aumento de valor, a outra que se correlacionou inversamente, sinaliza diminuição. Já os resultados positivos das correlações entre cor da urina e densidade ($p < 0,05$), cor da urina e proteína ($p < 0,05$) e cor da urina e corpos cetônicos ($p < 0,05$) sinalizam que quando os biomarcadores urinários aumentam, os valores da cor da urina também aumentam. Os demais biomarcadores não apresentaram significância estatística na correlação com a coloração da urina.

DISCUSSÃO

A rabdomiólise por esforço apresenta-se com incidência maior na população militar, quando comparada com a civil, além de ser mais comumente observada em indivíduos do sexo masculino, com idade entre 19 e 29 anos e fisicamente ativos (LUETMER *et al.*, 2020). Como parte da semelhança destas características foi utilizada a base populacional das coletas de urina do presente estudo, uma vez que os militares participantes desta pesquisa necessitam de uma rotina de treinamento regular e intensa no período que antecede o curso operacional, pois são exigidos para o ingresso do militar, etapas de exames de saúde e testes físicos com caráter eliminatório e classificatório.

Assim o objetivo do presente estudo foi verificar as correlações entre coloração da urina através da espectrofotometria e biomarcadores urinários com 10 parâmetros

mensurados. Os resultados mostraram três correlações positivas ($p < 0,05$) (densidade, proteína e corpos cetônicos) e duas correlações negativas ($p < 0,05$) (Nitrito e pH) com a cor da urina.

A escolha pela análise da variável coloração da urina foi realizada pela possibilidade de a urina apresentar mudanças de concentração e coloração diante de mínimas alterações ocorridas no sistema renal. Essas alterações podem ajudar no diagnóstico de doenças (MCINTIRE *et al.*, 2020).

A correlação negativa encontrada entre as variáveis cor e nitrito no presente estudo pode levar a indícios de falsa positividade ou a presença de bactérias gram-negativas na urina. Essas bactérias são identificadas com mais facilidade em urinas com menor pigmentação de cor e são capazes de reduzir o nitrato em nitrito. Dessa forma, uma amostra de urina clara pode ser rica em nitrito ou o inverso (CEZAR *et al.*, 2012). Assim, para que a presença de bactéria na urina fosse de fato comprovada através do método de tiras reagentes de urina, a relação leucocitúria e nitrito deveria apresentar correlação significativa. A positividade para nitrito na tira reagente indica infecção do trato urinário, que na presença de leucocitúria pode alcançar a marca de 80% para positividade do diagnóstico de infecção do trato urinário (BARBOSA *et al.*, 2015; MUNDT e SHANAHAN, 2012). No entanto, isso não ocorreu no presente estudo.

Para episódios de rabdomiólise cabe atenção a quantidade de nitrito presente na amostra de urina sem que haja qualquer relação com infecção bacteriana ou relação direta com a presença de leucócitos, uma vez que o óxido nítrico desempenha um papel importante na regulação da hemodinâmica e das funções renais. Dessa forma o nitrito urinário pode ser um marcador de disfunção do metabolismo do óxido nítrico. A eliminação de óxido nítrico induzida por proteínas heme pode contribuir diretamente para a hipoperfusão renal e lesão tecidual no contexto da rabdomiólise (CHANDER e CHOPRA, 2005; RUILOPE *et al.*, 1994).

Outra correlação negativa foi encontrada entre as variáveis cor e pH no presente estudo. Isso conduz a evidência de que os valores para coloração da urina aumentam, enquanto o pH na urina diminui, fazendo com que seja mais ácida. Essa acidose metabólica pode indicar distúrbios nos túbulos renais, e em casos mais graves levar a hipercalemia (CABRAL *et al.*, 2020; MONIZ *et al.*, 2017). Isso pode ocorrer em situações de atividade física extenuante e episódios de rabdomiólise, justificado pelo tratamento realizado por meio da ressuscitação com fluidos intravenosos com objetivo de alcalinizar a urina, evitando que a mioglobina se decomponha em ferrihemato, um metabólito nefrotóxico (BAGLEY *et al.*, 2007; CABRAL *et al.*, 2020).

Essas alterações fisiológicas podem alterar de maneira rápida e acentuada a coloração e densidade da urina, uma vez que se tornam produtos diretos do sistema renal a serem eliminados. No âmbito da atividade física, a densidade da urina é utilizada para avaliação do nível de hidratação, avaliação da diurese e controle de doping (DICKINSON *et al.*, 2014). Isso suporta a correlação positiva entre a cor e a densidade encontrada no presente estudo e sugere que essas alterações rápidas de hidratação podem ocorrer em cursos operacionais militares ocasionadas pelo uso da farda que dificulta a evaporação do suor pela atividade física extenuante, calor e umidade relativa do ar intensos e em algumas situações a hiper-hidratação.

Por outro lado, esse resultado pode sugerir aumento na falsa positividade de alguns analitos, visto que a densidade é uma das principais responsáveis deste acontecimento. Uma tira reagente fortemente positiva para hematúria em combinação com a análise microscópica do sedimento negativo não correspondente pode ser explicada pela lise dos eritrócitos e pela liberação de hemoglobina livre em pacientes com urina diluída de cor normal (DELANGHE e SPEECKAERT, 2014; PATEL, 2006).

Outro fenômeno que é descrito como uma das principais causas de rabdomiólise se refere as alterações eletrolíticas e endócrinas: hiponatremia, hipernatremia, hipocalemia, hipercalemia e hipocalcemia (LUETMER *et al.*, 2020). Essas alterações podem ser monitoradas através da cetonúria, visto que durante a hiperglicemia grave, a glicose aumenta a osmolaridade extracelular, criando um gradiente para que a água se mova dos compartimentos intracelulares para os extracelulares, levando à hiponatremia. À medida que o limiar renal é atingido, ocorre glicosúria, causando diurese osmótica e perda de água. Se esse processo continuar, a perda excessiva de água pode causar desidratação, aumentar ainda mais a osmolaridade sérica e levar à hipernatremia (BATCH *et al.*, 2022). Fome e desidratação são manifestações comuns em cursos operacionais militares, pela escassez do ambiente em que ocorre ou pela simulação provocada com objetivo de condicionar os militares as situações que aproximem da realidade. Essas condições podem explicar a correlação positiva encontrada entre as variáveis cor e corpos cetônicos no presente estudo, pois a cetonúria pode ser observada em casos de carência alimentar e de desidratação (HAQ e PATEL, 2023).

Um outro marcador relevante de disfunção renal é a proteína na urina que pode ser oriunda da prática de atividade física de maneira extenuante e culminar com a rabdomiólise (CLAESSENS *et al.*, 2023; LAMB *et al.* 2013). A proteinúria pode ser causada por perda de proteína glomerular, reabsorção tubular incompleta ou por dano tubular (CLAESSENS *et al.*, 2023). Os achados da presente pesquisa indicam que monitorar a proteinúria em conjunto com

a coloração da urina pode ser uma estratégia de avaliação da saúde renal do militar de modo simples, rápida e eficaz, pois a correlação positiva entre a cor e a proteína na urina demonstram que os valores da coloração da urina pelo método espectrofotométrico aumentam na presença da proteinúria.

Embora as causas da rabdomiólise sejam multifatoriais, a presença da proteinúria ocorre devido a presença de um grupo de proteínas especializadas que regulam o equilíbrio da concentração intra e extracelular de cálcio (Ca^{2+}) mantendo-a dentro da normalidade (GUERINI *et al.*, 2005). O aumento de Ca^{2+} no citoplasma das células musculares tem sido descrito como um dos principais fatores relacionados à destruição das células musculares na rabdomiólise (GUERINI *et al.*, 2005; KIM *et al.*, 2016). A concentração excessiva de cálcio intracelular é responsável por alterações metabólicas relacionadas à morte celular necrótica (por exemplo, contração persistente das miofibras, depleção de ATP, geração de radicais livres, ativação de moléculas vasoativas e liberação de proteases, como calpainas e catepsinas) (CONUS e SIMON, 2008; KIM *et al.*, 2016). Nesse cenário, a invasão de neutrófilos ao longo de horas e dias também amplifica a destruição de miócitos (miosina, actina, tropomiosina e troponina), liberando mediadores intracelulares adicionais (por exemplo, proteases e radicais livres) (CONUS e SIMON, 2008).

Dentre os biomarcadores urinários que se correlacionaram de forma significativa com a coloração da urina apenas a densidade (desidratação) e a proteinúria são frequentemente descritos em casos de rabdomiólise. O valor que ultrapassa a normalidade da densidade, considerada como desidratada, é ≥ 1030 usg (CASA *et al.*, 2000). Para esse ponto de referência, o menor valor de coloração da urina encontrado no presente estudo foi 0,759 nm. Já o valor mínimo de cor da urina para o positivo de proteína na urina, independentemente da quantidade foi de 0,045 nm. Isso pode sugerir um valor de corte para as alterações desses biomarcadores quando analisados somente a variável cor da urina. Entretanto são necessárias pesquisas mais específicas que analisem a densidade e a proteína urinária associadas a marcadores específicos de dano renal para justificar essa hipótese embrionária.

A densidade é o biomarcador urinário que sofre alteração direta pela ingestão de líquidos ou a falta dela, além de poder afetar diretamente no resultado de outros biomarcadores urinários. Durante todo período do curso foi imposto aos militares a reposição hídrica e de eletrólitos, através de água e bebida isotônica, em abundância. Isso também pode explicar a alteração pré e pós teste na massa corporal dos militares, mesmo que no cálculo proposto por Boer, (1984) tenha previsão de um índice para normalização de volumes de fluidos corporais. A hipótese mais relevante é que os militares perderam tanto massa

gorda, quanto massa magra, devido as atividades fisicamente extenuantes, além de sofrerem redução do tamanho dos discos intervertebrais causado pelo excesso de sobrecarga.

A temperatura ambiente e a umidade relativa do ar podem influenciar acentuadamente na relação hidratação/desidratação em militares, uma vez que essa condição também é aumentada pela utilização do fardamento. A média de temperatura e umidade relativa do ar em que transcorreu o curso apresentou valores próximos a média de anos anteriores para mesma época do ano. Durante o período de 1991-2021 a média de temperatura foi de 25,1 °C e a média da umidade relativa do ar foi de 80% (CLIMATE-DATA, 2024).

Uma das limitações do presente estudo está na impossibilidade de identificar e quantificar o possível uso de substâncias ingeridas pelos militares durante o curso para mitigar a dor, o sono e melhorar o desempenho físico. A bula da tira reagente relata interferência nos resultados para substâncias como: Lodine, Captopril, ácido ascórbico, formaldeído, corantes dentre outras que também podem interferir de forma acentuada a densidade e coloração da urina. Além disso, o desenho da pesquisa dificulta encontrar o controle de variáveis importantes que podem interferir na cor da urina e biomarcadores como quantidade de líquido ingerido, intensidade de esforço das atividades realizadas, temperatura ambiente e umidade relativa do ar durante a atividade anterior a coleta e tipo de fardamento utilizado. Em função disso, os resultados do presente estudo devem ser analisados com cautela.

CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou associações positivas entre cor da urina e densidade, proteína e corpos cetônicos e associações negativas nitrito, pH. Isso mostra que as atividades físicas extenuantes realizadas durante o treinamento físico militar em condições severas tais como a restrição de alimentos, de sono, com excesso de carga, dentre outras, proporcionaram alterações nesses marcadores, porém não houve complicações graves relacionadas a danos renais e rabdomiólise.

Dessa forma, o monitoramento das condições clínicas de militares, com a utilização de coleta de urina e análise por meio de tiras de reagentes que são de baixo custo e fácil coleta, pode ser considerada como uma estratégia eficiente para a avaliação de disfunções renais e prevenção da rabdomiólise e saúde renal durante o treinamento físico militar intenso.

Para estudos futuros, recomenda-se o controle para o uso de substâncias e associação da coloração através da espectrofotometria com marcadores específicos de avaliação de dano

ao sistema renal. Isso pode indicar a obtenção de um valor absoluto da cor da urina como corte para o início de distúrbio do sistema renal.

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 15268: **Laboratório Clínico - Requisitos e recomendações para o exame de urina**. Brasil, p. 1a. 2005.
- AHMAD, S.; ANEES, M.; ELAHI, I. *et al.* Rhabdomyolysis leading to acute kidney injury. **Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan**, v. 31, n. 2, p. 235–237, 2021.
- BAGLEY, W. H.; YANG, H.; SHAH, K. H. Rhabdomyolysis. **Internal and emergency medicine**, v. 2, n. 3, p. 210–218, 2007.
- BARBOSA, I.; ANDRIOLO, A.; BALLARATI, C. A. F. *et al.* **Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial (SBPC/ML): Boas Práticas em Microbiologia Clínica**. 1a. ed. Barueri: Manole, 2015.
- BATCH, J.; WARDA, F.; CHEHADE, J. PSUN242 Severe Hyponatremia in a patient with combined Hyperosmolar Hyperglycemic State and Diabetic Ketoacidosis. **Journal of the Endocrine Society**, v. 6, n. Suppl 1, p. A389, 2022.
- BECK, T. W. The Importance of A Priori Sample Size Estimation in Strength and Conditioning Research. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 27, n. 8, p. 2323–2337, 2013.
- BOER, P. Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans. **The American journal of physiology**, v. 247, n.4, p. F632-636, 1984.
- BRASIL. Processo 25351.501100/2015-48, de 20 de outubro de 2005. **Diário Oficial** [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 out. 2005.
- CABRAL, B. M. I.; EDDING, S. N.; PORTOCARRERO, J. P. *et al.* Rhabdomyolysis. **Disease-a-Month**, v. 66, n. 8, p. 101015, 2020.
- CASA, D. J.; ARMSTRONG, L. E.; HILLMAN, S. K. *et al.* National Athletic Trainers' Association Position Statement: Fluid Replacement for Athletes. **Journal of Athletic Training**, v. 35, n. 2, p. 212–224, 2000.
- CEZAR, G. D. O.; SANTOS, V. D. DOS; FUNCHAL, C. Avaliação da Compatibilidade entre Bulas de Diferentes Marcas de Tiras Reagentes de Urina. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 15, n. 1, p. 87, 2012.
- CHANDER, V.; CHOPRA, K. Molsidomine, a nitric oxide donor and l-arginine protects against rhabdomyolysis-induced myoglobinuric acute renal failure. **Biochimica et biophysica acta**, v. 1723, n. 1–3, p. 208–214, 2005.
- CLAESSENS, E. J. O.; POLM, P. D.; ROOKMAAKER, M.B. *et al.* Novel finding: Proteinuria in patients with a urinary diversion does not predict renal function decline: A Cross Sectional Retrospective Study. **Continence Reports**, v. 8, p. 100043, 2023.
- CLIMATE-DATA. Tempo e clima em rio de janeiro em novembro e dezembro. Disponível em: < <https://pt.climate-data.org/america-do-sul/brasil/rio-de-janeiro/rio-de-janeiro-853/t/novembro-11/#monthly-weather-data>>. Acesso em: 19 abr. 2024.
- CONUS, S.; SIMON, H. U. Cathepsins: Key modulators of cell death and inflammatory responses. **Biochemical Pharmacology**, v. 76, n. 11, p. 1374–1382, 2008.

- DELANGHE, J.; SPEECKAERT, M. Preanalytical requirements of urinalysis. **Biochemia Medica**, v. 24, n. 1, p. 89, 2014.
- DICKINSON, J.; HU, J.; CHESTER, N. *et al.* Impact of ethnicity, gender, and dehydration on the urinary excretion of inhaled salbutamol with respect to doping control. **Clinical journal of sport medicine: official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine**, v. 24, n. 6, p. 482–489, 2014.
- FAUL, F.; ERDFELDER, E.; LANG, A-G. *et al.* G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behavior Research Methods**, v. 39, n. 2, p. 175–191, 2007.
- GRIVEI, A.; GIULIANI, K. T. K.; WANG, X. *et al.* Oxidative stress and inflammasome activation in human rhabdomyolysis-induced acute kidney injury. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 160, p. 690–695, 2020.
- GUERINI, D.; COLETTI, L.; CARAFOLI, E. Exporting calcium from cells. **Cell Calcium**, v. 38, n. 3-4, p. 281–289, 2005.
- HAQ, K.; PATEL, D. M. Urinalysis: Interpretation and Clinical Correlations. **Medical Clinics of North America**, v. 107, n. 4, p. 659–679, 2023.
- KIM, J.; LEE, J.; KIM, S. *et al.* Exercise-induced rhabdomyolysis mechanisms and prevention: A literature review. **Journal of Sport and Health Science**, v. 5, n. 3, p. 324–333, 2016.
- KOURI, T.; GANT, V.; FOGAZZI, G. B. *et al.* European Urinalysis Guidelines. **Clinica Chimica Acta**, v. 297, n. 1, p. 305–311, 2000.
- LAMB, E. J.; LEVEY, A. S.; STEVENS, P. E. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline Update for Chronic Kidney Disease: Evolution not Revolution. **Clinical Chemistry**, v. 59, n. 3, p. 462–465, 2013.
- LONG, B.; KOYFMAN, A.; GOTTLIEB, M. An evidence-based narrative review of the emergency department evaluation and management of rhabdomyolysis. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 37, n. 3, p. 518–523, 2019.
- LUETMER, M. T.; BOETTCHER, B. J.; FRANCO, J. M. *et al.* Exertional Rhabdomyolysis: A Retrospective Population-based Study. **Medicine and science in sports and exercise**, v. 52, n. 3, p. 608, 2020.
- LUO, Y.; LIU, C.; LI, D. *et al.* Progress in the Diagnostic and Predictive Evaluation of Crush Syndrome. **Diagnostics**, v. 13, n. 19, 2023.
- NASCIMENTO, C. M.; BORJA, C. L. B. B.; LIRA, B. E. A. *et al.* Metodologia para Avaliação de Espectrofotômetros: Análise da Dispersão das Medidas. **Encontro Anual da Biofísica**, p. 63–66, 2018.
- MCINTIRE, P. J.; KILIC, I.; WOJCIK, E. M. *et al.* The color of urine: then and now—a comprehensive review of the literature with emphasis on intracytoplasmic pigments encountered in urinary cytology. **Journal of the American Society of Cytopathology**, v. 9, n. 1, p. 9–19, 2020.
- MUNDT, L. A.; SHANAHAN, K. **Exame de Urina e de Fluidos Corporais de Graf**. 2a ed. Porto Alegre: Artmed Editora SA, 2012.
- NAQVI, R.; AKHTAR, F.; AHMED, E. *et al.* Acute Kidney Injury with Rhabdomyolysis: 25 Years Experience from a Tertiary Care Center. **Open Journal of Nephrology**, v. 5, n. 3, p. 67–74, 2015.

- NETO, A. R.; MAGALHÃES, L. F.; BERTONCELLO, D. Exercício vigoroso e rabdomiólise Uma breve revisão. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 14, n. 92, p. 548–558, 2020.
- PATEL, H. P. The abnormal urinalysis. **Pediatric clinics of North America**, v. 53, n. 3, p. 325–337, 2006.
- PAULA, S. D.; BORBA, A.; PICANÇO, E. DE A. Exercício Físico e o Aporte Nutricional em Indivíduos com Rabdomiólise. **Revista Ibero-Americana de Humanidades**, v. 8, n. 10, p. 1544–1555, 2022.
- RUILOPE, L. M.; LAHERA, V.; RODICIO, J. L. *et al.* Participation of nitric oxide in the regulation of renal function: possible role in the genesis of arterial hypertension. **Journal of hypertension**, v. 12, n. 6, p. 625–31, 1994.
- SANTANA, N. M.; ROCHA, B. DE O. Rabdomiólise em paciente com infecção por dengue: relato de caso. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 45, n. supl. 2, p. 48–57, 2021.
- MONIZ, M. S.; MASCARENHAS, M. I.; ESCOBAR, C. *et al.* Rabdomiólise como manifestação de uma doença metabólica: relato de caso. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 29, n. 1, p. 111–114, 2017.
- SUREDA-VIVES, M.; MORELL-GARCIA, D.; RUBIO-ALAEJOS, A. *et al.* Stability of serum, plasma and urine osmolality in different storage conditions: Relevance of temperature and centrifugation. **Clinical Biochemistry**, v. 50, n. 13–14, p. 772–776, 2017.
- THOMAS, J. R.; NELSON, J. K.; SILVERMAN, S. J. **Métodos de pesquisa em atividade física**. 6. ed. Porto Alegre, 2012.
- UMPIERREZ, G.; KORYTKOWSKI, M. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 12, n. 4, p. 222–232, 2016.
- WU, W.; Yang, D.; Tiselius, H-G. *et al.* Collection and Storage of Urine Specimens for Measurement of Urolithiasis Risk Factors. **Urology**, v. 85, n. 2, p. 299–303, 2015.

3 ESTUDO 3 ANÁLISES BIOQUÍMICAS E DA PROTEINÚRIA PARA AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO RENAL EM TREINAMENTO OPERACIONAL MILITAR

RESUMO

Introdução: Uma alta incidência de rabdomiólise por esforço é observada durante o treinamento militar. A elevada excreção urinária de proteína está associada a um risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares e renais em indivíduos com doença renal crônica. Nesse contexto a lesão renal aguda é um dos desfechos mais graves da rabdomiólise.

Objetivo: Analisar as relações entre biomarcadores urinários, proteinúria e cor da urina para avaliação de disfunção renal em policiais militares durante treinamento operacional. **Método:**

Foram coletadas e analisadas 271 amostras de urinas de militares do Curso de Ações Táticas em Moto Patrulhamento (CATEM) do Batalhão de Polícia de Choque da Secretaria de Estado de Governo da Polícia Militar do Rio de Janeiro. Nas amostras foram realizadas a análise urinária em 10 parâmetros (Potencial hidrogeniônico (pH), proteínas, glicose, cetonas, hemoglobina, bilirrubina, urobilinogênio, nitrito, densidade e leucócitos), coloração através de comprimento Espectrofotômetro e proteínas totais através pelo método de Biureto.

Resultados: O teste de correlação de Spearman revelou associações entre proteína e biomarcadores urinários: hemoglobina ($\rho= 0,123$, $p= 0,044$), densidade ($\rho= 0,353$, $p< 0,001$), glicose ($\rho= -0,171$, $p= 0,005$), corpos cetônicos ($\rho= 0,214$, $p< 0,001$) e cor da urina ($\rho= 0,206$, $p= 0,001$); proteínas totais e pH ($\rho= -0,142$, $p= 0,019$), densidade ($\rho= 0,226$, $p< 0,001$), glicose ($\rho= -0,173$, $p= 0,004$), corpos cetônicos ($\rho= 0,122$, $p= 0,045$), cor da urina ($\rho= 0,388$, $p< 0,001$); coloração da urina e pH ($\rho= -0,239$, $p< 0,001$), densidade ($\rho= 0,483$, $p< 0,001$) e corpos cetônicos ($\rho= 0,140$, $p= 0,021$). **Conclusão:** A análise de marcadores urinários, proteinúria e cor da urina mostrou importantes associações, pois o comportamento dessas variáveis pode contribuir para diagnosticar e prevenir a rabdomiólise e o dano nocivo ao sistema renal durante o treinamento para militares de elite. O exercício intenso desencadeou hematúria recorrente e proteinúria transitória, porém sem consequências para o desenvolvimento da rabdomiólise e comprometimento da função renal aos participantes do estudo.

Palavras-chave: rabdomiólise, militar, treinamento físico, proteinúria, espectrofotômetro.

INTRODUÇÃO

Uma alta incidência de rabdomiólise por esforço é observada em atletas recreativos, profissionais e militares, que incluem principalmente indivíduos jovens e saudáveis (PÉRIARD *et al.*, 2022). Dessa forma, a rabdomiólise pode ser considerada como um dos principais riscos ocupacionais de treino e operações, visto que o treinamento militar exige esforço físico rigoroso em situações e condições climáticas adversas (ARMED FORCES HEALTH SURVEILLANCE DIVISION, 2023; SINGH *et al.*, 2021). Em 2022, a Divisão de Vigilância Sanitária das Forças Armadas dos EUA publicou que ocorreram 473 casos de rabdomiólise provavelmente associada ao esforço físico e/ou estresse térmico (ou seja, rabdomiólise por esforço). Cerca de 35,3% (n=167) dos casos resultaram em hospitalização (ARMED FORCES HEALTH SURVEILLANCE DIVISION, 2023).

Rabdomiólise significa dissolução do músculo esquelético e é caracterizada pelo vazamento do conteúdo das células musculares, mioglobina, proteínas sarcoplasmáticas e eletrólitos para o líquido extracelular e a circulação. Os sintomas e sinais comuns podem estar associados a urina de cor vermelha escura (mioglobinúria). Esses fatores podem culminar com emergências de saúde complexas como síndrome compartimental, lesão renal aguda induzida por pigmento e arritmias cardíacas (STANLEY *et al.*, 2023).

Para confirmação do que se pode observar através da coloração da urina é necessário informações mais precisas sobre patologias renais e do trato urinário. Usualmente, a análise dos constituintes bioquímicos da urina é feita através de tiras reagentes, objetivando identificar elementos na urina como potencial hidrogeniônico (pH), proteínas, glicose, cetonas, hemoglobina, bilirrubina, urobilinogênio, nitrito, densidade e leucócitos. Essa análise é mais rápida, simples e econômica (COLOMBELI e FALKENBERG, 2006; LIMA *et al.*, 2001).

As proteínas são essenciais para o transporte de substâncias pelo organismo, além da manutenção da pressão osmótica e avaliação do estado nutricional. A dosagem de proteínas totais e frações expressa a quantidade de todas as proteínas presentes no soro e seu fracionamento em dois grandes grupos, um contendo a albumina e outro contendo principalmente as globulinas (MOLINARO *et al.*, 2013). Nesse sentido, a proteinúria é um dos principais achados laboratoriais na nefrologia e a elevada excreção urinária de proteína está associada a um risco aumentado de eventos adversos cardiovasculares e renais em indivíduos com doença renal crônica (KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES, 2013).

Nesse contexto, a lesão renal aguda é um dos desfechos mais graves da rabdomiólise. Ela ocorre após a vasoconstrição renal gerada por substâncias nefrotóxicas produzidas pelo organismo, evoluindo para formação de cilindros intratubulares e toxicidade direta das células tubulares renais (KASAOKA *et al.*, 2010). Essas substâncias nefrotóxicas podem causar a hemólise induzida pelo esforço físico acentuado e tem sido investigada principalmente em estudos sobre exercício agudo (LIPPI e SANCHIS-GOMAR, 2019). A desestabilização das proteínas heme intracelulares pode ser uma via comum para lesão renal aguda, independentemente do insulto subjacente gerado pela rabdomiólise (NATH *et al.*, 2022).

Assim, o objetivo do presente estudo foi analisar as relações entre os biomarcadores urinários, através da pontuação de tira reagente com dez parâmetros, proteinúria pelo método espectrofotométrico de Biureto e coloração da urina pelo método espectrofotômetro, para prevenir a disfunção renal e episódios de rabdomiólise em policiais militares durante treinamento operacional.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo realizado se apresenta como uma pesquisa do tipo descritiva e correlacional (THOMAS *et al.*, 2012). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Pesquisa CAAE Nº 95856318.0.0000.5259, com o parecer Nº 2.940.992 do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, Brasil. Os policiais militares que participaram deste estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O processo de seleção para iniciar o 21º Curso de Ações Táticas em Moto Patrulhamento (CATEM) do Batalhão de Polícia de Choque da Secretaria de Estado de Governo da Polícia Militar do Rio de Janeiro contou com a inscrição de 400 militares na faixa etária entre 20 e 40 anos. Os inscritos foram submetidos aos testes de habilidade específica, inspeção de saúde e aptidão física, objetivando garantir capacidade mínima e assintomatologia dos voluntários. Após o crivo dos critérios desses testes, 75 policiais militares do sexo masculino foram habilitados a iniciarem o curso que ocorreu ao longo de 31 dias durante os meses de novembro e dezembro de 2022. Todas as atividades realizadas durante o curso foram acompanhadas por uma equipe médica, que seria a responsável por diagnosticar episódios de rabdomiólise, em razão da especificidade do curso, além do fardamento composto de gandola de mangas compridas, calça e coturno. Os militares ainda utilizavam equipamentos de segurança tais como capacete, colete, cotoveleiras, joelheiras e caneleiras.

Foram excluídos do estudo 40 militares que durante o curso foram desligados por motivos relacionados à intercorrências clínicas (n= 8), por pedirem desligamento de forma voluntária (n= 23), e/ou no caso de apresentar insuficiência técnica mínima exigida nas avaliações aplicadas durante o curso (n= 9). Assim, o estudo foi concluído com 35 participantes.

A quantidade de amostras de urina estimada para o desenvolvimento do estudo foi de 191, utilizando-se o software G-Power (versão 3.1.9.4) com as informações a seguir: teste de correlação bicaudal, tamanho do efeito de 0,2, alfa de 0,05 e poder de 0,8 (FAUL *et al.*, 2007).

Procedimentos de coleta de dados

Na primeira e última seção de coletas foram aferidos a massa corporal e a estatura dos policiais militares com uma balança com régua (Filizola, modelo Balmak, Brasil). Ao longo do curso foram realizadas 6 seções de coletas, totalizando 210 amostras de urinas analisadas. As coletas ocorreram duas vezes na semana espaçadas em pelo menos dois dias, após a atividade física matinal ou a atividade específica do treinamento operacional. Durante toda atividade que antecedia a coleta eram obtidas a temperatura ambiente (Média: $26,90 \pm 3,25$ °C) e a umidade relativa do ar (Média: $77,25 \pm 8,11$ %).

O procedimento de coleta da urina foi realizado em tubos para centrífuga tipo Falcon 50ml kasvi estéreis, que eram identificados com o número de cada indivíduo no curso. Estes eram dispostos em uma cartolina branca dividida em quadrantes também identificada. Os coletores eram retirados um a um por cada militar correspondente a seu número. Posteriormente a coleta, o participante devolvia o tubo no mesmo quadrante do seu número com a urina coletada de acordo com o descrito na norma técnica brasileira nº 15268 (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2005).

As amostras de urina coletadas eram armazenadas em caixa térmica fria e transportada para o Laboratório de Fisiopatologia do Exercício (LAFE/UERJ) em temperatura constante de 4°C (LAPARRE *et al.*, 2017; LAURIDSEN *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2019). No mesmo dia eram realizados os exames com as tiras reagentes (marca Sensitive, modelo Urinálise Sensi 10, referência TU10M-NR, registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob nº 10310030175) para análise urinária de 10 parâmetros: leucócitos, urobilinogênio, bilirrubina, hemoglobina, nitrito, potencial hidrogeniônico (pH), densidade, proteína, glicose e corpos cetônicos (BRASIL, 2015). Um avaliador foi responsável pela leitura de todas as amostras de urina e no caso de dúvida quanto a coloração e legenda correspondente, mais dois

avaliadores eram consultados. Em seguida, foi feita a obtenção da coloração, em valores absolutos (nanômetro - nm), através de comprimento de onda de 590nm com Espectrofotômetro para ELISA e software Skanit (FERNANDES, 2002).

Imediatamente após preenchimento das placas para leitura no Espectrofotômetro, as amostras da urina foram armazenadas em micro tubo duplamente numerados, tipo eppendorf estéril da marca CRALPLAST em faixa de a temperatura de -20 ou -80 °C para posterior análise com reagentes das proteínas totais (LAPARRE *et al.*, 2017; LAURIDSEN *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2019).

Após o término das coletas realizadas durante o curso, foram obtidas as proteínas totais nas urinas em valores absolutos em grama por decilitro (g/dL), através do método de Biureto (GORNALL *et al.*, 1949). Esses valores são extraídos da amostra através de reagentes sob método de teste colorimétrico para uso diagnóstico *in vitro* e reação através da Lei de Lambert-Beer (BEER, 1852). As análises seguiram o descrito nas instruções de uso do kit para determinação da Proteína Total em amostras de urina do fabricante Bioclin.

Para a análise dos dados, os parâmetros apresentados nos estágios pela tira reagente foram representados pelos valores a seguir.

- Leucócitos (WBC/ μ l) \rightarrow negativos = 0; (\pm) = 0,5; (+) = 1; (++) = 2; (+++) = 3.
- Urobilinogênio (mg/dL) \rightarrow normais = 0,1; 1; 2; 4; 8; 12.
- Bilirrubina (mg/dL) \rightarrow negativos = 0; (+) = 1; (++) = 2; (+++) = 3.
- Hemoglobina (RBC/ μ l) \rightarrow negativos = 0; hemólise (+) = 10; hemólise (++) = 20; hemólise (+++) = 30; sem hemólise (+) = 1; sem hemólise (++) = 2.
- Nitrito \rightarrow positivos = 1; negativos = 0.
- Potencial hidrogeniônico (pH) \rightarrow 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 9.
- Densidade (USG) \rightarrow 1005; 1010; 1015; 1020; 1025; 1030.
- Proteína (mg/dL) \rightarrow negativos = 0; (\pm) = 15; (+) 30 = 30; (++) 100 = 100; (+++) 300 = 300; (++++) 1000 = 1000.
- Glicose (mg/dL) \rightarrow negativos = 0; (\pm) = 100; (+) 250 = 250; (++) 500 = 500; (+++) 1000 = 1000.
- Corpos Cetônicos (mg/dL) \rightarrow negativos = 0; (\pm) = 0,5; (+) = 1; (++) = 2; (+++) = 3

Análise estatística

Por meio do software Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS), versão 25, foram realizadas a análise descritiva e os dados foram apresentados como média, desvio

padrão e valores mínimos e máximos. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para verificar a normalidade dos dados das amostras de urina. O teste de correlação de Spearman foi empregado para analisar as correlações entre as variáveis biomarcadores urinários através da tira reagente, proteinúria urinária pelo método espectrofotométrico de Biureto e coloração da urina através do método espectrofotômetro. O estudo admitiu o nível de $p < 0,05$ para a significância estatística.

RESULTADOS

Todos Após todas as etapas do certame seletivo 75 militares foram habilitados a iniciar o curso, entretanto 67 policiais militares iniciaram a etapa de coleta de dados. Os 35 militares que concluíram o curso se apresentaram na etapa inicial com média de idade de $34,46 \pm 3,60$ anos, massa corporal de $81,36 \pm 8,18$ kg e estatura de $1,76 \pm 0,05$ m. Ao final do curso, os participantes apresentaram média de massa corporal de $75,69 \pm 7,49$ kg e estatura de $1,74 \pm 0,05$ m, com uma perda média de massa corporal de $4,91 \pm 3,11$ kg (redução de $5,96 \pm 3,85$ %).

As tiras reagentes para análise urinária mostraram os resultados dos parâmetros avaliados através de estatística descritiva (Tabela 1). A esses parâmetros foram acrescentadas a cor em nanômetro (nm) analisada por espectrofotometria e as proteínas totais analisadas através de monoreagente.

Tabela 1. Análise descritiva dos parâmetros da tira reagente

	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Urobilinogênio	0,13	0,18	0,10	2,00
Hemoglobina	1,04	5,17	0,00	30,00
pH	6,05	0,21	5,00	7,00
Densidade	1021	4,49	1000	1030
Proteína	15,02	22,41	0,00	300,00
Glicose	1,11	10,48	0,00	100,00
Corpos Cetônicos	0,14	0,40	0,00	3,00
Cor da urina (nm)	0,83	0,59	0,04	1,93
Proteínas Totais (g/dL)	30,91	9,02	1,92	55,92

Os biomarcadores urinários: Leucócitos, Bilirrubina e Nitrito foram suprimidos da tabela por apresentarem valor de média igual a Zero. Valores de média em escore. Urine specific gravity (USG); Nanômetro (nm); Gramas por decilitro (mg/dL).

A Tabela 2 descreve os valores das correlações entre as variáveis biomarcadores urinários, coloração da urina através de espectrofotômetro e a proteinúria pelo método de Biureto.

Tabela 2. Resultados das correlações entre os biomarcadores urinários, cor da urina, proteína e proteínas totais

Biomarcadores	Cor da Urina	Proteína	Proteínas Totais
	rho (valor-p)	rho (valor-p)	rho (valor-p)
Hemoglobina	0,097 (0,110)	0,123 (0,044)	0,118 (0,053)
pH	-0,239 (< 0,001)	-0,030 (0,623)	-0,142 (0,019)
Densidade	0,483 (< 0,001)	0,353 (< 0,001)	0,226 (< 0,001)
Glicose	-0,059 (0,336)	-0,171 (0,005)	-0,173 (0,004)
Corpos Cetônicos	0,140 (0,021)	0,214 (< 0,001)	0,122 (0,045)
Cor da Urina	-	0,206 (0,001)	0,388 (< 0,001)
Urobilinogênio	-0,081 (0,181)	0,090 (0,141)	-0,073 (0,232)
Nitrito	-0,009 (0,878)	-0,098 (0,107)	-0,053 (0,389)

Correlações significativas e negativas ($p < 0,05$) foram encontradas entre as variáveis cor da urina e pH, proteína e glicose, proteínas totais e pH, proteínas totais e glicose. Isso evidencia o comportamento inverso entre elas, ou seja, enquanto uma variável aumentava de valor, o outro marcador correlacionado diminuía de valor. Houve correlações significativas e positivas ($p < 0,05$) entre as variáveis cor da urina e densidade e corpos cetônicos; proteína e hemoglobina, densidade, corpos cetônicos e cor da urina; e entre proteínas totais e densidade, corpos cetônicos e cor da urina. Isso expressa um comportamento direto entre elas, ou seja, enquanto uma variável aumentava de valor, o outro marcador correlacionado também aumentava seus níveis de medida.

DISCUSSÃO

A rabdomiólise por esforço é uma ruptura muscular patológica associada à atividade física extenuante. Sendo uma condição amplamente evitável, a síndrome persiste como um risco ocupacional de treino e operações militares, especialmente em ambientes de elevado calor entre indivíduos que se esforçam aos limites de resistência (ARMED FORCES HEALTH SURVEILLANCE DIVISION, 2023). Neste estudo foi feita a análise de marcadores biológicos responsáveis pelo desenvolvimento da rabdomiólise, que é principal disfunção renal no organismo de militares durante treinamento.

A redução na massa corporal total que ocorreu com os participantes do presente estudo pode ser explicada em parte pela restrição de alimentos que é ofertada aos militares e pela abundante produção de suor, que tem a evaporação dificultada, devido a vestimenta de combate (fardamento) utilizada durante os exercícios militares. Outros fatores que podem explicar a redução de massa corporal total dos militares, bem como as alterações dos marcadores fisiológicos monitorados, são as variações de temperatura e umidade relativa do ar em que decorreram os treinamentos. A temperatura ambiente teve pico de 30 °C registrada em 4 coletas e a umidade relativa do ar apresentou valores acima de 85% em duas sessões de coletas. Esses fatores resultam em uma perda de água excessiva através do suor, sem que ocorra a resposta fisiológica de resfriamento da temperatura corporal (POWERS e HOWLEY, 2014). Esse processo fisiológico gera a produção de altos níveis de calor metabólico (STACEY *et al.*, 2014).

Além disso, a avaliação do comportamento de marcadores que podem detectar o início da rabdomiólise e o dano nocivo ao sistema renal são medidas importantes para controlar o treinamento militar. Usualmente, esse diagnóstico é realizado através de marcadores fisiológicos como a creatina quinase (CK) e mioglobina (MB) extraídos através do sangue (KANDERI *et al.*, 2022). No entanto, esse método é de difícil aplicação no cenário do treinamento operacional militar. Já a identificação da proteína na tira reagente é feita através dos reagentes tetrabromofenol azul, ácido cítrico, citrato de sódio que identificam a dosagem de albumina urinária e não o teor de proteínas totais (SODRÉ *et al.*, 2007). O método de Biureto, utilizado no presente estudo, para obtenção das proteínas totais é constituído de uma mistura de cobre e hidróxido de sódio com um complexante que estabiliza o cobre em solução. O cobre, em meio alcalino, reage com proteínas formando um complexo quadrado planar com a ligação peptídica (GORNALL *et al.*, 1949; ZAIA *et al.*, 1998).

A correlação positiva encontrada no presente estudo entre a proteína e hemoglobina pode ser explicada pela destruição das fibras musculares causadas pelo exercício físico. Esse processo fisiológico pode demarcar o início da rabdomiólise no organismo, visto que isso é uma condição na qual o músculo esquelético lesionado se rompe, levando à liberação do conteúdo das fibras musculares no sangue (MICHOT *et al.*, 2010). Esse mecanismo pode resultar na liberação de hemoglobina livre no plasma gerando efeitos tóxicos, que desenvolvem a rabdomiólise e culminam com a insuficiência renal aguda (IRA). A transformação do grupo heme e a liberação de ferro catalítico induzem a formação de radicais livres, através da reação redox de Fenton, que pode causar danos às biomoléculas, contribuindo para a IRA (FRIEDRICH *et al.*, 2017; LEAF e SWINKELS, 2016).

Nesse sentido, os processos gerados através da lise de hemácias e miócitos causam degradação da hemoglobina livre e da mioglobina no citosol, além da diminuição do efeito protetor contra lesões conferidas pela proteína membro da família das integrinas (Integrin beta-1). Assim é possível surgir a proteína Fatty-acid-binding protein 3 na urina, que é o mesmo biomarcador sanguíneo utilizado para detecção de lesões musculares, visto que modula os níveis de ácidos graxos nas células do músculo esquelético (CARNEIRO *et al.*, 2022; GOLDSTEIN, 2017; OGASAWARA *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2017). Esses processos podem elucidar a hipótese de que a destruição maciça de células musculares, gerado pela atividade física extenuante, favorece a formação de componentes fisiológicos que são secretados na urina na forma de mioglobina e/ou proteína como ocorreu no presente estudo. Essas respostas fisiológicas podem ser aumentadas no organismo de militares em treinamento físico operacional devido ao nível elevado de desempenho físico exigido nas tarefas militares.

Outra alteração fisiológica importante, que pode explicar a hemólise no presente estudo através da presença dos glóbulos brancos e vermelhos, são as alterações do sistema imunológico que ocorrem durante exercício físico intenso e prolongado. Traumas teciduais, além do aumento na produção de citocinas e quimiocinas, estão associados à alteração da imunidade durante a prática de exercícios intensos (HAMEL *et al.*, 2015; SIMPSON *et al.*, 2020). Dessa forma o estudo de Carneiro *et al.* (2022), realizado com militares após exercício intenso, relatou redução da proteína central Brevican (BCAN) secretada na urina que é expressa em células imunológicas do sangue, incluindo basófilos. Em contrapartida, o estudo de Van Avondt *et al.* (2019) concluiu que proteínas relacionadas ao processo inflamatório e ao estresse oxidativo são produzidas para desintoxicar o organismo da agressão gerada pela atividade física.

A correlação negativa entre o potencial hidrogeniônico (pH) e proteínas totais no presente estudo pode ter decorrido pela liberação das proteínas Catepsina B e Catepsina D, liberadas pelos músculos na circulação em resposta ao exercício (MOON *et al.*, 2016). Em função disso, ocorre amoniagênese, estimulada nas células epiteliais tubulares, que favorece a hipertrofia tubular no rim, podendo evoluir para diminuição progressiva da função renal (HOSTETTER, 1995; LING *et al.*, 1996). Entretanto, os achados de Garibotto *et al.* (2008) sugerem que os processos que causam a acidificação da urina podem mediar a inibição da catepsina lisossomal e impedir a degradação proteica. Isso pode explicar o motivo no qual não foi encontrada correlação entre o pH e a proteína mensurada através da tira reagente, visto que a correlação entre o pH urinário e a degradação proteica pode estar relacionada com a

transferência de amônia para a urina em função da resposta do rim humano à acidose metabólica na captação de aminoácidos e supressão da degradação de proteínas renais.

As correlações negativas entre a proteína e glicose e proteínas totais e glicose podem ter ocorrido pela incapacidade de produzir a quantidade de adenosina trifosfato (ATP) adequada às necessidades das células musculares durante as atividades do curso operacional realizadas pelos participantes do presente estudo, uma vez que as necessidades energéticas foram mais intensas. Em decorrência disso ocorrem adaptações fisiológicas envolvendo a mobilização dessas proteínas. Outra hipótese sugere que com a hipercalcemia gerada pela atividade física extenuante e pela perda de líquido em abundância, causada em parte pelo uso da farda, podem gerar alterações tubulares consistentes (JOSE e KURIAN, 2016). Isso pode levar ao declínio gradual da função renal, afetando a taxa de filtração glomerular estimada (TFG) mensurada através da urina (RAVINDRAN *et al.*, 2020). Como não houve registros de intercorrências clínicas graves durante os treinamentos do curso operacional no presente estudo, levanta-se o pressuposto de que houve aumento da permeabilidade renal, sem evolução mais grave das estruturas renais.

A mobilização de glicose durante o exercício físico realizado de forma extenuante e a permeabilidade renal podem explicar as correlações positivas entre as proteínas e corpos cetônicos e proteínas totais e corpos cetônicos encontradas no presente estudo. Os corpos cetônicos são metabólitos utilizados como combustível para geração de energia quando o corpo humano apresenta limitações quanto à disponibilidade de glicose e o rim consome grande quantidade de energia derivada da utilização de cetonas (BOGERS *et al.*, 2007; CUENOUD *et al.*, 2020). Assim, é possível supor que a mobilização da glicose e das cetonas ocorrida nos militares tenha sido aumentada durante as atividades do curso operacional para produção de energia. Esses aumentos associados a permeabilidade renal gerada pelo intenso estresse metabólico podem ter ocasionado a eliminação desses biomarcadores na urina.

As correlações positivas encontradas a partir das relações proteína e proteínas totais com a densidade podem ser explicadas pelo aumento da permeabilidade renal causada pelo exercício intenso, agravados pela perda de líquido e eletrólitos, em abundância, associados a reposição hídrica realizada de maneira precária durante o curso operacional militar. Dessa forma, fatores que rotineiramente estão presentes em treinamentos militares como a desidratação, o estresse emocional, a lesão por calor, o processo inflamatório, a atividade física intensa e o distúrbio ortostático (postural) podem causar proteinúria benigna (CARROLL e TEMTE, 2000).

O estudo de Liu *et al.* (2021), que analisou a relação da coloração da urina com parâmetros químicos secos da urina com base no processamento digital de imagens, concluiu que a proteína foi altamente correlacionada com os valores de luminância e partes da cor em vermelho e amarelo. Os autores apontaram que os corpos cetônicos podem gerar influência na coloração da urina, porém em um grau relativamente baixo, pois tiveram efeito somente na luminosidade e o pH somente nas partes de cor (vermelho e amarelo). No entanto, o método espectrofotométrico, utilizado no presente estudo, apresentou maior sensibilidade na detecção de cores, pois além de identificar as correlações pH – cor da urina e corpos cetônicos - cor da urina, também identificou o comportamento das variáveis de forma negativa e positiva, respectivamente. Todavia esses resultados podem ter ocorrido em razão da elevada demanda física exigida durante o curso operacional militar, o que causa adaptações fisiológicas severas em militares quando comparados aos estudantes universitários do estudo de Liu *et al.* (2021).

As correlações positivas encontradas a partir das relações densidade e cor da urina, diferem dos achados de Chew *et al.* (2020), que utilizaram o processamento digital de imagens para análise da coloração da urina e correlação com parâmetros bioquímicos. Os autores encontraram correlações negativas entre coloração da urina e densidade, porém com estreita relação entre eles. Isso pode ter ocorrido em razão da maioria dos pacientes já terem iniciado a terapia intravenosa, o que altera significativamente a densidade e coloração da urina quando comparadas a militares durante treinamento severo. Outra justificativa pode estar baseada na maior sensibilidade do método espectrofotométrico, utilizado no presente estudo, quando comparados a obtenção da coloração final da urina através da mistura de somente três cores (vermelha, verde e azul).

Como limitações do presente estudo, destaca-se a dificuldade em controlar alguns fatores que podem estar ligados a síntese de proteínas no organismo. A intensidade e volume das atividades realizadas durante o curso, o horário e a quantidade de sobrecarga utilizada durante a atividade que antecedeu as coletas da urina e os diferentes cenários e situações que envolvem o controle da temperatura ambiente, umidade relativa do ar, uso de fardamento e hidratação são fatores que podem ter afetado as respostas fisiológicas dos militares. Em função disso, os resultados encontrados devem ser analisados com cautela. Por outro lado, buscou-se na presente investigação avaliar a função renal e identificar patologias renais e do trato urinário com métodos aplicáveis em cursos operacionais militares de elite.

CONCLUSÃO

A análise de biomarcadores urinários, proteinúria e cor da urina demonstraram importantes associações, pois o comportamento dessas variáveis pode contribuir para diagnosticar e prevenir disfunções renais, a rabdomiólise e a sucessão e danos nocivos ao sistema renal durante o treinamento para militares de elite. O exercício intenso desencadeou hematúria recorrente e proteinúria transitória, porém sem consequências para o desenvolvimento da rabdomiólise e comprometimento da função renal aos participantes do estudo.

A proteína mensurada através da tira reagente e a proteinúria mensurados em análise laboratorial com o método Biureto apresentaram associações semelhantes nos biomarcadores urinários analisados. Isso demonstra a eficácia da fita reagente na obtenção da proteína urinária, além de ser um método de fácil coleta, manipulação e com baixo custo que pode ser implementado no controle da avaliação do sistema renal durante esforço físico intenso. Assim avaliar os biomarcadores urinários em conjunto com a análise multidisciplinar que analisa o estado físico do militar ao longo do curso operacional, pode ser eficaz em mitigar episódios de rabdomiólise no ambiente militar.

Recomenda-se que futuros estudos investiguem as proteínas que são secretadas na urina durante o treinamento militar e analisem as possíveis associações com a coloração da urina, através do método espectrofotométrico, e com marcadores específicos de dano real como lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) e molécula de lesão renal 1 (KIM-1).

REFERÊNCIAS

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 15268: Laboratório clínico - **Requisitos e recomendações para o exame de urina**. Brasil: ABNT; 9 ed; 2005.
- ARMED FORCES HEALTH SURVEILLANCE DIVISION. Exertional Rhabdomyolysis Among Active Component Members of the U.S. Armed Forces, 2018-2022. **Medical Surveillance Monthly Report**, v. 30, n. 4, p. 8–12, 20 abr. 2023.
- BEER. Bestimmung der Absorption des rothen Lichts in farbigen Flüssigkeiten. **Annalen der Physik**, v. 162, n. 5, p. 78–88, 1852.
- BOGERS, R. P.; BEMELMANS, W. J. E.; HOOGENVEEN, R. T. *et al.* Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. **Archives of internal medicine**, v. 167, n. 16, p. 1720–1728, 9 out. 2007.
- BRASIL. Processo 25351.501100/2015-48, de 20 de outubro de 2005. **Diário Oficial** [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 out. 2005.

CARNEIRO, A. MACEDO-DA-SILVA, J.; SANTIAGO, V. F. *et al.* Urine proteomics as a non-invasive approach to monitor exertional rhabdomyolysis during military training. **Journal of Proteomics**, v. 258, p. 104498, 2022.

CARROLL, M. F.; TEMTE, J. L. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. **American Family Physician**, v. 62, n. 6, p. 1333–1340, 2000.

COLOMBELI, A.; FALKENBERG, M. Comparison of product labelings of two marks of reagent strips for the chemical examination of urine. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, p. 85–93, 2006.

CUENOUD, B.; Hartweg, M.; Godin, J-P. *et al.* Metabolism of Exogenous D-Beta-Hydroxybutyrate, an Energy Substrate Avidly Consumed by the Heart and Kidney. **Frontiers in Nutrition**, v. 7, n. 13, p. 1-9, 2020.

FAUL, F.; ERDFELDER, E.; LAN, A-G. *et al.* G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behavior Research Methods**, v. 39, n. 2, p. 175–191, 2007.

FERNANDES, A. C. **Protótipo de visualizador para modelos de cor para medições de objetos em espectrofotômetros por refletância**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado Ciências da Computação) - Universidade Regional de Blumenau, Blumenau, 2002.

FRIEDRICH, L. C.; ZANTA, C. L. P. S.; MACHULEK JR., A. *et al.* H. Estudo mecanístico das reações Fenton e cupro-Fenton por análise voltamétrica in situ. **Química Nova**, v. 40, n. 7, 2017.

GARIBOTTO, G.; VERZOLA, D.; SOFIA, A. *et al.* Mechanisms of renal ammonia production and protein turnover. **Metabolic Brain Disease**, v. 24, n. 1, p. 159–167, 2008.

GOLDSTEIN, R. A. Skeletal Muscle Injury Biomarkers: Assay Qualification Efforts and Translation to the Clinic. **Toxicologic Pathology**, v. 45, n. 7, p. 943–951, 2017.

GORNALL, A. G.; BARDAWILL, C. J.; DAVID, M. M. Determination of serum proteins by means of the biuret reaction. **Journal of Biological Chemistry**, v. 177, p. 751–766, 1949.

HOSTETTER, T. H. Progression of renal disease and renal hypertrophy. **Annual Review of Physiology**, v. 57, p. 263–278, 1995.

JOSE, N.; KURIAN, G. P. Schimidt Syndrome: An Unusual Cause of Hypercalcaemia. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 10, n. 5, p. OD21, 2016.

KASAOKA, S.; TODANI, M.; KANEKO, T. *et al.* Peak value of blood myoglobin predicts acute renal failure induced by rhabdomyolysis. **Journal of Critical Care**, v. 25, n. 4, p. 601–604, 2010.

KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney International Supplements**, v. 51, n. 2, p. 245–280, 2013.

LAPARRE, J.; KAABIA, Z.; MOONEY, M.; BUCKLEY, T.; SHERRY, M.; LE BIZEC, B.; DERVILLY-PINEL, G. Impact of storage conditions on the urinary metabolomics fingerprint. **Analytica Chimica Acta**, v. 951, p. 99–107, 2017.

LAURIDSEN, M. HANSEN, S. H.; JAROSZEWSKI, J. W.; CORNETT, C. Human urine as test material in ¹H NMR-based metabolomics: Recommendations for sample preparation and

- storage. **Analytical Chemistry**, v. 79, n. 3, p. 1181–1186, 2007.
- LEAF, D. E.; SWINKELS, D. W. Catalytic iron and acute kidney injury. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 311, n. 5, p. F871–F876, 2016.
- LIMA, A. O.; SOARES, J. B.; GRECO, J. B.; GALIZZI, J.; CANÇADO, J. R. **Métodos de laboratório aplicados à clínica: técnica e interpretação**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 8 ed; 2001.
- LING, H.; VAMVAKAS, S.; GEKLE, M.; SCHAEFER, L.; TESCHNER, M.; SCHAEFER, R. M. HEIDLAND, A. Role of lysosomal cathepsin activities in cell hypertrophy induced by NH₄Cl in cultured renal proximal tubule cells. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 7, n. 1, p. 73-80, 1996.
- LIPPI, G.; SANCHIS-GOMAR, F. Epidemiological, biological and clinical update on exercise-induced hemolysis. **Annals of Translational Medicine**, v. 7, n. 12, p. 270–270, 2019.
- LIU, J.; ZHANG, Z.; PANG, X.; *et al.* Analysis of the Distribution of Urine Color and Its Relationship with Urine Dry Chemical Parameters Among College Students in Beijing, China – A Cross-Sectional Study. **Frontiers in Nutrition**, v. 8, 4 out. 2021.
- MICHOT, C. HUBERT, L.; BRIVET, M. *et al.* LPIN1 gene mutations: a major cause of severe rhabdomyolysis in early childhood. **Human Mutation**, v. 31, n. 7, p. E1564–E1573, 2010.
- MOLINARO, E. M.; CAPUTO, L. F. G.; AMENDOEIRA, M. R. R. **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde**. v. 3. Rio de Janeiro: EPSJV; IOC, 2013.
- MOON, H. Y.; BECKE, A.; BERRON, D. *et al.* Running-Induced Systemic Cathepsin B Secretion Is Associated with Memory Function. **Cell Metabolism**, v. 24, n. 2, p. 332–340, 2016.
- OGASAWARA, R.; NAKAZATO, K.; SATO, K.; BOPPART, M. D.; FUJITA, S. Resistance exercise increases active MMP and β 1-integrin protein expression in skeletal muscle. **Physiological Reports**, v. 2, n. 11, p. e12212, 2014.
- PÉRIARD, J. D.; DEGROOT, D.; JAY, O. Exertional heat stroke in sport and the military: epidemiology and mitigation. **Experimental Physiology**, v. 107, n. 10, p. 1111–1121, 2022.
- POWERS, S. K.; HOWLEY, E. T. **Fisiologia do exercício: Teoria e aplicação ao condicionamento e ao desempenho**. 8. ed. São Paulo: Manole, 2016.
- RAVINDRAN, R.; WITCZAK, J.; BAHL, S. *et al.* Myositis, rhabdomyolysis and severe hypercalcaemia in a body builder. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports**, v. 2020, 2020.
- SINGH, N.; KUMAR, A.; DATTA, R. *et al.* Analysis of ST-elevation myocardial infarction occurring in soldiers during strenuous military training. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 77, p. 413–418, 2021.
- SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 329–337, 2007.
- STANLEY, M.; CHIPPA, V.; AEDDULA, N. R. *et al.* **Rhabdomyolysis**. **StatPearls**. Treasure Island, FL. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448168>>.

Acesso em: 10 dez. 2023.

THOMAS, J. R.; NELSON, J. K.; SILVERMAN, S. J. **Métodos de pesquisa em atividade física**. 6. ed. Porto Alegre, 2012.

WANG, X.; GU, H.; PALMA-DURAN, S, A. *et al.* Influence of storage conditions and preservatives on metabolite fingerprints in urine. **Metabolites**, v. 9, n. 10, 2019.

ZAIA, D. A. M.; ZAIA, C. T. B. V.; LICHTIG, J. Determinação de proteínas totais via espectrofotometria: vantagens e desvantagens dos métodos existentes. **Química Nova**, v. 21, n. 6, p. 787–793, 1998.

ZHANG, L.; PENG, Q.; JIANG, W. *et al.* Fatty acid binding protein 3 is associated with skeletal muscle strength in polymyositis and dermatomyositis. **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 20, n. 2, p. 252–260, 2017.

4 ESTUDO 4 ANÁLISE DA PERMEABILIDADE E DISFUNÇÃO RENAL, ATRAVÉS DE BIOMARCADORES URINÁRIOS EM TREINAMENTO OPERACIONAL MILITAR NO BOPE

RESUMO

Introdução: A taxa de formação de ultrafiltrado plasmático em todos os capilares glomerulares é uma métrica para avaliar a função renal global. A quantidade e o peso molecular do biomarcador presente na urina podem direcionar o tratamento precoce da lesão renal aguda. **Objetivo:** Analisar a permeabilidade e a disfunção renal, através de marcadores urinários, de militares do curso de operações especiais do Batalhão de Operações Especiais (BOPE). **Métodos:** Participaram deste estudo 59 policiais militares, do sexo masculino, com faixa etária compreendida entre 32 e 43 anos. Que totalizaram 517 amostras de urina. E nestas realizados os exames com as tiras reagentes para análise urinária 10 parâmetros. A coloração da urina foi analisada através da obtenção dos valores absolutos em nanômetro (nm), através de Espectrofotômetro para ELISA. As demais análises foram feitas com kits de reagentes para análises clínicas dos biomarcadores proteínas totais, albumina, gamaglutamiltranspeptidase e creatinina. **Resultados:** O teste de Mann-Whitney apresentou diferenças nos biomarcadores urinários hemoglobina ($<0,001$), pH ($0,001$), densidade ($<0,001$), proteína ($<0,001$), corpos cetônicos ($<0,001$), cor da urina ($<0,001$), gamaglutamiltranspeptidase ($<0,005$) e creatinina ($<0,001$). O teste T-Student mostrou médias abaixo dos valores de referência dos biomarcadores proteínas totais ($<0,001$), albumina ($<0,001$), gamaglutamiltranspeptidase ($<0,001$) e acima para a creatinina ($0,004$). O teste de correlação de Spearman revelou associações entre a cor da urina e biomarcadores urinários: hemoglobina ($\rho = 0,103$, $p = 0,032$), pH ($\rho = -0,122$, $p = 0,011$), densidade ($\rho = 0,552$, $p < 0,001$), proteína ($\rho = 0,346$, $p < 0,001$), corpos cetônicos ($\rho = 0,263$, $p < 0,001$), proteínas totais ($\rho = -0,288$, $p < 0,001$), gamaglutamiltranspeptidase ($\rho = 0,297$, $p < 0,001$), creatinine ($\rho = 0,588$, $p < 0,001$). **Conclusão:** As atividades executadas, ao longo do curso, causaram sobrecarga no sistema renal, porém não alteraram a taxa de filtração glomerular e a permeabilidade renal dos militares concluintes. Já os militares desistentes sofreram sobrecarga do sistema renal.

Palavras-chave: rabdomiólise, cor da urina, permeabilidade renal, taxa de filtração glomerular, treinamento físico militar.

INTRODUÇÃO

A rabdomiólise é definida como uma lesão do músculo esquelético que leva à liberação de creatina quinase (CK) e componentes celulares dos miócitos, dentre os quais o principal é a mioglobina por apresentar efeito tóxico no sistema renal antes de ser secretada na urina (KELTZ *et al.*, 2013). Este efeito faz com que a urina apresente coloração escura, sendo uma das três sintomatologias clássicas para o diagnóstico de rabdomiólise, somadas a fraqueza muscular e mialgia (WARREN *et al.*, 2002). Com aumento da creatinina sérica, mioglobinúria e síndrome de baixo fluxo urinário, o quadro fisiopatológico pode evoluir para obstrução tubular pela mioglobina e lesão isquêmica do túbulo, com uma complicação crítica mais grave como lesão renal aguda (LRA) (BOSCH *et al.*, 2009).

A LRA também pode ser causada por doenças renais como glomerulopatia e nefrite túbulo-intersticial ou vasculite. A proteinúria (albuminúria, creatininúria) é frequentemente utilizada como índice de função para detectar estágios iniciais dessas doenças renais. Outro marcador secretado na urina, que pode ser utilizado para avaliação da saúde do sistema renal pela identificação precoce de danos tubulares é a gamaglutamiltranspeptidase (GGT), visto que a enzima está presente no túbulo renal proximal (BOLLICK *et al.*, 2018; D'AGUILAR e SKANDHAN, 2020).

Como consequência desse processo, a insuficiência renal aguda pode levar a diminuição da taxa de filtração glomerular (TGF) que é definida pela taxa de formação de ultrafiltrado plasmático em todos os capilares glomerulares, uma métrica para a função renal global (ROSE, 2001). A TGF também pode ser mensurada pela mensuração da quantidade e do peso molecular, expresso em Daltons (Da) ou Quilo Dalton (KDa), do biomarcador presente na urina. Essa informação pode contribuir para o tratamento precoce da lesão renal aguda (DUSSE *et al.*, 2017).

Esses biomarcadores secretados na urina podem alterar a sua coloração. A mioglobinúria possui um importante potencial de visibilidade quando eliminada na urina por apresentar uma coloração avermelhada (ROWLAND, 1984). Dessa maneira a urina, através dos produtos nela contidos e coloração, pode gerar sintomatologia característica visível que indica sinais de rabdomiólise, comprometimento, dano e falência do sistema renal. Isso pode ser demonstrado através do espectrofotômetro que utiliza tecnologia de refletância, resultando em uma análise com 97,4% de sensibilidade para prever a concentração de urina em valores cardinais (ZHANG *et al.*, 2017).

Frequentemente a rabdomiólise é um problema para as forças militares do mundo por necessitar de elevados níveis de treinamento físico e de combate de suas tropas com a dificuldade de detecção do surgimento e desenvolvimento da síndrome. Um estudo de coorte retrospectivo, que incluiu todos os pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI) de um hospital militar na China, relatou que os pacientes foram expostos a altas temperaturas, umidade elevada e exercícios extenuantes, com temperatura corporal excessivamente elevada ($> 40^{\circ}\text{C}$). Destes pacientes, 85% tiveram o diagnóstico positivo para rabdomiólise com taxa de lesão renal aguda de 48,8% e mortalidade de 16,5% (WU *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a identificação rápida para o desenvolvimento da síndrome indicaria o tratamento mais eficiente e diminuiria uma das maiores dificuldades do setor de saúde, o diagnóstico precoce. Contudo, a maior parte das doenças renais só se manifesta clinicamente quando função renal está comprometida entre 50% e 75%. Por esse motivo, achados físicos e laboratoriais, que em conjunto indiquem sobrecarga do sistema renal, devem levantar suspeita para o início da síndrome onde a imediata confirmação se faz através do plasma (DUSSE *et al.*, 2017; KHAN, 2009; NASSAR *et al.*, 2021), porém essa análise nem sempre está disponível por ser um exame complexo e invasivo.

Dessa maneira, o exercício físico extenuante pode induzir disfunção renal, causando uma série de alterações que incluem proteinúria, hematúria, redução do fluxo sanguíneo renal e redução da taxa de filtração glomerular (FLORES-MIRELES *et al.*, 2015). Assim, objetivo do presente estudo foi analisar a permeabilidade renal e a disfunção renal, através de marcadores urinários, em militares do curso de operações especiais do Batalhão de Operações Especiais (BOPE).

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo se caracteriza como uma pesquisa de campo, de caráter quantitativo do tipo descritiva e correlacional (THOMAS *et al.*, 2012), submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Pesquisa CAAE N° 95856318.0.0000.5259, com o parecer N° 2.940.992. O tamanho da amostra estimado pelo software G-Power (versão 3.1.9.4) foi de 191 amostras de urina (FAUL *et al.*, 2007). Para a obtenção desse cálculo, foram utilizadas as seguintes informações no software: Teste de correlação bicaudal, tamanho do efeito de 0,02, alfa de 0,05 e poder do experimento de 0,80 (BECK, 2013).

Participaram deste estudo, sob assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, 59 policiais militares, do sexo masculino, com faixa etária compreendida entre 32

e 43 anos, com requisito de formação no Curso de Aplicações Táticas do Batalhão de Operações Especiais (BOPE) da Secretaria de Estado de Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro e aptos mediante os testes físicos, saúde, psicológico e de habilidade específica a ingressar no Curso de Operações Especiais. Neste curso, o militar é preparado para missões não convencionais e em situações extenuantes e participa de instruções de atirador de elite, emboscada, defesa pessoal, conduta de patrulha, montanhismo, sobrevivência no mar, primeiros socorros, armamento, situações com reféns e outras situações de risco, que envolvem operações em comunidades dominadas pelo tráfico de drogas, selvas ou em regiões montanhosas (GOMES, 2016). Todas as atividades realizadas durante o curso foram acompanhadas por uma equipe médica, que foi responsável por diagnosticar episódios de rabdomiólise.

Foram realizadas 27 coletas ao longo dos 120 dias de curso, com frequência de duas vezes na semana espaçadas de ao menos 1 dia, no período da manhã. Um total de 517 amostras de urina foram separadas em dois grupos, 59 amostras de 43 militares que foram desligados do curso nas duas primeiras semanas e 458 amostras de 16 militares que concluíram o curso. Foram excluídas 27 amostras de urina de um dos militares concluintes que apresentou glicose em todas as coletas, devido ao uso de substância para controle de fungos nas partes íntimas. Porém, após realizar exames laboratoriais mais complexos, o resultado foi negativo para diabetes. Assim, 431 amostras de 15 militares concluintes foram analisadas.

Antes do início do curso foram denominados números ordinais crescentes sem intervalos e imutáveis até o término aos policiais militares. Para a coleta da urina, tubos para centrífuga (tipo Falcon 50ml kasvi estéreis) foram disponibilizados previamente numerados na tampa e lateral. A urina foi coletada cumprindo o descrito nos procedimentos, critérios e requisitos mínimos para a realização do exame de urina no laboratório clínico de acordo com a norma técnica NBR 15268 (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2005).

As amostras de urina coletadas eram armazenadas em caixa térmica fria e transportada para o Laboratório de Fisiopatologia do Exercício (LAFE/UERJ) em temperatura constante de 4°C, onde no mesmo dia eram realizados os exames com as tiras reagentes para análise urinária 10 parâmetros da marca Sensitive, modelo Urinálise Sensi 10, referência TU10M-NR e da coloração da urina através pipetagem em microplacas para ELISA e obtenção dos valores absolutos em nanômetro (nm), realizados através de comprimento de onda de 590nm com Espectrofotômetro para ELISA e software SkanIt (BRASIL, 2005; KANAMORI *et al.*, 2021;

SUREDA-VIVES *et al.*, 2017). Um avaliador foi responsável pela leitura de todas as amostras de urina e no caso de dúvida quanto a coloração e legenda correspondente, mais dois avaliadores eram consultados.

Em seguida, as amostras de urina eram armazenadas em micro tubo duplamente numerados, tipo eppendorf estéril da marca CRALPLAST em faixa de a temperatura superior a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ para posterior análise com reagentes (SUREDA-VIVES *et al.*, 2017). As análises com reagentes dos biomarcadores urinários seguiram as instruções das bulas dos kits de diagnósticos para laboratório de análises clínicas dos fabricantes Bioanalítica Diagnóstica, proteínas totais e Bioclin demais biomarcadores.

Os biomarcadores urinários foram analisados de acordo com os seguintes métodos: proteínas totais pelo método reagente de Biureto; albumina pelo método reagente verde de bromocresol (VBC); gamaglutamiltranspeptidase (GGT) pelo método reagente Szasz modificado e padronizado pela International Federation of Clinical Chemistry e creatinina pelo método reagente cinética colorimétrico (BURTIS *et al.*, 2012; GORNALL *et al.*, 1949; RASANAYAGAM *et al.*, 1973; SCHUMANN *et al.*, 2002; SZASZ, 1969).

Para a análise estatística dos biomarcadores da tira reagente de urina, as legendas dos estágios de comparação de coloração foram substituídas de acordo com os valores a seguir. **Leucócitos:** negativos = 0 / \pm = 0,5 / + = 1 / ++ = 2 / +++ = 3. **Urobilinogênio:** normais = 0,1 / 1 / 2 / 4 / 8 / 12. **Bilirrubina:** negativos = 0 / + = 1 / ++ = 2 / +++ = 3. **Hemoglobina:** negativos = 0 / hemólise + = 10 / hemólise ++ = 20 / hemólise +++ = 30 / sem hemólise + = 1 / sem hemólise ++ = 2. **Nitrito:** positivos = 1 / negativos = 0. **Potencial hidrogeniônico (pH):** 6 / 6,5 / 7 / 7,5 / 8 / 9. **Densidade:** 1005 / 1010 / 1015 / 1020 / 1025 / 1030. **Proteína:** negativos = 0 / \pm = 15 / + 30 = 30 / ++ 100 = 100 / +++ 300 = 300 / ++++ 1000 = 1000. **Glicose:** negativos = 0 / \pm = 100 / + 250 = 250 / ++ 500 = 500 / +++ 1000 = 1000. **Corpos Cetônicos:** negativos = 0 / \pm = 0,5 / + = 1 / ++ = 2 / +++ = 3.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 25. Estatísticas descritivas como média, desvio padrão e diferença entre as médias foram utilizadas para a apresentação dos dados das variáveis de estudo. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a normalidade dos dados das amostras de urina. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a analisar a comparação dos biomarcadores urinários entre os grupos de concluintes e desistentes. O teste T-Student para

uma média conhecida foi aplicado para a comparação entre as médias obtidas no grupo de concluintes e os valores de referência dos biomarcadores proteínas totais, albumina, GGT e creatinina. O teste de correlação de Spearman foi empregado para analisar as correlações entre as variáveis biomarcadores urinários através da tira reagente, análise laboratorial com reagente e coloração da urina através do método espectrofotômetro. O estudo considerou o nível de $p < 0,05$ para a significância estatística.

RESULTADOS

Os 59 militares do sexo masculino (idade: $39 \pm 3,06$ anos) se apresentaram no início do curso com média de peso corporal de $81,44 \pm 7,07$ kg e índice de massa corporal (IMC) de $26,61 \pm 1,75$ kg/m². Os índices dos testes de aptidão física, eliminatórios para ingresso no curso, tiveram média de repetições de $18 \pm 2,41$ no exercício puxada na barra fixa em 1 minuto de execução e $56 \pm 7,34$ repetições do exercício abdominal com elevação total de tronco em 1 minuto de execução. Na corrida, os participantes apresentaram tempo médio de 9 min e 30 s ± 1 min e 21 s para percorrerem a distância de 2.400 m. O índice médio obtido na corrida representa um ritmo (pace) de 3:58 min/km. Pelas médias obtidas nos três testes e a média da idade, a pontuação geral média dos militares foi de 88,33.

Ao longo do curso, a temperatura ambiente apresentou média de $20,85 \pm 2,85$ °C e umidade relativa do ar de $85 \pm 9,06\%$.

A tabela 1 apresenta a comparação dos biomarcadores urinários mensurados pela tira reagente, análise laboratorial pelo método colorimétrico e da coloração da urina entre os militares concluintes (n= 431) e desistentes (n= 59) do curso. Os resultados indicam que os militares desistentes apresentaram valores dos biomarcadores urinários hemoglobina, potencial hidrogeniônico, densidade, proteína, corpos cetônicos, cor da urina, GGT, e creatinina maior ($p < 0,05$) que os militares concluintes.

Tabela 1. Análise comparativa dos biomarcadores urinários entre os grupos concluintes e desistentes

	Concluintes Média	DP	Desistentes Média	DP	Δ	valor-p
Leucócitos (WBC/ μ l)	0,01	0,11	0,00	0,00	0,01	0,325
Urobilinogênio (mg/dL)	0,13	0,26	0,10	0,00	0,03	0,325
Hemoglobina (RBC/ μ l)	0,73	3,95	6,39	10,26	-5,66	<0,001
Potencial hidrogeniônico	6,10	0,22	6,00	0,00	0,10	0,001
Densidade (USG)	1019,87	5,64	1022,54	4,77	-2,67	<0,001
Proteína (mg/dL)	15,72	30,57	32,29	54,40	-16,57	<0,001
Corpos Cetônicos (mg/dL)	0,05	0,25	0,59	0,73	-0,54	<0,001
Cor da Urina (nm)	0,547	0,593	1,136	0,643	-0,589	<0,001
Proteínas Totais (g/dL)	3,60	3,80	2,95	2,63	0,65	0,134
Albumina (g/dL)	1,53	1,11	1,57	1,11	-0,04	0,858
GGT (U/L)	38,72	3,09	40,25	2,94	-1,53	<0,005
Creatinina (mg/dL)	1,49	0,62	2,00	0,52	-0,51	<0,001

* $p < 0,05$. DP: desvio padrão; os biomarcadores urinários: Bilirrubina (mg/dL) e Glicose (mg/dL) foram suprimidos da tabela por apresentarem valor de média igual a Zero. Δ = Diferença entre as médias

A Tabela 2 demonstra a variação dos biomarcadores urinários mensurados através da análise laboratorial pelo método colorimétrico das amostras de urina dos militares concluintes do curso, em comparação aos valores superiores de referência. As diferenças médias negativas ($p < 0,05$) indicam que os biomarcadores urinários proteínas totais, albumina e GGT ficaram abaixo do valor superior de referência daquela variável. A diferença média positiva ($p < 0,05$) aponta que o biomarcador urinário creatinina ficou acima do valor superior de referência.

Tabela 2. Comparação dos biomarcadores urinários com o valor superior de referência

Variáveis (Valor de referência)	Média	DP	Δ	Valor-p
Proteínas Totais (6,0 - 8,0 g/dL)	3,60	3,80	-4,40	<0,001
Albumina (2 - 20 mg/dL)	1,53	1,11	-18,47	<0,001
GGT (20 - 52 U/l)	38,72	30,93	-13,28	<0,001
Creatinina (0,0113 - 1,4137 mg/dl)	1,49	0,62	0,09	0,004

* $p < 0,05$. DP: desvio padrão; Δ : Diferença entre as médias. Referências: Proteínas totais (GORNALL *et al.*, 1949; PROTEÍNAS TOTAIS, 2021). Albumina (BOLLICK *et al.*, 2018). GGT (BOLLICK *et al.*, 2018). Creatinina (FAIRWEATHER *et al.*, 2020)

A Tabela 3 apresenta os valores dos coeficientes de correlação (ρ) entre os biomarcadores urinários, mensurados através da tira reagente e análise laboratorial pelo método colorimétrico, e a coloração da urina pelo método espectrofotômetro das amostras de urina dos militares concluintes do curso.

Tabela 3. Resultados das correlações entre os biomarcadores urinários e coloração da urina

Biomarcadores	Coloração da Urina	
	ρ	valor-p
Hemoglobina	0,103	0,032*
pH	-0,122	0,011*
Densidade	0,552	< 0,001*
Proteína	0,346	< 0,001*
Corpos Cetônicos	0,263	< 0,001*
Proteínas Totais	-0,288	< 0,001*
GGT	0,297	< 0,001*
Creatinina	0,588	< 0,001*
Leucócitos	0,081	0,095
Urobilinogênio	0,018	0,717
Nitrito	0,054	0,260
Albumina	0,008	0,865

* $p < 0,05$.

Correlações positivas ($p < 0,05$) expressam um comportamento direto entre elas, ou seja, enquanto uma variável aumentava de valor, o outro marcador correlacionado também aumentava seus níveis de medida. Isso ocorreu entre as variáveis coloração da urina e hemoglobina, densidade, proteína, corpos cetônicos, GGT e creatinina. Já as correlações

negativas ($p < 0,05$) foram encontradas entre as variáveis coloração da urina e pH e coloração da urina e proteínas totais. Elas expressam um comportamento inverso, ou seja, enquanto uma variável aumentava de valor, o outro marcador correlacionado diminuía de valor. Os demais biomarcadores não apresentaram significância estatística na correlação com a coloração da urina.

DISCUSSÃO

Esta pesquisa buscou controlar a disfunção renal e episódios graves de rabdomiólise em militares, pela avaliação da permeabilidade renal através de biomarcadores urinários, ao longo de um curso operacional militar de elite. Neste curso, os participantes necessitam passar por seções de treinamento com intensas exigências físicas que podem levar à essas condições, pois a rabdomiólise por esforço é causada pela degradação das células musculares esqueléticas após exercício intenso e liberação de conteúdo intracelular tóxico na corrente sanguínea, que posteriormente é secretado na urina (KNAPIK e O'CONNOR, 2016).

Os testes de aptidão física avaliam os militares com melhores resultados para ingressarem no curso operacional. O nível de condicionamento físico dos participantes do presente foram superiores à média obtida pelos militares estudados por Machado e Campos (2021) que analisou o nível de aptidão física do policial militar do Pará (COESP) participante de um curso de operações especiais. Cinquenta e cinco policiais, com média de idade de $34 \pm 4,12$, apresentaram índices médios de $10,56 \pm 2,10$ puxadas na barra fixa, $50,3 \pm 3,93$ abdominais em 1 minuto de execução e $2.762,54 \pm 190,92$ metros em 12 minutos de corrida. Isso demonstra o elevado condicionamento físico exigido dos militares para ingresso no curso de operações especiais do batalhão de operações especiais.

Outro fator a ser considerado durante a realização do curso é a condição ambiental. A média da temperatura ambiente não apresentou fator de risco à saúde aos militares durante o curso por não ser considerada extrema para prática de atividades físicas (< 32 °C) e não comprometer a homeostase da temperatura corporal. Contudo, a umidade relativa do ar no presente estudo ficou acima do ideal e foi um fator de risco eminente para o desenvolvimento de doenças relacionadas ao calor e rabdomiólise. Essa condição associada ao fardamento utilizado durante as atividades do curso prejudica o processo de convecção e evaporação do suor que resulta no resfriamento corporal (ROH *et al.*, 2016).

O colapso por calor causado por esforço pode gerar vasoconstrição e sobrecarga de volume do líquido extracelular iniciando o processo de rabdomiólise no organismo. Em consequência disso, o dano renal causado pelo processo fisiopatológico do radical oxiferril

gera um biomarcador formado sob condições nas quais as proteínas escapam de seus ambientes celulares. Com a presença da mioglobina no espaço pós-glomerular, o fluxo sanguíneo é restrito, levando a acidose pela redução do pH, que aumenta a atividade catalítica de mioglobina. Como consequência, a urina é colorida pela mioglobina (molécula com peso molecular de 17.000 Da) que passa do rim para o espaço pós-glomerular e depois para a bexiga (BUKHARI, 2023; DE DUVE *et al.*, 1948; THONGPRAYOON *et al.*, 2020; WILSON e REEDER, 2022). Esse processo pode explicar as diferenças negativas entre as médias dos biomarcadores urinários hemoglobina, proteína, cor da urina e a diferença positiva dos leucócitos dos militares concluintes em relação aos desistentes do curso, pois nas duas primeiras semanas do curso ocorreram 77,96% das desistências. Isso indica que os militares desistentes não apresentaram condições clínicas que sugerissem o diagnóstico de nefropatia, contudo poderiam estar com o organismo em desenvolvimento para essa condição.

A média do pH urinário abaixo de 6,5 encontrado nos militares desistentes e concluintes pode ser explicado pelo possível processo de desenvolvimento da rabdomiólise, pois a redução do pH pode gerar sobrecarga ao sistema renal e acidose tubular (FERNÁNDEZ, 2002). Contudo, no presente estudo não houve registro de intercorrência clínica grave, fortalecendo a hipótese que essa diminuição no pH foi gerada pela alta demanda física exigida durante o curso.

A diferença negativa entre as médias da densidade dos militares desistentes e concluintes demonstra um valor aceitável para a prática de atividade física extenuante, com sobrecarga de equipamentos e em algumas situações restrições de ingestão hídrica. Ambos os grupos foram classificados como euhidratado, segundo a classificação de Armstrong *et al.* (2010) que atribui valores entre 1013 -1029 USG para esta condição.

A diferença negativa entre as médias dos biomarcadores urinários corpos cetônicos, proteínas totais, albumina, creatinina entre militares desistentes e concluintes pode ser explicada como consequência do mesmo processo fisiológico, somado a baixa ingestão de nutrientes, principalmente nas primeiras semanas do curso. A baixa ingestão de carboidratos causa mudanças metabólicas rápidas no nível celular, pois os estoques de glicogênio se esgotam, os níveis de insulina caem e os ácidos graxos livres são mobilizados para o fígado, criando corpos cetônicos que posteriormente são eliminados na urina (ALBERTS *et al.*, 2002). Esses fatores podem levar a cetonúria intensa que é provavelmente causada por rabdomiólise e cetose nutricional (TAHA *et al.*, 2022). Isso pode sugerir que os militares desistentes estavam próximos a essas duas condições.

Dessa forma, o organismo mobiliza o pouco substrato que resta para produção rápida de energia. Isso ocasiona a albuminúria fisiológica por exercício físico (RIGO *et al.*, 2023). Em pessoas saudáveis, a excreção urinária de albumina é < 30 mg por dia, fazendo ao mesmo tempo a depuração de creatinina. Além disso, a maior parte da proteinúria normal (< 150 mg/dia) não é filtrada do plasma, mas origina-se das células tubulares renais (Uromodulina). Isso significa que os rins normais previnem eficazmente a perda de proteínas na urina (SHARMA e SMYTH, 2021). Esse processo fisiológico pode justificar a diferença negativa das médias dos biomarcadores albumina e creatinina entre os militares desistentes e concluintes.

A hipótese de que o sistema renal dos militares desistentes já iniciava processo de injúria se explica pelo valor da média registrada pelo biomarcador urinário GGT, enzima ligada à membrana que, também, está presente no túbulo renal proximal. A GGT urinária pode apresentar alterações renais antes de ser identificada pelas medidas convencionais e pode estar associada as alterações da pressão hidrostática tubular proximal durante a hiperfiltração glomerular. Por esse motivo, a detecção dessa enzima em amostras de urina pode ser útil para identificar pacientes com lesão tubular em diversas condições clínicas (BOLLICK *et al.*, 2018).

A GGT é uma enzima também utilizada para monitorar a saúde e funcionamento do fígado e o comprometimento de suas funções (SALIH e SALEH, 2021). Já o biomarcador urinário urobilinogênio é indicador específico de hepatopatia. É produto da degradação da bilirrubina realizado pelas bactérias intestinais, que é transportado pelo sangue e excretado pelos rins (POWERS e HOWLEY, 2014). A diferença da média do biomarcador GGT entre militares desistentes e concluintes apresentou resultado negativo. Já a diferença da média do biomarcador urobilinogênio entre os militares desistentes e concluintes apresentou resultado positivo. Isso corrobora com o pressuposto de sobrecarga do sistema renal e não hepático dos militares desistentes.

Outro marcador que avalia a sobrecarga da função renal é a taxa de filtração glomerular (TFG), pois o aumento da filtração glomerular de macromoléculas ocorre devido a uma alteração na barreira de seletividade da parede capilar (SOARES *et al.*, 2009; JOHNSON *et al.*, 2016). A mensuração do dano renal pode ser avaliada pelo tamanho, peso e quantidade da molécula secretada na urina. Os pesos moleculares das substâncias pesquisadas no presente estudo são consideradas pequenas conforme as referências a seguir: proteínas totais = 69 a 150 kD (Dalton ou Kilodalton); albumina = 66 kDa; gama gt = 68 KDa; creatinina = 0,11 kDa (D'AMICO e BAZZI, 2003; KASHANI *et al.*, 2020; SALIH e SALEH, 2021; SATARUG *et*

al., 2024). Nesse sentido, observou-se que os valores dos biomarcadores proteínas totais, albumina e GGT, presentes nas amostras de urina dos militares concluintes do curso operacional, apresentaram média inferior ao valor superior de referência, corroborando a hipótese de que não houve sobrecarga do sistema renal. Já o biomarcador creatinina apresentou média acima do valor superior de referência. Contudo isso parece não justificar aumento da permeabilidade renal dos militares concluintes do curso, visto que todas as outras variáveis possuem maior peso molecular e foram encontradas na urina dentro dos valores de referência.

No presente estudo, as amostras de urina apresentaram cor nos padrões de normalidade, quando avaliadas a olhos nus, entretanto foram encontradas alterações quando foram analisadas pelo método espectrofotométrico. As correlações positivas encontradas entre a coloração da urina e os biomarcadores hemoglobina, densidade, proteína, corpos cetônicos, GGT, creatinina (tabela 3) podem indicar que o método para obtenção de cor é capaz de identificar produtos das alterações fisiológicas sofridas pelo organismo durante treinamento executado em condições rigorosas.

A correlação negativa encontrada entre as variáveis coloração da urina e pH no presente estudo indica que a redução do pH urinário aumenta o valor de coloração da urina. A média do valor de pH da urina ficou abaixo do normal nos grupos desistentes e concluintes, indicando acidose, devido ao elevado dano do tecido muscular e/ou pela baixa ingestão de nutrientes. Isso sugere que amostra de urina ácida possui valor de coloração alto e escuro. Essa alteração foi identificada pela alta sensibilidade do método espectrofotométrico para pequenas alterações de cor da urina e corrobora os estudos de Andrade *et al.* (2020) e Nóbrega *et al.* (2019) que classificaram a urina quanto a sua turbidez, indicando que a urina ácida é turva.

Outra correlação negativa encontrada no presente estudo foi entre as variáveis cor e proteínas totais. A quantidade desse biomarcador apresentou média abaixo dos valores de referência e não deveria interferir no aumento dos valores de coloração da urina. Talvez, isso pode ter ocorrido por interferência de alguma condição e/ou substância como os lipídios e estados de desidratação/hiper-hidratação, ou pela alta sensibilidade do método espectrofotométrico, que pode ser capaz de identificar a presença de qualquer substância na urina, alterando os valores de coloração para cima quando escuro, turvo ou denso (BEYER, 1983). Outra explicação pode estar relacionada ao aspecto da urina que pode apresentar turbidez e densidade aumentada em consequência da proteinúria (THOLL, 2020).

Dentre as substâncias que interferem na determinação de proteínas totais pelo método de biureto, que foi utilizado nesta pesquisa, está a hemoglobina (FINLEY e WILLIAMS, 1983; GORNALL *et al.*, 1949; ZAIA *et al.*, 1998). Houve correlação positiva entre hemoglobina e cor da urina. Isso sugere que a presença da hemoglobina na urina pode ter gerado alterações acentuadas na pigmentação natural de cor da urina. Em consequência, pode ter afetado a correlação proteínas totais – cor da urina e proteína - cor da urina. Assim, a correlação positiva entre os biomarcadores proteína e cor da urina pode ter ocorrido pela mesma razão. O reagente utilizado para a obtenção da proteína na urina pela tira reagente é o 3,6µg azul de tetrabromofenol (CEZAR *et al.*, 2012). As tiras reagentes de urina apenas identificam a dosagem de albumina urinária e não o teor de proteínas totais, sendo necessário para este último, o uso de outros métodos para uma dosagem mais precisa e confiável (SODRÉ *et al.*, 2007). Assim, a utilização desse método no presente estudo possibilitou identificar, nas amostras de urina dos militares concluintes, uma dosagem de albumina com valor médio abaixo dos valores de referência e que não apresentou correlação com a coloração da urina.

Outros dois biomarcadores que apresentaram correlação positiva com a cor da urina foram a GGT e a creatinina. A GGT com valor de média dentro do intervalo de referência e a Creatinina com valor de média abaixo dos valores de referência. Isso pode indicar a alta sensibilidade do método espectrofotométrico para detectar substâncias secretadas na urina, pois nenhum biomarcador urinário mensurado neste estudo, com valor de média abaixo da referência, apresentou alteração na coloração da urina.

O estudo apresentado teve limitações, como a impossibilidade de medir o volume urinário por tempo determinado (por hora ou dia) e espaçar as coletas em no máximo 48 horas entre elas. Isso pode ter afetado os resultados sobre a taxa de filtração glomerular e as alterações relevantes do sistema renal. Outra limitação que pode ser destacada é a variação de atividades desenvolvidas durante o curso que não permite controlar o volume e intensidade de treinamento, alimentação, hidratação e a regularidade da coleta de amostras de urina. Esses fatores podem ter afetado o comportamento fisiológico dos biomarcadores urinários coletados. No entanto, o controle dessas variáveis é muito difícil de ser aplicado em cursos operacionais para militares de elite.

CONCLUSÃO

As análises dos resultados obtidos através dos biomarcadores urinários foram eficientes avaliação da disfunção renal e da rbdomiólise durante o curso operacional. As atividades executadas, ao longo do curso, causaram sobrecarga no sistema renal, porém não alteraram a taxa de filtração glomerular e a permeabilidade renal dos militares concluintes. Já os militares desistentes sofreram sobrecarga do sistema renal. Essa condição pode ter uma relação limítrofe com a injúria renal e em evolução a lesão renal aguda, morbidade e mortalidade.

O método espectrofotômetro utilizado para obtenção da coloração da urina demonstrou alta sensibilidade, confirmando a presença e concentração dos biomarcadores nas amostras de urina. Os métodos de análises laboratoriais, através dos reagentes, apoiaram a eficácia da tira reagente na identificação precoce da injúria renal e desenvolvimento da rbdomiólise durante o curso operacional militar do BOPE. A urina analisada através da tira reagente, por ser um líquido orgânico de fácil coleta, armazenamento e transporte, possibilita associação de resultado imediato a outros fatores importantes como a coloração, turbidez e condição física do militar. Esse método de avaliação pode ser uma estratégia eficiente para o diagnóstico precoce desses acometimentos, pois pode indicar uma tomada de decisão antecipada do tratamento a ser ministrado.

Para estudos futuros recomenda-se investigar ao menos uma proteína para cada grupo de peso molecular (pequena, intermediária e grande), avaliar a taxa de filtração glomerular e analisar a coloração da urina, através do método espectrofotômetro, com marcadores de toxicidade como as globinas (hemoglobina e mioglobina) e lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) ou molécula de lesão renal 1 (KIM-1).

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 15268: Laboratório clínico - **Requisitos e recomendações para o exame de urina**. Brasil: ABNT; 9 ed; 2005.

ALBERTS, B.; JOHNSON, A.; LEWIS, J. *et al.* **Molecular Biology of the Cell**. 4th ed ed. New York: Garland Science, 2002.

ANDRADE, O. V. B. DE; CRUZ, N. A. DA; IHARA, F. DE O. *O Exame de Urina e a Importância de sua Interpretação*. Disponível em: <<https://www.spsp.org.br/PDF/SPSP-DC%20Nefro-Exame%20de%20urina-07.10.2020.pdf>>. Acesso em: 04 dez. 2023.

ARMSTRONG, L. E.; PUMERANTZ, A. C.; FIALA, K. A. *et al.* Human Hydration Indices: Acute and Longitudinal Reference Values. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, v. 20, n. 2, p. 145–153, 2010.

- BECK, T. W. The Importance of A Priori Sample Size Estimation in Strength and Conditioning Research. **Journal of Strength and Conditioning Research**, v. 27, n. 8, p. 2323–2337, 2013.
- BEYER, R. E. A rapid biuret assay for protein of whole fatty tissues. **Analytical Biochemistry**, v. 129, n. 2, p. 483–485, 1983.
- BOLLICK, Y. S.; CARVALHO, J. A. M. DE C.; TATSCH, E. *et al.* Reference limits of the urinary gamma-glutamyltransferase in a healthy population and effects of short-term storage on the enzyme activity. **International journal of clinical chemistry**, v. 482, p. 46–49, 2018.
- BOSCH, X.; POCH, E.; GRAU, J. M. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 1, p. 62–72, 2009.
- BRASIL. Processo 25351.501100/2015-48, de 20 de outubro de 2005. **Diário Oficial** [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 out. 2005.
- BUKHARI, H. A. A Systematic Review on Outcomes of Patients with Heatstroke and Heat Exhaustion. **Open Access Emergency Medicine**, v. 15, p. 343–354, 2023.
- BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R.; BRUNS, D. E. **Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics**. 50. ed. Missouri: Elsevier Health Sciences, 2012.
- CEZAR, G. D. O.; SANTOS, V. D. DOS; FUNCHAL, C. Avaliação da Compatibilidade entre Bulas de Diferentes Marcas de Tiras Reagentes de Urina. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 15, n. 1, p. 87, 2012.
- D'AGUILAR, S.-K.; SKANDHAN, A. Proteinuria: A Guide to Diagnosis and Assessment. **Internal Medicine – Open Journal**, v. 4, n. 1, p. 3–9, 2020.
- D'AMICO, G.; BAZZI, C. Pathophysiology of proteinuria. **Kidney International**, v. 63, n. 3, p. 809–825, 2003.
- DE DUVE, C.; ÅGREN, G.; GJERTSEN, P. A Spectrophotometric Method for the Simultaneous Determination of Myoglobin and Hemoglobin in Extracts of Human Muscle. **Acta chemica Scandinavica**, v. 2, n. 3, p. 264–289, 1948.
- DUSSE, L. M. S.; RIOS, D. R. A; SOUSA, L. P. N. *et al.* Biomarcadores da função renal: do que dispomos atualmente? **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 1, p. 41-51 2017.
- FAIRWEATHER, J.; FINDLAY, M.; ISLES, C. **Clinical Companion in Nephrology**. Berlin: Springer International Publishing; 2ed; 2020.
- FAUL, F.; ERDFELDER, E.; LAN, A-G. *et al.* G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behavior Research Methods**, v. 39, n. 2, p. 175–191, 2007.
- FERNÁNDEZ, M. B. La acidosis láctica en los deportistas. **PubliCE**, p. 1–6, 2002.
- FINLEY, P. R.; WILLIAMS, R. J. Assay of cerebrospinal fluid protein: a rate biuret method evaluated. **Clinical chemistry**, v. 29, n. 1, p. 126–129, 1983.
- FLORES-MIRELES, A. L.; WALKER, J. N.; CAPARON, M. *et al.* Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 5, p. 269–284, 2015.
- GOMES, C. P. B. **Cultura Organizacional: Uma Análise Exploratória Sobre O Batalhão de Operações Policiais Especiais – BOPE**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Administração Pública) - Universidade federal Fluminense, Niterói, 2016.

- GORNALL, A. G.; BARDAWILL, C. J.; DAVID, M. M. Determination of Serum Proteins by Means of the Biuret Reaction. **Journal of Biological Chemistry**, v. 177, n. 2, p. 751–766, 1949.
- JOHNSON, R. J.; FEEHALLY, J.; FLOEGE, J. **Nefrologia Clínica: Abordagem Abrangente**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- KANAMORI, K. S.; TARRAGÓ, M. G.; JONES, A. *et al.* Surface color spectrophotometry in a murine model of steatosis: an accurate technique with potential applicability in liver procurement. Laboratory investigation. **Journal of technical methods and pathology**, v. 101, n. 8, p. 1098–1109, 2021.
- KASHANI, K.; ROSNER, M. H.; OSTERMANN, M. Creatinine: From physiology to clinical application. **European Journal of Internal Medicine**, v. 72, p. 9–14, 2020.
- KELTZ, E.; KHAN, F. Y.; MANN, G. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. **Muscles, ligaments and tendons journal**, v. 3, n. 4, p. 303–312, 2013.
- KHAN, F. Y. Rhabdomyolysis: a review of the literature. **The Netherlands journal of medicine**, v. 67, n. 9, p. 272–283, 2009.
- KNAPIK, J. J.; O'CONNOR, F. G. Exertional Rhabdomyolysis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. **Journal of Special Operations Medicine**, v. 16, n. 3, p. 65, 2016.
- MACHADO, O. L.; CAMPOS, I. S. L. Parâmetros morfofuncionais e critérios normativos em militares: Perfil de integrantes de curso de operações especiais. **Perspectiva: Ciência e Saúde**, v. 6, n. 2, p. 26-37, 2021.
- NASSAR, M.; CHUNG, H.; DHAYAPARAN, Y. *et al.* COVID-19 vaccine induced rhabdomyolysis: Case report with literature review. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 15, n. 4, p. 102170, 2021.
- NÓBREGA, B. P.; LIMA, L. J. L DE.; FONSECA, D. V. DA. *et al.* A importância da análise sedimentoscópica diante dos achados físico-químicos normais no exame de urina. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 51, n. 1, 2019.
- PINHEIRO, A. M. **Análise do desempenho competitivo em atletas amadores de duathlon sprint e sua relação com a estruturação do treinamento**. 2021. 67 f. Tese (Doutorado em Educação Física) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Educação Física, Campinas, São Paulo, 2021.
- PROTEINAS TOTAIS: solução. Belo Horizonte: Bioanalítica Diagnóstica S/A, 1921. 1 bula de reagente (2 p.).
- RASANAYAGAM, L. J.; LIM, K. L.; BENG, C. G. *et al.* Measurement of urine albumin using bromocresol green. **Clinica Chimica Acta**, v. 44, n. 1, p. 53–57, 1973.
- RIGO, D. H.; JIMÉNEZ, P. M.; ORIAS, M. Albuminuria and cardiovascular risk. **Hipertensión y Riesgo Vascular**, v. 40, n. 3, p. 137–144, 2023.
- ROH, H.-T.; CHO, S.-Y.; SO, W.-I. *et al.* Effects of different fluid replacements on serum HSP70 and lymphocyte DNA damage in college athletes during exercise at high ambient temperatures. **Journal of Sport and Health Science**, v. 5, n. 4, p. 448–455, 2016.
- ROSE, B. D. **Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders**. 5. ed. McGraw-Hill Education, 2001.

ROWLAND, L. P. Myoglobinuria, 1984. **The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques**, v. 11, n. 1, p. 1–13, 1984.

SALIH, I. H.; SALEH, S. S. Purification of Gamma Glytanyl Transferase and Study Some Biochemical Variables in Sera Patients with Hepatitis B and C in Kirkuk City. **Medico-legal Update**. v. 21, n. 2, p. 1389, 2021.

SATARUG, S.; VESEY, D. A.; GOBE, G. C. *et al.* The pathogenesis of albuminuria in cadmium nephropathy. **Current Research in Toxicology**, v. 6, p. 100140, 2024.

SCHUMANN, G.; BONORA, R.; CERIOTTI, F. *et al.* IFCC Primary Reference Procedures for the Measurement of Catalytic Activity Concentrations of Enzymes at 37C. Part 6. Reference Procedure for the Measurement of Catalytic Concentration of γ -Glutamyltransferase. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 40, n. 7, 24 jan. 2002.

SHARMA, S.; SMYTH, B. From Proteinuria to Fibrosis: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 46, n. 4, p. 411–420, 2021.

SOARES, A. A.; EYFF, T. F.; CAMPANI, R. B. *et al.* Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 47, n. 9, 2009.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 329–337, 2007.

SUREDA-VIVES, M.; MORELL-GARCIA, D.; RUBIO-ALAEJO, A. *et al.* Stability of serum, plasma and urine osmolality in different storage conditions: Relevance of temperature and centrifugation. **Clinical Biochemistry**, v. 50, n. 13–14, p. 772–776, 2017.

SZASZ, G. A kinetic photometric method for serum gamma-glutamyl transpeptidase. **Clinical chemistry**, v. 15, n. 2, p. 124–36, 1969.

TAHA, A.; AHMED, S.; AHMED, R. *et al.* Type 2 Myocardial Infarction Related to Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet. **Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports**, v. 10, p. 232470962210748, 2022.

THOLL, J. **O exame de urina no diagnóstico das doenças glomerulares: o papel do**

dismorfismo eritrocitário. TCC (Graduação em Farmácia) – Curso de Graduação em Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Análises Clínicas, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, p. 55. 2020.

THOMAS, J. R.; NELSON, J. K.; SILVERMAN, S. J. **Métodos de pesquisa em atividade física**. 6. ed. Porto Alegre, 2012.

THONGPRAYOON, C.; PETNAK, T.; KANDUR, S. R. *et al.* Impact of rhabdomyolysis on outcomes of hospitalizations for heat stroke in the United States. **Hospital Practice**, v. 48, n. 5, p. 276–281, 2020.

WARREN, J. D.; BLUMBERGS, P. C.; THOMPSON, P. D. Rhabdomyolysis: A review. **Muscle & Nerve**, v. 25, n. 3, p. 332–347, 2002.

WILSON, M. T.; REEDER, B. J. The peroxidatic activities of Myoglobin and Hemoglobin, their pathological consequences and possible medical interventions. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 84, p. 101045, 2022.

WU, M.; WANG, C.; LIU, Z. *et al.* Sequential Organ Failure Assessment Score for Prediction of Mortality of Patients with Rhabdomyolysis Following Exertional Heatstroke: A Longitudinal Cohort Study in Southern China. **Frontiers in Medicine**, v. 8, 2021.

ZAIA, D. A. M.; ZAIA, C. T. B. V.; LICHTIG, J. Determinação de proteínas totais via espectrofotometria: vantagens e desvantagens dos métodos existentes. **Química Nova**, v. 21, n. 6, p. 787–793, 1998.

ZHANG, N.; DU, S.; ZHENG, M. *et al.* Urine color for assessment of dehydration among college men students in Hebei, China - a cross-sectional study. **Asia Pacific journal of clinical nutrition**, v. 26, n. 5, p. 788–793, 2017.

CONCLUSÃO DA TESE

A maior dificuldade em diagnosticar a rabdomiólise, que é a principal alteração renal que acomete militares em cursos operacionais. Está em sua definição de síndrome. Por esse motivo se caracteriza pela reunião de sintomas e sinais clínicos sem origem ou causa específica. Dessa forma costuma ser erroneamente diagnosticada como colapso por calor causado por esforço, desidratação severa, distúrbio eletrolítico, falência renal, dentre outras. Nos casos em que outros órgãos são afetados através de reação em cadeia, o diagnóstico aponta para o efeito e não a causa. Hipertermia maligna, morte súbita, acidose metabólica, síndrome compartimental fatal e choque hipovolêmico são algumas das causas originadas pelo agravamento da rabdomiólise.

A doença infecciosa Covid-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, teve o foco em um primeiro momento somente para alterações do sistema respiratório. Contudo verificou-se que muitos óbitos estavam relacionados com episódios de rabdomiólise e acentuada involução do sistema renal. Isso pode ter ocorrido pela invasão direta do vírus nos rins, levando ao comprometimento do sistema renal. Pela tempestade de citocinas gerada pelo sistema imunológico para combater a invasão do vírus. Através da invasão e destruição do tecido muscular que gerou processo de mioglobinúria e consequente sobrecarga do sistema renal. Ou pelo uso precoce de medicamentos também geraram sobrecarga renal e dificultaram o sucesso das intervenções medicamentosas propostas pelas equipes médicas.

Logo, independente do processo causador do agravamento da doença infecciosa, a saúde do sistema renal pode ser melhor monitorada através da análise dos biomarcadores secretados na urina. A análise realizada pela tira reagente de 10 parâmetros associadas a exames laboratoriais simples rotineiramente realizado em centros de emergência podem sinalizar precocemente para episódios de rabdomiólise e como consequência mais grave a lesão renal aguda.

A pandemia de coronavírus aumentou a lista de 6/8 para 7/8 condições que podem iniciar e desenvolver a rabdomiólise no organismo através da prática de atividade física. Uma vez assintomático, o indivíduo praticante desenvolve a síndrome sem que nenhum fator extremo seja atribuído, como altas temperaturas, desidratação e atividade física extenuante.

Assim o primeiro sinal visível, que posteriormente deve ser associados a outros elementos para confirmação diagnóstica de rabdomiólise, pode ser realizado pela coloração da urina. Isso ocorre por meio da mioglobina que é o principal responsável pelo início e

desenvolvimento da rabdomiólise no organismo. A degradação da mioglobina em heme e ferro livre é responsável pelo início do ciclo nefrotóxico que pode levar a lesão renal aguda, visto que a mioglobinúria não ocorre sem culminar com a rabdomiólise, entretanto a mioglobinúria visível pode não ocorrer após o organismo já estar acometido por rabdomiólise. As proteínas da família Globina (hemoglobina e mioglobina), que contém um grupo heme, são as principais responsáveis pela alteração na coloração da urina.

Entretanto devido à complexidade para o diagnóstico da rabdomiólise e seu efeito deletério no organismo podem ser necessários exames complementares. Dessa forma uma alternativa para melhor quantificar os 10 biomarcadores secretados na urina mensurados através de tiras, são a quantificação por campo através do microscópio ou de kits reagentes de análise laboratorial.

O método Biureto é uma alternativa para quantificação de proteínas totais na urina e avaliação da saúde renal. Que em complemento com a mensuração em valores absolutos da cor da urina e o resultado da tira reagente de 10 parâmetros, foi capaz de identificar dois fatores de perigo para o desenvolvimento da rabdomiólise no organismo, a hematúria recorrente e proteinúria transitória. Porém sem consequências para o desenvolvimento da rabdomiólise e comprometimento da função renal aos militares do estudo.

A evolução crescente quantidade de proteínas encontradas em amostras de urina podem indicar aumento da permeabilidade renal que em consequência reduz a taxa de filtração glomerular (TFG) e culmina com a lesão renal aguda. Mediante a inclusão biomarcadores urinários, pesos moleculares diferentes, mensurados através de análise laboratorial, foi possível identificar a sobrecarga do sistema renal, sem alterações na permeabilidade renal durante o monitoramento da rabdomiólise no curso operacional de elite para militares.

Dessa forma a utilização das tiras reagentes de 10 parâmetros e mensuração da cor da urina em valores absolutos através do método espectrofotômetro foram eficientes para a avaliação da permeabilidade renal e das disfunções renais e rabdomiólise durante os cursos operacionais militares. As correlações encontradas com os métodos de análise laboratorial pelo método colorimétrico confirmaram os resultados apresentados pelas tiras reagentes.

A coleta de amostras de urina e avaliação pelas tiras reagentes para monitoramento da saúde renal e rabdomiólise é um método eficiente, de baixo custo e rápida obtenção dos resultados. Que possibilita aos instrutores do curso operacional, associação com a condição física do militar. E apresenta suporte para tomada de decisão adequada e precoce, na determinação do suporte médico necessário ao militar.

A conclusão desta pesquisa foi viabilizada através do aperfeiçoamento e complemento e realizado através da Dissertação do mestrado intitulada: Relação entre a imagem termográfica, a temperatura ambiente e marcadores bioquímicos em militares com rabdomiólise durante o Curso Operacional do Batalhão de Ações com Cães da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro. Por consequência o total foi de 1.423 amostras de urina coletadas de 176 militares, durante 45 dias de coletas, longo de 165 dias de cursos operacionais. Em 240 dias no laboratório foram realizadas 14.478 análises individualmente.

Recomenda-se para estudos futuros associação da tira reagente de urina e da coloração através do método espectrofotômetro a biomarcadores específicos de dano renal como a molécula-1 de lesão renal (KIM-1), para verificação da possibilidade de valores absolutos de corte da coloração da urina e análise do comportamento dos resultados obtidos através da tira reagente. O controle da quantidade de produção da urina e da ingestão de água, isotônico e demais substâncias ingeridas durante as atividades do curso operacional também podem otimizar os resultados de avaliação do sistema renal.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, A.; DRORY, V. E. Fatigue in motor neuron diseases. **Neuromuscular disorders**, v. 22, n. 3, p.198-202, 2012.
- AL-ISMAILI, Z.; PICCIONI, M.; ZAPPITELLI, M. Rhabdomyolysis: pathogenesis of renal injury and management. **Pediatric nephrology**, v. 26, n. 10, p. 1781–1788, 2011.
- ARMSTRONG, L. E.; MARESH, C. M.; CASTELLANI, J. W. *et al.* Urinary indices of hydration status. **International journal of sport nutrition**, v. 4, n. 3, p. 265–279, 1994.
- BAGLEY, W. H., YANG, H., SHAH, K. H. Rhabdomyolysis. **Internal and Emergency Medicine**, v. 2, n. 3, p. 210–218, 2007.
- BERGER, A. Renal fuction and how to assess it. **British Jounal Medical**, v. 321,2000.
- BETTER, O. S. History of the crush syndrome: From the earthquakes of messina, sicily 1909 to spitak, armenia 1988. **American Journal of Nephrology**, v. 17, n. 3–4, p. 392–394, 1997.
- BODEN, B. P.; ISAACS, D. J.; AHMED, A. E. *et al.* Epidemiology of Exertional Rhabdomyolysis in the United States: Analysis of NEISS Database 2000 to 2019. **The Physician and sportsmedicine**, p. 1–8, 2021.
- BOUATRA, S.; AZIAT, F.; MANDAL, R. *et al.* The human urine metabolome. **PloS one**, v. 8, n. 9, p. e73076, 2013.
- BRASIL. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Senado Federal: Centro Gráfico, 1988.
- BÜRGER-MENDONÇA, M.; BIELAVSKY, M.; BARBOSA, F. C. R. Liver overload in Brazilian triathletes after half-ironman competition is related muscle fatigue: Original Article. **Annals of Hepatology**, v. 7, n. 3, p. 245–248, 2008.
- BYWATERS, E. G. L.; BEALL, D. Crush injuries with impairment of renal function. **British Medical Journal**, v. 1, n. 4185, p. 427, 22, 1941.
- CASIMIRO-LOPES, G.; DA COSTA, L. P. Rabdomiólise induzida pelo exercício: biomarcadores, mecanismos fisiopatológicos e possibilidades terapêuticas. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 12, n. 4, 31, 2013.
- CERVELLIN, G.; COMELLI, I.; LIPPI, G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 48, n. 6, p. 749–756, 2010.
- CHAVEZ, L. O.; LEON, M.; EINAV, S. *et al.* Beyond muscle destruction: A systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 135,2016.
- DAS, S.; HANUMAN, S. B.; MYLAPALLI, J. L. Rhabdomyolysis associated acute renal failure - Report of two fatal cases and a brief review of literature. **Journal of forensic and legal medicine**, v. 71, p. 101941, 2020.
- DEMOS, M. A.; GITIN, E. L. Acute Exertional Rhabdomyolysis. **Archives of Internal Medicine**, v. 133, n. 2, p. 233–239, 1974.
- DEVPURA, S.; BARTON, K. N.; BROWN, S. L. *et al.* Vision 20/20: the role of Raman spectroscopy in early stage cancer detection and feasibility for application in radiation therapy response assessment. **Medical physics**, v. 41, n. 5, p. 50901, 2014.
- DIAMANDOPOULOS, A. A. Joannes Zacharias Actuarius. A witness of late Byzantine

uroscopy, closely linked with Thessaloniki. **Nephrology, dialysis, transplantation**, v. 16 Suppl 6, p. 2–3, 2001.

EPSTEIN, Y.; YANOVICH, R. Heatstroke. **The New England journal of medicine**, v. 380, n. 25, p. 2449–2459, 2019.

EVANS, B. The greening of urine: still another "Cloret sign". **The New England journal of medicine**, v. 300, n. 4, p. 202, 1979.

FAGHIHI, T.; HEIDARZADEH, Z.; JAFARI, K. *et al.* An experimental study on the effect of four pediatric drug types on color stability in different tooth-colored restorative materials. **Dental research journal**, v. 18, p. 75, 2021.

FOOT, C. L.; FRASER, J. F. Uroscopic rainbow: modern matula medicine. **Postgraduate medical journal**, v. 82, n. 964, p. 126–129, 2006.

GIANNOGLOU, G. D.; CHATZIZISIS, Y. S.; MISIRLI, G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. **European Journal of Internal Medicine**, v. 18, n. 2, p. 90–100, 2007.

GREENBERG, J.; ARNESON, L. Exertional rhabdomyolysis with myoglobinuria in a large group of military trainees. **Neurology**, v. 17, n. 3, p. 216–222, 1967.

HAMMOUDA, O.; CHTOUROU, H.; CHAOUACHI, A. *et al.* Effect of short-term maximal exercise on biochemical markers of muscle damage, total antioxidant status, and homocysteine levels in football players. **Asian Journal of Sports Medicine**, v. 3, n. 4, p. 239–246, 2012.

HOWENSTINE, J. A. Exertion-induced myoglobinuria and hemoglobinuria: Simulation of acute glomerulonephritis. **Journal of the American Medical Association**, v. 173, n. 5, p. 493–499, 1960.

HUAN, Y.; WEI, J.; SU, T. *et al.* Urine proteome changes in a chronic unpredictable mild stress (CUMS) mouse model of major depressive disorder. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 199, p. 114064, 2021.

JINDAL, A.; NAYAK, S. Mioglobinúria e lesão renal aguda. **Jornal de Nefrologia Integrativa e Andrologia**, v. 2, n. 2, p. 50-54, 2015.

KANAMORI, K. S.; TARRAGÓ, M. G.; JONES, A. *et al.* Surface color spectrophotometry in a murine model of steatosis: an accurate technique with potential applicability in liver procurement. Laboratory investigation. **Journal of technical methods and pathology**, v. 101, n. 8, p. 1098–1109, 2021.

KAVOURAS, S. A. Hydration, dehydration, underhydration, optimal hydration: are we barking up the wrong tree? **European journal of nutrition**, v. 58, n. 2, p. 471–73, 2019.

KHAN, F. Y. Rhabdomyolysis: a review of the literature. **The Netherlands journal of medicine**, v. 67, n. 9, p. 272–283, 2009.

KOSTELNIK, S. B.; DAVY, K. P.; HEDRICK, V. E. *et al.* The Validity of Urine Color as a Hydration Biomarker within the General Adult Population and Athletes: A Systematic Review. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 40, n. 2, p. 172–179, 2021.

LI, Z., MCKENNA, Z. J.; KUENNEN, M. R. *et al.* The Potential Role of Exercise-Induced Muscle Damage in Exertional Heat Stroke. **Sports medicine (Auckland, N.Z.)**, v. 51, n. 5, p. 863–872, 2021.

MEEGADA, S.; MUPPIDI, V.; WILKINSON, D. C. 3rd. *et al.* Coronavirus Disease 2019-Induced Rhabdomyolysis. **Cureus**, v. 12, n. 8, p. e10123, 2020.

MEYER, R. S.; MUBARAK, S. J. Exertional rhabdomyolysis: Evaluation and management. **Operative Techniques in Sports Medicine**, v. 3, n. 4, p. 278–284, 1995.

PEZZI, M.; RENDA, S.; GIGLIO, A. M.; SCOZZAFAVA, A. M.; TIBURZI, S. P.; CASELLA, P.; IANNELLI, F.; VERRE, M. The Use of Coupled Plasma Filtration Adsorption in Traumatic Rhabdomyolysis. **Case Reports Critical Care**, 2017.

PINCUS, M.R., PREUSS, H.G., HENRY, J.B. **Evaluation of renal function and water, electrolyte and acid-base balance**. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Philadelphia: WB Saunders, 1996.

SAATI, K.; VALIZADEH, S.; ANARAKI, S. N. *et al.* Effect of aging on color stability of amine-free resin cement through the ceramic laminate veneer. **Dental Research Journal**, v. 18, p. 99, 2021.

SESSO, R., GORDAN, P. Dados Disponíveis Sobre a Doença Renal Crônica no Brasil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, volume XXIX, 2007.

SMITH, R. F. Exertional Rhabdomyolysis in Naval Officer Candidates. **Archives of Internal Medicine**, v. 121, n. 4, p. 313–319, 1968.

SODRÉ, F. L.; COSTA, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 329–337, 2007.

STRASINGER, S. K. **Uroanálise e Fluidos Biológicos**. 5a ed. São Paulo, Livraria Médica Paulista, 2009.

STRASINGER, S.K., LORENZO, M.S. **Urinálise e Fluidos Corporais**. 5ª ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2009.

YAJIMA, Y.; FUNAYAMA, M. Spectrophotometric and tristimulus analysis of the colors of subcutaneous bleeding in living persons. **Forensic Science International**, v. 156, n. 2–3, p. 131–137, 2006.

YOW, L. P. S.; HO, H. Y.; LUM, I. Y. W. *et al.* Exercise-Induced Rhabdomyolysis: A Case Series of Spin-Related Rhabdomyolysis. **Cureus**, v. 13, n.7, p. e16352., 2021.

ZUTT, R.; VAN DER KOOI, A. J.; LINTHORST, G. E. *et al.* Rhabdomyolysis: Review of the literature. **Neuromuscular Disorders**, v. 24, n. 8, p. 651-9, 2014.

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética do Hospital Universitário Pedro Ernesto - HUPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA TEMPERATURA CORPORAL E MARCADORES BIOQUÍMICOS EM POSSÍVEIS CASOS DE RABDOMIÓLISE NOS CURSOS OPERACIONAIS DA POLÍCIA MILITAR DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO.

Pesquisador: GUILHERME HENRIQUE MATTOS DANTAS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 95856318.0.0000.5259

Instituição Proponente: Instituto de Educação Física e Desportos

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.940.992



Continuação do Parecer: 2.940.992

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

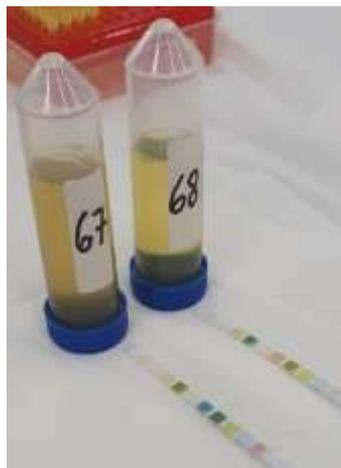
APÊNDICE A – Estudos de Caso:

Durante o monitoramento das amostras de urina nos cursos operacionais, foram identificadas algumas relações direta de causa e efeito. Para comprovação científica dessa correlação, são necessários a individualização de cada caso, para que os procedimentos necessários ao estudo de cada hipótese sejam aplicados. Como este não foi o objetivo central desta pesquisa, as correlações foram analisadas objetivando apoiar a eficácia do monitoramento dos biomarcadores urinários, através da tira reagente de urina com 10 parâmetros.

21º Curso de Ações Táticas em Moto Patrulhamento (CATEM) do Batalhão de Polícia de Choque – BPChq da Secretária de Estado da Polícia Militar

O militar identificado pelo número 68 apresentou hemoglobina (RBC/ μ l) na urina em 3 coletas na forma que segue: hemólise +++ / sem hemólise ++ / sem hemólise +++. Orientado a aumentar em pelo menos 50% a ingestão de água e isotônico. E informado a coordenação do curso para monitoramento do desempenho físico do militar. Após atividade leve de instrução, se sentiu mal e desmaiou. Socorrido ao hospital passou por tomografia computadorizada, que identificou um cálculo renal de aproximadamente 4 mm em vias de ser expelida. Poucas horas, após a entrada no hospital, ocorreu de maneira espontânea. A presença de hemólise, provavelmente ocorreu, pelos traumas causados pelo cálculo durante o deslocamento nas vias urinárias. O militar retornou ao curso e na coleta subsequente apresentou hemólise (sem hemólise ++) negatizando nas demais coletas até a formação ao final do curso.

Figura 2. Amostra de urina do militar número 68



Curso de Operações Especiais (COEsp) do Batalhão de Operações Especiais – BOPE da Secretária de Estado da Polícia Militar

O militar identificado pelo número 47 no meio do segundo mês do curso, apresentou hemoglobina (RBC/ μ l) na urina em 3 coletas. Sendo 2 delas seguidas categorizada como “sem hemólise +”. Ao realizar contato com a coordenação do curso para que fosse realizada o monitoramento do desempenho físico do militar, foi relatado que o militar sofreu entorse no tornozelo com quadro algico. A presença de hemoglobina, provavelmente ocorreu, pela destruição de tecido muscular em decorrência da lesão. O militar negativou para hemólise nas demais coletas até a formação ao final do curso.

Figura 3. Amostra de urina do militar número 47



O militar identificado pelo número 20 ao início do segundo mês do curso, apresentou pH em torno de 6,0 e hemoglobina (RBC/ μ l) na urina em 8 coletas em um intervalo de 10. Sendo 6 delas seguidas na forma que segue: hemólise +++ / sem hemólise ++ / hemólise ++ / hemólise +++ / hemólise ++ / hemólise ++ / sem hemólise + / sem hemólise +. Orientado a aumentar em pelo menos 50% a ingestão de água e isotônico a cada coleta identificada a presença de hemólise. E informado a coordenação do curso para monitoramento do desempenho físico do militar. O militar passou a negativar para hemólise nas demais coletas. Passada a sequência de alterações para hemoglobina, o militar informou que tinha o diagnóstico para cálculo renal. A presença de hemólise, provavelmente ocorreu, pelos traumas causados pelo cálculo durante o deslocamento nas vias urinárias até ser expelida. O militar negatizou para hemólise nas demais coletas até a formação ao final do curso.

Figura 4. Amostra de urina do militar número 20



O militar identificado pelo número 24 no meio do segundo mês do curso, apresentou em duas coletas seguidas posterior a um dia de folga, pH urinário de 6,0, densidade limítrofe para desidratada em 1025 usg, proteinúria (mg/dL) e hemoglobina (RBC/ μ l) na forma que segue: \pm / + 30 mg/dL. Sem hemólise ++ / hemólise +++. Orientado a aumentar em pelo menos 50% a ingestão de água e isotônico a cada coleta identificada a presença de hemólise. E informado a coordenação do curso para monitoramento do desempenho físico do militar. Durante a sequência de alterações na urina, o militar informou que durante o dia de folga comeu um pudim inteiro. Mesmo informado para os cuidados que deveria ter com a alimentação fora do curso, em razão da adaptação que o organismo sofre pela baixa ingestão de nutrientes. No mesmo dia passou a apresentar quadro de diarreia e vômitos que perdurou até o meio da semana seguinte, sem interferir em seu desempenho nas atividades do curso. As alterações na urina provavelmente ocorreram, pela desidratação que quadros desta natureza causam ao organismo. O militar negativou para os biomarcadores nas demais coletas de urina até a formação ao final do curso.

Figura 5. Amostra de urina do militar número 24



O militar identificado pelo número 53 positivou para glicose (mg/dL) na urina em todas as 27 coletas realizadas ao longo do curso. Em 6 delas apresentou índice máximo da tira reagente com a legenda de +++ 1000 mg/dL. No início do curso, informado a coordenação do curso para monitoramento do desempenho físico do militar, passou a ser monitorado pela equipe médica que passou a testar a glicose no plasma, com resultados negativos. Com a continuidade nos resultados na urina, foram realizados exames mais complexos como hemoglobina glicada com resultado também negativo. Sem que houvesse interferência em seu desempenho nas atividades do curso, próximo ao término, o militar relatou uso de pomada fungicida nas partes íntimas. A presença de glicose, provavelmente ocorreu, pela reação falso positiva de alguma substância presente na pomada com o reagente da tira. O militar logrou êxito com a formação ao final do curso.

O militar identificado pelo número 51 positivou para leucócitos (WBC/ μ l), hemoglobina (RBC/ μ l), proteína (mg/dL), com as legendas na forma que segue, respectivamente: + / hemólise +++ / +100, densidade de 1025 usg e ph urinário de 6,0. Foi informado pelo militar que se encontrava com sintomas de garganta inflamada, diarreia e lesão muscular no peitoral. Informado a coordenação do curso para monitoramento do desempenho físico do militar. Negativou para alterações dignas de nota nas coletas subsequentes, até o final do curso quando apresentou quadro de sintomas coincidente com infecção viral, possivelmente dengue. Dezoito dias antes deste fato, vinha apresentando urina positiva para leucócitos. No auge da sintomatologia a análise urinária resultou em: leucócitos = \pm / urobilinogênio (mg/dL) = 4 / hemoglobina = sem hemólise ++ / nitrito = positivo / pH= 6,0 / proteína = ++ 100, o quadro se repetiu na coleta seguinte com duas alterações:

urobilinogênio = 1 / proteína = \pm . O militar já estava tendo assistência médica e logrou êxito com a formação ao final do curso. A leucocitúria e a presença de nitrito, provavelmente ocorreram em virtude do quadro infeccioso e pela presença de bactérias. O urobilinogênio positivou pelo estado de desidratação, pelo episódio de febre e alteração hepática causada pelo vírus e pelos medicamentos administrados para conter os sintomas. A hemoglobina pela desidratação ou ação direta do vírus no organismo.

Figura 6. Amostra de urina do militar número 51



O militar identificado pelo número 44 apresentou urina com aspecto físico de coloração alterada em relação as demais amostras. O exame realizado através da tira reagente somente alterou para densidade = 1030 usg, estado de desidratação. O militar informou a utilização da substância Cloridrato de Tramadol injetável, analgésico opioide, para aliviação na região das costelas. Informado a coordenação do curso para monitoramento do desempenho físico do militar. Negativou para os biomarcadores nas demais coletas de urina até a formação ao final do curso. A bula da tira reagente não informou alterações da substância utilizada com os reagentes da tira de urinálise. A coloração alterada da urina, provavelmente ocorreu, pela eliminação da substância.

Figura 7. Amostra de urina do militar número 44

