

# Rabdomiólise Exercional após Treinamento Militar Acompanhada de Disfunção Microvascular Sistêmica e Aumento de Citocinas no Plasma: Um Relato de Caso

*Exertional Rhabdomyolysis after Military Training Paralleled by Systemic Microvascular Dysfunction and Plasma Cytokine Increase: A Case Report*

Flavio Pereira,<sup>1</sup> Roger de Moraes,<sup>2</sup> Diogo Bavel,<sup>1</sup> Andrea Rocha de Lorenzo,<sup>1</sup> Eduardo Tibirica<sup>1</sup>

Instituto Nacional de Cardiologia,<sup>1</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Estácio de Sá,<sup>2</sup> Rio de Janeiro, RJ – Brasil

## Introdução

A rabdomiólise exercional (RE), diagnosticada pela presença de dor muscular intensa e elevação súbita dos níveis séricos totais da enzima creatina quinase (CK), com ou sem mioglobínúria,<sup>1</sup> está intimamente relacionada com a fadiga aguda, durante o exercício,<sup>2</sup> bem como com o risco associado de lesão renal aguda, coagulação intravascular disseminada, arritmias cardíacas, e distúrbios eletrolíticos.<sup>3</sup>

A RE é altamente prevalente no treinamento militar, especialmente quando realizado em condições climáticas adversas, e muitos casos progredem rapidamente para insuficiência renal aguda e fatal. Além disso, estima-se que aproximadamente um terço dos casos de RE envolva homens jovens afrodescendentes, com baixo condicionamento físico, e desidratação extrema, ocorrendo durante o treinamento militar de verão.<sup>4</sup> Nesse contexto, jovens clinicamente saudáveis são submetidos a rotinas de exercícios extenuantes realizados com uniformes e equipamentos de guerra e sem possibilidade de hidratação adequada.<sup>4</sup>

A avaliação da reatividade microvascular endotelial sistêmica é comprovadamente essencial para o estudo da fisiopatologia das doenças cardiovasculares e metabólicas.<sup>5</sup> Adicionalmente, a microcirculação cutânea é considerada um leito vascular acessível e representativo na avaliação da reatividade e densidade microvascular sistêmicas.<sup>5</sup> Considerando que a RE já mostrou estar relacionada com a diminuição da vasodilatação dependente do endotélio na circulação sistêmica no contexto experimental,<sup>6</sup> é razoável especular que a RE também esteja associada à significativa disfunção sistêmica microcirculatória. Além disso, não há descrição na literatura especializada sobre a associação da RE com a função endotelial microvascular em humanos. Até onde sabemos, este é o primeiro relato dos efeitos prejudiciais da RE sobre a reatividade microvascular sistêmica dependente do endotélio em seres humanos.

## Palavras-chave

Rabdomiólise; Exercício; Treinamento Intercalado de Alta Intensidade; Mialgia; Citocinas; Creatina Quinase; Músculo Esquelético.

**Correspondência:** Eduardo Tibirica •

Instituto Nacional de Cardiologia - Rua da Laranjeiras, 374. CEP 22240-006,

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: etibi@uol.com.br

Artigo recebido em 16/06/2018, revisado em 06/09/2018, aceito em 02/10/2018

DOI: 10.5935/abc.20190165

## Relato de Caso

Este relato de caso é parte de uma pesquisa observacional, sem qualquer intervenção, que investiga o impacto dos cursos de treinamento militar especial no perfil de citocinas e na reatividade microvascular, bem como o risco de desenvolvimento de RE por membros da Força Aérea Brasileira que concluírem totalmente um período de treinamento de cinco semanas. O relato de caso foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Cardiologia do Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, Brasil, sob o número de protocolo CAAE 49792515.6.0000.5272. Todos os sujeitos leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo CRI. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013. O paciente foi incentivado a compartilhar sua percepção acerca do evento clínico ocorrido durante o treinamento militar especial com seus colegas.

O paciente era um homem afrodescendente de 21 anos de idade, em boa forma física, Aspirante da Força Aérea Brasileira, que se candidatou voluntariamente para o treinamento militar de controle de distúrbios. O militar demonstrou excelente capacidade aeróbica para sua faixa etária (20-29 anos) no teste de corrida de Cooper (VO<sub>2</sub> máx de 54,66 ml/kg/min). O paciente não forneceu informações significativas sobre o histórico médico pessoal ou familiar, inclusive em relação à RE, e não fez uso de nenhuma medicação ou suplementação oral durante o período de treinamento militar. O sangue do paciente foi testado através da eletroforese de hemoglobina, que mostrou ausência de hemoglobina S. Dessa forma, foi possível considerar que o paciente não era portador de traço falciforme. Ele foi diagnosticado com RE no segundo dia de treinamento militar. Ele havia feito exercício de corrida, usando uniforme de combate e transportando um kit de 15 Kg, incluindo escudo e arma, com ingestão limitada de água, e após ter sido exposto a gases de pimenta e lacrimogêneo durante 45 minutos. Um dia antes, ele havia corrido 2.400 metros em 12 minutos e, em ambas as ocasiões, os exercícios de corrida foram realizados em condições de calor (32°C) e umidade (86% umidade relativa) típicas do verão do Rio de Janeiro, Brasil.

O paciente apresentou vômito, hipotensão postural, mialgia e fraqueza muscular na região do quadril e membros inferiores, sendo rapidamente encaminhado para o hospital da Força Aérea. Logo, desenvolveu um quadro de febre (temperatura axilar: 41°C), urina de coloração escura, edema nos membros inferiores e dificuldade de marcha.

## Relato de Caso

As avaliações da reatividade microvascular foram realizadas um dia antes do início do treinamento e um dia após a alta hospitalar, na parte da manhã, entre 8h e 12h, após um jejum de 12 horas. Os testes microcirculatórios foram realizados após repouso de 20 minutos na posição supina e em uma sala com temperatura controlada ( $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ). A reatividade microvascular foi avaliada através do sistema de imagem *laser speckle* de contraste de imagem (PeriCam PSI-NR, Perimed AB, Järfälla, Suécia) em combinação com iontoforese da acetilcolina (ACh) para mensuração não invasiva e contínua das alterações na perfusão microvascular cutânea (em unidade de perfusão arbitrária, APU).<sup>7</sup> Durante o teste de hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO), a oclusão arterial foi realizada com pressão supra-sistólica, utilizando-se um esfigmomanômetro por 3 minutos. Após a liberação da pressão, o fluxo máximo foi medido. A medida do fluxo sanguíneo microvascular cutâneo foi dividida pela pressão arterial média para obter a condutância vascular cutânea (CVC) em APU/mmHg. A densidade capilar, definida como o número de capilares perfundidos por  $\text{mm}^2$  de pele, foi avaliada através de microscopia intravital de alta resolução em cores (Moritex, Cambridge, UK). O dorso da segunda falange do dedo médio da mão não dominante foi usado para aquisição de imagem. As imagens foram adquiridas e armazenadas para posterior análise off-line através de sistema integrado semi-automático (Microvision Instruments, Evry, França). A densidade capilar média foi obtida pelo cálculo da média aritmética do número de capilares visíveis (ou seja, perfundidos espontaneamente) contados em três campos microscópicos contíguos de  $1 \text{ mm}^2$  cada, como descrito anteriormente.<sup>8</sup>

Os exames laboratoriais do paciente podem ser vistos na Tabela 1. Os níveis séricos da enzima CK foram mais de 5 vezes maiores do que os valores de referência laboratoriais e, em combinação com os sintomas, indicaram o diagnóstico de RE. O clearance da creatinina, calculada pela fórmula Cockcroft-Gault, foi sensivelmente reduzida. O tratamento consistiu principalmente de infusão intravenosa de solução salina ( $\geq 2,5 \text{ L/dia}$ ) com bicarbonato, para normalização do pH e lavagem da mioglobina<sup>9</sup> e para manter a produção adequada de urina. A tabela 2 mostra a avaliação de citocinas séricas, com níveis elevados de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-1Ra, mesmo após a alta hospitalar.

É de notar que, um dia após a alta hospitalar, a reatividade microvascular sistêmica dependente do endotélio foi gravemente prejudicada. Esses resultados podem ser observados tanto nas respostas vasodilatadoras microvasculares farmacológicas (acetilcolina induzida por), quanto fisiológicas (induzida por HRPO) (Figura 1). Finalmente, o recrutamento capilar cutâneo dependente de endotélio também foi prejudicado (Figura 1).

Após seis dias de hospitalização e mais duas semanas de repouso domiciliar, o paciente estava totalmente recuperado e apto a retomar suas atividades normais. O prognóstico de RE é geralmente bom quando o restabelecimento total ocorre.<sup>9</sup>

## Discussão

Este relato de caso demonstra que a RE após exercício físico extenuante, realizado em condições ambientais adversas e com acesso limitado a água, pode vir acompanhada de

disfunção microvascular sistêmica persistente, detectável até 1 semana após o surgimento dos sintomas, até mesmo depois da normalização das dosagens enzimáticas e da resolução completa da disfunção renal. De fato, uma redução acentuada da reatividade microvascular sistêmica dependente do endotélio, induzida tanto por estímulos farmacológicos (acetilcolina) quanto fisiológicos (hiperemia reativa pós-oclusiva, HRPO), foi observada uma semana após o diagnóstico de RE. Além disso, a função capilar cutânea, mensurada como recrutamento capilar pós-ischêmico, também foi significativamente prejudicada, indicando uma perda da reserva vasodilatadora e da capacidade autorreguladora e a existência de disfunção endotelial microvascular grave.

É bem estabelecido que os exercícios de treinamento de intensidade moderada provocam efeitos benéficos sobre a ocorrência de doenças cardiovasculares, através da preservação da função endotelial vascular.<sup>10</sup> Por outro lado, o exercício extenuante aumenta o metabolismo oxidativo e produz um ambiente pró-oxidante, e a consequente disfunção endotelial,<sup>11</sup> ao passo que a atividade física regular e moderada promove um estado antioxidante e preserva a função endotelial.<sup>10</sup> Dessa forma, o exercício de alta intensidade, como o treinamento militar especial, em indivíduos sem treinamento prévio, pode ser prejudicial para a promoção da saúde vascular.

As alterações microvasculares descritas anteriormente ocorreram simultaneamente às alterações do perfil de citocinas séricas. No entanto, certamente não é possível estabelecer uma ligação entre ambos os fenômenos no presente relato de caso, já que outras mudanças metabólicas também poderiam estar envolvidas no surgimento da disfunção microvascular. Sabe-se que a RE está criticamente associada à produção de citocinas pró-inflamatórias.<sup>12</sup> Apesar de os níveis séricos de citocina não terem sido obtidos no dia da internação, foi observado um aumento tanto nas citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6), quanto nas anti-inflamatórias (IL-10, IL-1Ra), após a alta hospitalar, em relação aos valores obtidos imediatamente antes do treinamento militar. Os níveis séricos de IL-6 derivada do músculo, que é considerada um mediador chave liberado durante o exercício extenuante,<sup>13</sup> geralmente começam a subir dentro da primeira hora de exercício prolongado, e continua a aumentar dependendo da duração do exercício.<sup>13</sup> De fato, é bem estabelecido que o aumento de citocinas pró-inflamatórias no momento da lesão muscular influencia a síntese de proteínas de fase aguda e a expressão de citocinas anti-inflamatórias, como uma resposta fisiológica para neutralizar uma resposta inflamatória.<sup>13</sup> Além disso, tem sido demonstrado repetidamente que há um aumento nas citocinas anti-inflamatórias IL-1ra e IL-10, após o exercício físico com mais de 2 horas de duração.<sup>13</sup> Apesar disso, os níveis séricos de TNF- $\alpha$  não aumentaram uma semana após a RE, indicando que essa citocina tem um perfil cinético diferente, quando comparada com as citocinas pró-inflamatórias mencionadas anteriormente. Os níveis séricos de INF- $\gamma$  não mostraram variações importantes no presente caso. Na realidade, a maioria dos estudos na literatura não conseguiram demonstrar um aumento significativo no plasma IFN- $\gamma$  após o exercício.<sup>13</sup>

Os pontos fortes e as limitações da nossa abordagem experimental devem ser considerados. O uso de fluxometria microvascular cutânea por laser, bem como a avaliação dos

**Tabela 1 – Exames laboratoriais do paciente antes do treinamento militar, durante a hospitalização (D, dias) e um dia após a alta hospitalar**

Parâmetros	ANTES	D1	D2	D3	D4	D5	DEPOIS	Valores de Referência
Células vermelhas (10 <sup>6</sup> /μL)	5,3	5,8	5,0	4,6	4,4	4,9	5,3	4,5 – 6,2
Hemoglobina (g/dL)	15,8	16,9	14,5	13,5	13,0	15,1	15,4	13,5 – 18,0
Hematócrito (%)	47,5	51,5	43,3	40,5	38,1	43,2	47,0	40 – 54
Contagem de células brancas (μL)	9.000	18.600	9.580	7.120	6.470	8.920	9.200	5.000 – 10.000
Contagem de plaquetas (x1000/μL)	278	313	233	201	195	267	269	150 – 450
Uréia (mg/dL)	39	67	47	31	25	27	40	15 – 40
Creatinina (mg/dL)	1,05	2,1	1,3	1,6	1,4	1,2	1,03	0,6 – 1,2
Clearance da creatinina (mL/min)	121	60	98	80	106	123	120	97 – 137
Cálcio (mmol/L)	2,34	10,9	9,8	8,7	8,2	9,6	2,72	2,23 – 2,55
Magnésio (mg/dL)	1,9	2,3	2,1	1,8	2,5	2,4	2,1	1,6 – 2,6
Sódio (mmol/L)	138	140	136	142	155	141	138	137 – 145
Potássio (mmol/L)	3,6	4,2	3,6	3,7	3,3	4,2	4,1	3,6 – 5,0
Creatina quinase (U/L)	370	1.100	2.116	1.496	306	211	158	30 – 170
TSH (μIU/mL)	2,10	-	-	-	-	-	2,60	0,35 – 4,94
T3 (ng/ml)	1,13	-	-	-	-	-	1,49	0,59 – 1,49
T4 (ng/dl)	1,19	-	-	-	-	-	1,16	0,70 – 1,48

T3: triiodotironina; T4: tiroxina; TSH: hormônio estimulante da tireoide.

**Tabela 2 – Níveis séricos de citocina (em pg/mL) do paciente antes do treinamento militar e um dia após a alta hospitalar**

Citocinas	ANTES	DEPOIS
IL-1β	0,29	29,44
IL-6	0,41	0,74
IL-10	0,038	6,089
IL-1Ra	5,86	156,57
TNF-α	19,28	3,75
INF-γ	0,88	0,69

IL-1β: Interleucina 1 beta; IL-6: Interleucina-6; IL-10: Interleucina-10; IL-1Ra: receptor antagonista da IL-1; TNFα: fator de necrose tumoral alfa; INF-γ: Interferon gama.

níveis séricos de citocinas, ainda não são possíveis na prática clínica. Um ponto forte importante do presente relato de caso é a demonstração de disfunção microvascular endotelial sistêmica persistente e de reação inflamatória sistêmica, após a regressão clínica e laboratorial da RE. O processo inflamatório vascular duradouro observado no presente caso clínico poderia ter implicações no prognóstico de pacientes com RE. Entretanto, não foi possível reavaliar esses parâmetros em intervalos de tempo mais longos no presente caso.

## Conclusão

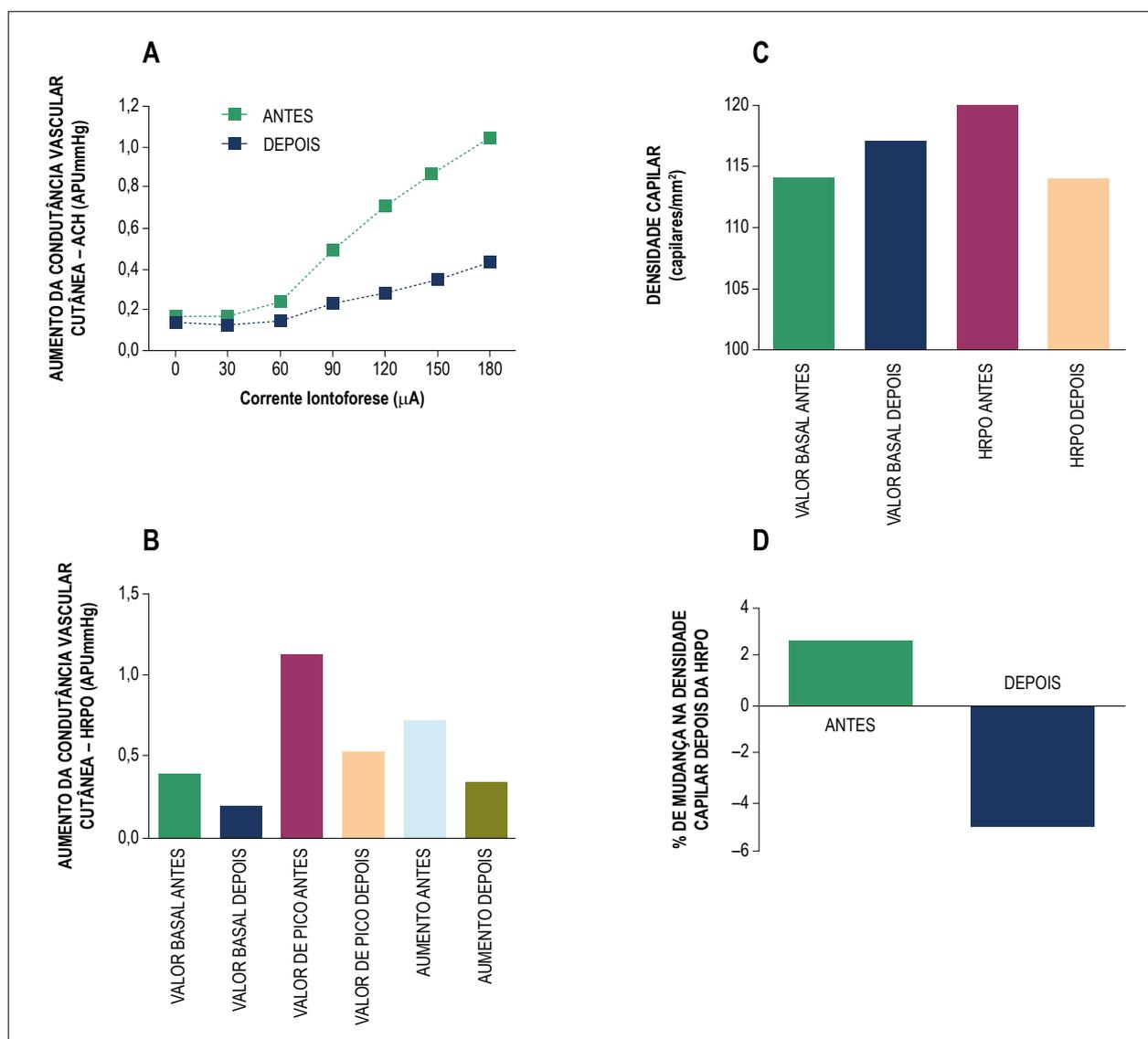
A RE pode ser acompanhada de disfunção microvascular sistêmica, mesmo após a cessação dos sintomas e normalização dos testes laboratoriais convencionais. O distúrbio microcirculatório ocorre concomitantemente às alterações dos níveis séricos das citocinas pró- e antiinflamatórias. Portanto, a RE deve ser sempre considerada num quadro clínico de dor e

incapacidade muscular, febre e urina escura após exercícios pesados, inclusive aqueles realizados por razões profissionais. Além disso, o relato de caso mostra que a RE pode estar associada com outras condições complexas e potencialmente graves, que são a disfunção microvascular e a inflamação sistêmica. Esses são achados recentes que nós gostaríamos de acrescentar ao raciocínio clínico. Se a avaliação da função microvascular estiver clinicamente disponível, ela pode ser outra avaliação potencialmente interessante a ser realizada nos pacientes com RE. Entretanto, mais estudos são necessários para esclarecer a associação entre a disfunção microvascular e a RE, bem como suas implicações clínicas.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Pereira F, Moraes R, Bavel D, Lorenzo AR,

## Relato de Caso



**Figura 1** – Efeitos da iontoforese da acetilcolina (ACH) sobre a condutância microvascular cutânea (A, expressa em unidade de perfusão arbitrária, APU, dividida pela pressão arterial média, em mmHg) antes do treinamento militar (ANTES) e um dia após a alta hospitalar (DEPOIS). (B) Efeitos da hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO) do antebraço sobre a condutância microvascular cutânea. (C) Densidade capilar funcional antes (BASAL) e durante a hiperemia reativa pós-oclusiva (HRPO), antes do treinamento militar (ANTES) e um dia após a alta hospitalar (DEPOIS). (D) Percentual de aumento das mudanças endotélio-dependentes na densidade capilar após a HRPO, antes do treinamento militar (ANTES) e um dia depois da alta hospitalar (DEPOIS).

Tibirica E; Obtenção de dados: Pereira F, Bavel D; Análise estatística e Obtenção de financiamento: Tibirica E; Redação do manuscrito: Pereira F, Moraes R, Lorenzo AR, Tibirica E.

### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAPERJ e CNPq.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## Referências

1. Scalco RS, Snoeck M, Quinlivan R, Treves S, Laforet P, Jungbluth H, et al. Exertional rhabdomyolysis: physiological response or manifestation of an underlying myopathy? *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2016; 2(1) e000151.
2. Finsterer J, Drory VE. Wet, volatile, and dry biomarkers of exercise-induced muscle fatigue. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:40.
3. Chatzizisis YS, Misirli C, Hatzitolios AI, Giannoglou GD. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med.* 2008; 19(8):568-74.
4. Armed Forces Health Surveillance B. Update: Exertional rhabdomyolysis, active component, U.S. Army, Navy, Air Force, and Marine Corps, 2011-2015. *MSSMR.* 2016;23(3):21-4.
5. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(1):370-2.
6. Cil O, Ertunc M, Gucer KS, Ozaltin F, Iskit AB, Onur R. Endothelial dysfunction and increased responses to renal nerve stimulation in rat kidneys during rhabdomyolysis-induced acute renal failure: role of hydroxyl radical. *Ren Fail.* 2012;34(2):211-20.
7. Cordovil I, Huguenin G, Rosa G, Bello A, Kohler O, de Moraes R, et al. Evaluation of systemic microvascular endothelial function using laserspeckle contrast imaging. *Microvasc Res.* 2012;83(3):376-9.
8. Kaiser SE, Sanjuliani AF, Estado V, Gomes MB, Tibirica E. Antihypertensive treatment improves microvascular rarefaction and reactivity in low-risk hypertensive individuals. *Microcirculation.* 2013; 20(8):703-16.
9. Knapik JJ, O'Connor FG. Exertional Rhabdomyolysis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *J Spec Oper Med.* 2016;16(3):65-71.
10. Lavie CJ, Arena R, Swift DL, Johannsen NM, Sui X, Lee DC, et al. Exercise and the cardiovascular system: clinical science and cardiovascular outcomes. *Circ Res.* 2015;117(2):207-19.
11. Durand MJ, Gutterman DD. Exercise and vascular function: how much is too much? *Can J Physiol Pharmacol.* 2014;92(7):551-7.
12. Hamel Y, Mamoune A, Mauvais FX, Habarou F, Lallement L, Romero NB, et al. Acute rhabdomyolysis and inflammation. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(4):621-8.
13. Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, Sugawara K. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. *Cytokine kinetics. Exerc Immunol Rev.* 2002;8:6-48.

