

# **Complicações renais da rabdomiólise induzida pelo exercício**

**Joana Raquel Rocha Barreiros**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Themudo Barata

**maio de 2020**



# Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer ao meu orientador por toda a ajuda e disponibilidade demonstradas, quer na escolha do tema, quer, mais tarde, na elaboração da dissertação.

Um agradecimento especial também à minha família por acreditar desde sempre em mim e nunca me impedir de correr atrás dos meus sonhos. Obrigada por toda a motivação, pelo carinho e pela confiança.

Ao Rui Jorge, o meu porto de abrigo, por todo o amor, por ter sempre a palavra certa no momento certo e por, nos momentos de dúvida e incerteza, nunca me deixar desistir. Por tudo isto e muito mais, esta vitória também é um bocadinho dele.

À Márcia, por estar sempre do meu lado e fazer-me ver sempre o lado bom das coisas.

Às minhas parceiras de *Crossfit*, que fizeram a minha estadia na Covilhã valer muito a pena e que sabem sempre como tirar o melhor de mim.

A todos os amigos que fiz ao longo destes seis anos e que, de uma forma mais ou menos marcada, fizeram a diferença no meu percurso.

À Guida e ao André, por toda a boa disposição. Apesar de termos seguido rumos diferentes, estiveram sempre presentes também neste percurso.

A todos os outros amigos que já trazia e que comigo continuam, que faziam cada fim-de-semana em casa valer a pena.

Um enorme obrigada a todos!



# Resumo

A incidência de rabdomiólise em indivíduos saudáveis tem vindo a aumentar, o que pode ser o resultado da popularidade crescente dos treinos de resistência de alta intensidade, nomeadamente de atividades como o *Crossfit* ou o *Spinning*. É, no entanto, difícil de avaliar, uma vez que não apresenta critérios laboratoriais e/ou clínicos universalmente aceites para o diagnóstico.

A rabdomiólise induzida pelo exercício é, geralmente, definida como uma síndrome clínico-laboratorial que resulta da lise das células musculares esqueléticas, com a libertação de substâncias intracelulares para a circulação. Os pacientes apresentam uma combinação de sintomas musculares (mialgias, fraqueza e edema), em conjugação com um aumento substancial da creatina-quinase sérica, após a realização de atividade física. A rabdomiólise pode também ocorrer devido a traumatismo, crises convulsivas, consumo de álcool ou drogas, entre outras causas. Quando recorrente, importa também considerar a existência de doenças metabólicas hereditárias, que aumentam o risco de rabdomiólise.

O tratamento consiste, essencialmente, em instituir fluidoterapia – oral ou intravenosa, consoante a gravidade da doença -, podendo-se considerar ainda o uso de bicarbonato de sódio, com o objetivo de prevenir a precipitação de mioglobina nos túbulos renais.

Esta síndrome apresenta um bom prognóstico, dado que a maioria dos pacientes recuperam sem quaisquer complicações. No entanto, as suas principais complicações são lesão renal aguda, síndrome comportamental e coagulação intravascular disseminada.

Assim sendo, esta dissertação visa fazer uma revisão da literatura existente acerca da rabdomiólise induzida pelo exercício, com um enfoque maior nas complicações renais resultantes.

## Palavras-chave

Rabdomiólise; exercício físico; esforço; rim; insuficiência renal



# **Abstract**

The incidence of rhabdomyolysis in healthy individuals has been increasing, which may be the result of the increasing popularity of high intensity resistance training, such as Crossfit or Spinning. However, it is difficult to assess, since it does not have universally accepted laboratory and/or clinical criteria for diagnosis.

Exercise-induced rhabdomyolysis is generally defined as a clinical-laboratory syndrome that results from the lysis of skeletal muscle cells, with the release of intracellular substances into circulation. Patients have a combination of muscle associated symptoms (myalgia, weakness and edema), in conjunction with a substantial increase in serum creatine kinase, after physical activity. Rhabdomyolysis can also occur due to trauma, seizures, consumption of alcohol or drugs, among other causes. When recurring, it is also important to consider the existence of inherited metabolic diseases, which increases the risk of rhabdomyolysis.

The treatment essentially consists of instituting fluid therapy – oral or intravenous, depending on the severity of the disease -, and the use of sodium bicarbonate can also be considered, in order to prevent myoglobin precipitation in the renal tubules.

This syndrome has a good prognosis, since most patients recover without any complications. However, its main complications are acute kidney injury, compartmental syndrome and disseminated intravascular coagulation.

Therefore, this dissertation aims to review the existing literature on exercise-induced rhabdomyolysis, with a greater focus on the resulting renal complications.

## **Keywords**

Rhabdomyolysis;physical exercise;exertion;kidney;acute kidney injury



# Índice

1	Introdução	1
2	Metodologia	3
3	Rabdomiólise	4
3.1	Patofisiologia	5
3.2	Etiologia	6
3.2.1	Trauma e compressão	6
3.2.2	Alterações da temperatura	7
3.2.3	Miopatias metabólicas	7
3.2.4	Fármacos	8
3.2.5	Tóxicos	8
3.2.6	Alterações eletrolíticas	9
3.2.7	Infeções	9
4	Rabdomiólise induzida pelo exercício	10
4.1	Incidência e fatores de risco	10
4.2	Considerações genéticas	12
4.3	Screening prévio	13
4.4	RE e Eletromioestimulação	14
4.5	RE e estatinas	15
4.6	Diagnóstico	16
4.6.1	Sintomas	16
4.6.2	Exames laboratoriais	16
4.6.3	Eletrocardiograma	17
4.6.4	Exames de imagem	17
4.6.5	Investigação adicional	18
4.7	Tratamento	18
4.8	Evolução e prognóstico	20
4.9	Risco de recorrência	21
4.10	Prevenção	21
4.11	Complicações	22
4.11.1	Arritmias	22
4.11.2	Depleção de volume	22
4.11.3	Síndrome Comportamental	22
4.11.4	Acidose	23

4.11.5 Coagulação intravascular disseminada	23
5 Lesão renal aguda	24
5.1 Incidência e fatores de risco na RE	24
5.2 Patofisiologia na RE	26
5.3 Apresentação clínica	27
5.4 Tratamento	29
6 Conclusões e perspectivas futuras	30
7 Bibliografia	33



# Lista de Figuras

Figura 1.1 – Escala de risco de disfunção renal e mortalidade elaborada por *McMahon et al.*



# Lista de Tabelas

Tabela 1.1 – Estadiamento da LRA.



## Lista de Acrónimos

RE	Rabdomiólise induzida pelo exercício
CK	Creatina-quinase
CID	Coagulação intravascular disseminada
LDH	Lactato desidrogenase
Mb	Mioglobina
LRA	Lesão renal aguda
ATP	Adenosina trifosfato
HIRT	Treino de resistência de alta intensidade
CPT	Carnitina-palmitoil transferase
AMPD	Adenosina monofosfato desaminase
RYR1	Recetor de rianodina tipo 1
BUN	Nitrogénio ureico no sangue
ECG	Eletrocardiograma
CHCT	Teste de contração cafeína-halotano
AINE	Anti-inflamatório não esteróide
EMS	Eletromioestimulação





# Introdução

A rabdomiólise é caracterizada por dano muscular que leva à libertação do conteúdo intracelular do músculo na circulação sistêmica. Como a lesão muscular de qualquer causa pode levar à rabdomiólise, as causas são numerosas e incluem trauma ou compressão muscular assim como causas não traumáticas. (1)

O exercício físico é uma prática essencial para a manutenção de um estilo de vida saudável. No entanto, a prática desportiva exagerada pode ter repercussões sérias no estado de saúde dos atletas. Cada vez mais, os treinos de resistência de alta intensidade estão a tornar-se populares entre os *personal trainers* e aqueles que frequentam os ginásios, o que leva também a um aumento da rabdomiólise induzida pelo exercício na população geral, uma condição em que há quebra dos tecidos musculares secundária a dano ou a excesso de exercício. (2–4)

Embora não exista uma definição de RE universalmente aceite, é muitas vezes definida como uma síndrome clínica associada a dor muscular intensa, urina escura e elevações da CK após a prática de exercício físico. (5)

A incidência exata em atletas é desconhecida, no entanto acredita-se que a RE, não complicada e sem significância clínica, seja comum, tendo sido descritos numerosos casos nos mais variados desportos e perante diversos tipos e condições de treino. (6)

A RE pode ocorrer em indivíduos saudáveis que se sujeitam a exercícios vigorosos, tais como corridas de maratona, treino militar ou programas de resistência de alta intensidade, tais como o *Crossfit* ou o *Spinning*. (3,7)

O desarranjo do músculo estriado é uma resposta benigna ao exercício. Um treino adequado e em condições apropriadas resulta em reparo e adaptação dos músculos face ao exercício. Nestes casos, na ausência de fatores de risco, a rabdomiólise é clinicamente insignificante. (6) No entanto, principalmente quando vigoroso e em pessoas não treinadas, o exercício causa lesão e subsequente quebra da fibra muscular. (8)

A rabdomiólise é uma condição médica complexa, em que a disrupção da integridade do músculo esquelético leva à libertação direta dos seus componentes intracelulares, incluindo mioglobina, creatina quinase, aldolase e lactato desidrogenase, assim como eletrólitos, para a corrente sanguínea e para o espaço extracelular. Assim, pode variar desde uma doença assintomática com elevação dos níveis de CK até uma condição que ameaça a vida associada a elevações extremas na CK, distúrbios eletrolíticos, síndrome compartimental, lesão renal aguda e CID. (9)

Importa salientar que a maioria dos pacientes tem RE fisiológica sem qualquer doença adjacente; estes não necessitam de investigação e devem ser avisados para retornar às atividades normais de forma gradual. (10)

A lesão renal aguda é a complicação mais grave da RE. (6) Esta é definida como um aumento da creatinina sérica igual ou superior a 0,3 mg/dL em 48 horas, um aumento da creatinina sérica igual ou superior a 1,5 vezes o valor de base que é conhecido ou que se estima que tenha ocorrido nos 7 dias anteriores ou um volume urinário inferior a 0,5 mL/kg/h. (11) A RE grave pode levar a insuficiência renal porque a Mb libertada das células musculares lesadas pode precipitar nos túbulos renais. (12)

Assim, esta monografia tem como principal objetivo descrever as causas e a patofisiologia da rabdomiólise, com um enfoque especial na RE e nas suas complicações renais, nomeadamente a LRA.

# Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *Pubmed*, *Mendeley*, *ResearchGate* e *Google Scholar*, entre setembro de 2019 e março de 2020, utilizando os termos “«exertional rhabdomyolysis» AND kidney”.

Foram incluídos artigos nos idiomas Inglês, Português e Espanhol, sem limitação temporal.

Primeiro, os artigos foram excluídos com base na leitura do título. A seguir, foram excluídos com base na leitura dos *abstracts*. Por fim, foram selecionados os artigos aqui referenciados através da sua leitura e análise integral.

Assim sendo, da análise e leitura de todo o material considerado relevante, resultou a presente monografia.

# Rabdomiólise

Segundo *Torres et al*, a primeira descrição de rabdomiólise consta no “*Old Testament’s Book of Numbers*” que relata uma praga sofrida pelos Judeus durante o seu êxodo do Egito depois de consumirem grandes quantidades de codorniz. Assumiu-se que esta praga seria uma referência aos sinais e sintomas de miólise, um resultado já há muito observado na zona mediterrânica após a ingestão de codorniz. A miólise aparentemente resultou do efeito do consumo pela codorniz de cicuta, uma planta potencialmente venenosa, durante a sua migração na primavera. Já nos tempos modernos, uma das primeiras descrições de rabdomiólise teve lugar na Alemanha, no início do século vinte, tendo sido apelidada de doença de Meyer-Betz. (9) Esta foi descrita de forma mais específica e detalhada na batalha de Londres na Segunda Guerra Mundial, tendo sido, ao longo das décadas, mais frequentemente reportada pelo serviço militar. (13) Assim sendo, a Bywaters e Beall, médicos do Hammersmith Hospital em Londres, é geralmente atribuído o crédito pela primeira descrição dos mecanismos patofisiológicos da síndrome e a correta caracterização da ligação entre rabdomiólise e LRA, na altura designada de “*crush syndrome*”. (9,14)

Atualmente, a rabdomiólise é uma síndrome caracterizada por disrupção do músculo esquelético com libertação de conteúdo do tecido muscular para a circulação. (4) Segundo *Fernandes et al*, a sua definição engloba características de envolvimento sintomático do músculo e um aumento substancial da CK sérica, geralmente superior a 5000 IU/L. (10) *Stahl et al*, por sua vez, classificam a rabdomiólise como uma síndrome clínica aguda com fraqueza muscular, mialgia e espasmos musculares em combinação com um valor de CK maior do que 1000 IU/L ou superior a cinco vezes o limite superior normal. (15) Já *Huynth et al*, definiram nos seus estudos, a rabdomiólise grave como um aumento da CK sérica superior a 25 000 unidades/L, embora muitos outros autores a definam como um valor de CK entre 5000 e 10 000 IU/L. (3,15) Por outro lado, a definição elaborada em 2002 pelo *American College of Cardiology*, a *American Heart Association* e o *National Heart, Lung and Blood Institute*, diz-nos que a rabdomiólise é caracterizada por sintomas musculares com uma elevação marcada da CK, tipicamente substancialmente maior que 11 vezes o limite superior do normal, uma elevação da creatinina consistente com nefropatia pigmentada e geralmente com urina acastanhada e mioglobinúria. (9)

## Patofisiologia

A forma exata como cada agente etiológico pode levar inicialmente a lesão muscular e necrose não são claras, no entanto, são bem conhecidas as vias finais partilhadas pelas várias etiologias da rabdomiólise. (13) Assim sendo, independentemente do insulto inicial, a rabdomiólise resulta de lesão direta do miócito ou falha no aporte de energia para dentro das células musculares. (9)

Durante o repouso, os canais iónicos (incluindo as bombas de sódio e potássio e os trocadores de sódio/cálcio), localizados nas membranas plasmáticas (sarcolema) mantêm concentrações intracelulares baixas de sódio e de cálcio e concentrações altas de potássio dentro da fibra muscular. A despolarização muscular resulta num influxo de cálcio a partir das reservas armazenadas no retículo sarcoplasmático para o citoplasma (sarcoplasma), causando a contração das células musculares através da ligação cruzada entre a actina e a miosina. Todos estes processos estão dependentes da disponibilidade de energia suficiente sob a forma de ATP. Assim sendo, qualquer insulto que danifique os canais iónicos através de lesão direta do miócito ou de redução da disponibilidade de ATP irá levar a disrupção no adequado balanço das concentrações intracelulares de eletrólitos. (13)

Quando há lesão muscular ou depleção de ATP, o resultado é um influxo excessivo de sódio e cálcio. Um aumento no sódio intracelular leva à entrada de água na célula e danifica a integridade do espaço intracelular. (13) No entanto, a acumulação de cálcio é a principal consequência da lesão muscular. No que diz respeito à depleção de ATP, esta condiciona uma diminuição do efluxo de cálcio ATP-dependente e aumenta, ainda mais, a concentração intracelular de cálcio. Pode existir ainda compromisso do fluxo de cálcio para os seus reservatórios intracelulares, podendo mesmo estar associado à disrupção destes (ex.: mitocôndrias). Por outro lado, o influxo de sódio estimula a troca Na/Ca, contribuindo para a diminuição do ATP e aumento do cálcio intracelular. (14,16,17) A presença prolongada de níveis altos de cálcio intracelularmente leva a uma contração miofibrilar sustentada, que resulta em depleção de ATP. Para além disso, a elevação do cálcio leva à ativação de proteases dependentes do cálcio (ex. calpaína) e fosfolipases (ex.: fosfolipase A2), que promovem a lise da membrana celular, nomeadamente dos fosfolípidos, e danificam os canais iónicos. (13,17) Estes eventos condicionam a formação e libertação de radicais livres e substâncias vasodilatadoras. Após restabelecimento da perfusão sanguínea e na presença de oxigénio, há ainda uma amplificação da lesão muscular através da libertação de citocinas e radicais livres por leucócitos ativados. (16) O resultado final destas alterações dentro da célula muscular é uma cascata inflamatória e miolítica

auto-sustentada que causa necrose das fibras musculares e liberta o conteúdo muscular no espaço extracelular e na circulação. (13)

## **Etiologia**

Segundo alguns autores, as causas de rabdomiólise podem ser divididas em dois grandes grupos: as que estão relacionadas com a prática de exercício físico e aquelas que não têm qualquer relação com o esforço. (10) Outros autores, classificam-na ainda como hereditária ou adquirida, dividindo-se esta última em traumática ou não traumática. (14,16,17)

Atualmente, na população adulta, as causas mais comuns são o abuso de drogas ou álcool, os fármacos, trauma e a imobilidade. Já na população pediátrica, a miosite viral, o trauma, as doenças do tecido conjuntivo, o exercício e a overdose de medicamentos são os principais responsáveis por esta síndrome. (9)

É ainda importante salientar que, muitas vezes, a etiologia é multifatorial, coexistindo várias destas causas. (14,16)

### **Trauma e compressão**

Lesões bruscas ou compressivas são uma causa relativamente comum de rabdomiólise. Muitas vezes, estão associadas a catástrofes naturais, como terremotos, ou a explosões e colapso de edifícios, podendo também ocorrer no contexto de um acidente de viação ou ocupacional. (9,16) As lesões induzidas por descargas elétricas de alta voltagem são outro dos exemplos de rabdomiólise traumática. (9)

Nestes casos, verifica-se não só a disrupção das fibras musculares, mas também a oclusão da macro e da microcirculação, que conseqüentemente leva a isquémia. (17)

Por outro lado, um estado de imobilização prolongada, nomeadamente no status pós-cirurgia ou em situações de doença ortopédica, também pode levar a compressão muscular. (14,16) Nestas situações, pode ocorrer necrose das células musculares, resultante de uma privação prolongada de oxigénio para o músculo. (9)

## Alterações da temperatura

Os golpes de calor, a síndrome neurolética maligna e a hipertermia maligna, bem como a hipotermia, podem causar rabdomiólise. (9,14,16)

Os golpes de calor ocorrem quando a temperatura corporal de um indivíduo ultrapassa os 40,5° C, em resultado da exposição prolongada a temperaturas extremamente elevadas. Para além da rabdomiólise, o paciente pode ainda apresentar hipotensão, acidose láctica, hipoglicémia, coagulação intravascular disseminada e falha multiorgânica. (9) Este quadro pode ter manifestações ainda mais graves quando acompanhado de exercício físico intenso. (16)

Já a síndrome neurolética maligna, geralmente observada em pacientes medicados com anti-psicóticos, sendo o mais comum o haloperidol, leva a rabdomiólise devido essencialmente a uma geração massiva de calor em consequência da rigidez e do tremor resultantes desta síndrome. (9)

Quanto à hipertermia maligna, esta é maioritariamente uma doença autossómica dominante, que se manifesta geralmente após a administração de anestesia geral com um quadro de rigidez muscular esquelética, hiperventilação, taquicardia, febre, instabilidade hemodinâmica e acidose láctica. (9)

Por fim, a hipotermia pode resultar em diminuição da perfusão muscular, com as temperaturas baixas a induzir isquémia tecidual e, em situações mais extremas, podendo mesmo levar à destruição dos tecidos. (16)

## Miopatias metabólicas

São causas raras nas quais existe deficiência de enzimas envolvidas no metabolismo dos lípidos, glícidos e nucleósidos, o que resulta numa incapacidade de produção da quantidade necessária de ATP para suprir as necessidades das células musculares. (14)

Os pacientes que apresentam estas patologias têm uma arquitetura muscular perfeitamente normal em repouso, no entanto, pode ocorrer necrose grave quando sujeitos a exercício ligeiro a moderado. (18)

Geralmente, as suas manifestações surgem ainda na infância, com um quadro de dor, fraqueza muscular e mioglobinúria recorrentes após as crianças serem sujeitas a esforços que em situações normais não provocariam qualquer sintoma. (14,16)

Como exemplos destas patologias, são de realçar o défice de miofosforilase (uma enzima chave na glicogenólise) e a deficiência da carnitina palmitoil transferase (uma

enzima responsável pelo transporte através da membrana mitocondrial dos ácidos gordos de cadeia longa). Ambas resultam em depleção de ATP induzida pela atividade física e, conseqüentemente, necrose. (14,18)

## Fármacos

Vários fármacos podem causar rabdomiólise como efeito secundário, nomeadamente ao afetarem a produção ou utilização de ATP pelas células musculares ou aumentando as suas necessidades. (16)

O uso excessivo de barbitúricos, benzodiazepinas e outros sedativos ou hipnóticos pode levar à depressão do sistema nervoso central, daí resultando imobilização prolongada e compressão e, conseqüentemente, hipoxia muscular e necrose. (18)

Importa, no entanto, realçar a rabdomiólise induzida por estatinas (inibidores da hidroximetil-CoA-redutase). Estima-se que esta síndrome apresente uma incidência de 1,5-5%, embora na prática clínica estas taxas variem entre os 0,3 e os 33%. Os principais fatores de risco são doses altas, idade avançada, sexo feminino, insuficiência renal e/ou hepática e diabetes mellitus. No entanto, nem todas as estatinas apresentam as mesmas propriedades, sendo a ocorrência de rabdomiólise mais frequente com a sinvastatina e menos frequente com a lovastatina e a fluvastatina. (9) Para além disso, a administração concomitante com inibidores do citocromo P450 (ex.: macrólidos, ciclosporina, antifúngicos) pode aumentar o risco de miopatia. Também os fibratos podem levar a rabdomiólise, principalmente em insuficientes renais. (14)

## Tóxicos

O consumo de álcool é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de rabdomiólise, sendo comum encontrarem-se alterações no rearranjo muscular em alcoólicos crónicos, principalmente após um grande consumo ou na presença de doença grave. (16,17,19) Nestes indivíduos, verificou-se um efeito direto do etanol, quer a nível do sarcolema, com um aumento da permeabilidade ao sódio, quer a nível hidroeletrolítico, com um aumento intracelular de sódio, cloro, cálcio, magnésio e água, para além de uma elevação do potencial de membrana, enquanto as concentrações de potássio e fosfato estavam significativamente

diminuídas. (17) A hipofosfatemia e a hipocaliemia, juntamente com a suscetibilidade a infecções, decorrentes do alcoolismo, podem ainda acentuar os efeitos tóxicos diretos do etanol nas células musculares. (18)

O consumo de drogas, nomeadamente anfetaminas, cocaína, ecstasy e heroína, é também responsável por rabdomiólise resultante de múltiplos mecanismos: quer pelo delírio e agitação que induzem contração muscular prolongada, com consequente aumento do consumo de ATP e esgotamento das reservas, quer pelo efeito tóxico direto. (16)

### Alterações eletrolíticas

A hipocaliémia e hipofosfatemia crónicas podem precipitar rabdomiólise. Além disso, exercício físico prolongado em estados deficitários de potássio, predispõe ainda mais à rabdomiólise. Já o uso crónico de tiazidas, antibióticos e substâncias *like-mineralocorticoides*, pode desencadear hipocaliemia e, conseqüentemente, levar a rabdomiólise. Nestes estados de défice de potássio, a isquémia microvascular e o défice de glicogénio, podem também contribuir. Assim, há uma diminuição da libertação extracelular de potássio e a microvasculatura não consegue aumentar o fluxo sanguíneo em resposta às contrações musculares contínuas, levando à necrose do músculo, por isquémia. Além disso, a glicólise é afetada, daí resultando uma produção inadequada de ATP e morte celular depois de exercícios intensos. (18)

Também a hiponatremia, a hipocalcemia e o aumento da osmolaridade plasmática (quer seja por hipernatremia, ou pelas complicações da diabetes – coma hiperosmolar e cetoacidose) podem estar associados a rabdomiólise (16)

### Infeções

Vários mecanismos relacionados com infeções induzem rabdomiólise: a invasão bacteriana do músculo, baixa energia devido à atividade enzimática, hipoxia tecidual (devido à sepsis, acidose, desidratação e distúrbios eletrolíticos), elevada atividade enzimática lisossomal e endotoxinas. Quanto às infeções virais, os vírus Influenza A e B são os agentes mais comuns como causa de rabdomiólise; já a *Legionella* é a bactéria mais comum. No entanto, existem vários casos reportados de rabdomiólise associada a muitos outros vírus e bactérias, para além de infeções fúngicas e parasitárias. (20)

# Rabdomiólise induzida pelo exercício

A rabdomiólise induzida pelo exercício define-se pela combinação de sintomas musculares (mialgias, fraqueza e edema) e um aumento substancial da CK sérica (>5000 IU/L) associados à realização de exercício. É frequente existir um aumento da CK sérica após a realização de atividade física, sendo esta geralmente assintomática. No entanto, quando existe um aumento que leva a CK para valores superiores a 5000 IU/L e/ou evidência de lesão de órgão-alvo (por exemplo, mioglobulinúria ou diminuição da função renal ou hepática), podemos fazer o diagnóstico. (10)

## Incidência e fatores de risco

A incidência de RE tem vindo a aumentar na população saudável, no entanto, esta é difícil de avaliar uma vez que não apresenta critérios laboratoriais e/ou clínicos universalmente aceites para o diagnóstico. Sabe-se, no entanto, que a RE é comum na comunidade desportiva. (21)

Durante a prática de exercício, os fatores que podem causar RE incluem a experiência dos participantes, o nível físico, a intensidade, a duração e os tipos de exercício. (22)

*Peng et al* relatam um caso de RE num jovem de 21 anos após um treino de força dos membros inferiores. Este tipo de treinos requer movimentos de grande intensidade, tais como elevação posterior dos glúteos, agachamentos e flexão e extensão das pernas. Para além disso, o calor no interior dos ginásios, a desidratação e a atividade muscular excessiva aumentam a suscetibilidade a rabdomiólise. É ainda de salientar a associação entre rabdomiólise e defeitos genéticos, tendo sido identificados mais de 60 genes associados. (4)

Existem também casos relatados de rabdomiólise em migrantes que cruzam a fronteira entre os Estados Unidos da América e o México, após percorrerem longas distâncias, sob calor extremo e outras condições adversas. (23)

Outras modalidades de exercício físico cada vez mais populares, como o *Spinning* e o *Crossfit*, também estão associadas a um aumento dos casos descritos de rabdomiólise. O *Spinning* é um tipo de treino cardiovascular de elevada intensidade, realizado em bicicletas estáticas, no qual os seus participantes adotam várias posições e várias intensidades, o que envolve o uso repetitivo de grandes grupos musculares, principalmente os glúteos e os quadricípticos. (7,24) Nos seus estudos, *Brogan et al*

relataram 46 casos de rabdomiólise após aulas de *Spinning*, sendo que 42 destes tinham realizado este tipo de treino pela primeira vez. Assim sendo, indivíduos não treinados e que realizam exercícios de elevada intensidade apresentam um maior risco. (7) Quando comparado com outras causas de RE, o *Spinning* distingue-se por, além de ter um envolvimento característico das coxas, estar associado a níveis mais elevados de CK. (25) Já *Lozwska et al* relataram 6 casos de rabdomiólise induzida pela prática de *Crossfit*, que consiste num regime de exercícios de alta intensidade, que combina levantamento de pesos e exercícios aeróbicos explosivos. Estes indivíduos manifestaram dor muscular nas primeiras 24h após o exercício e em partes do corpo com as quais foram realizados os exercícios mais intensos. Pensa-se, no entanto, que apesar dos poucos casos descritos, muitos praticantes já tenham apresentado rabdomiólise, tendo optado por não procurar ajuda médica e fazendo tratamento conservador (descanso e hidratação) em casa. (26)

Também *Huynh et al* identificaram o HIRT (*high-intensity resistance training*) como uma causa importante de RE, o que se justifica pela existência de contrações concêntricas e excêntricas, nas quais os músculos são alongados forçosamente, em contraste com os exercícios de resistência aeróbios tradicionais em que existem principalmente contrações musculares concêntricas, nas quais ocorre um encurtamento. É um exemplo de contrações excêntricas a fase descendente do agachamento, sendo que estas resultam num maior dano muscular do que as concêntricas. Ocorre assim uma disrupção forçada do sarcómero durante o alongamento, o que provoca um influxo de cálcio através das membranas danificadas e uma ativação das vias proteolíticas intrínsecas dependentes do cálcio, resultando numa degradação estrutural e inflamação. Este estudo concluiu também que este problema afetava principalmente homens jovens. (3)

Também nos treinos militares, a RE é comum, podendo inclusive ameaçar a vida dos seus participantes quando os exercícios são realizados sob temperaturas extremas. Existem ainda vários casos de rabdomiólise descritos após a realização de exercícios extremos como rastejar em superfícies duras durante os processos de seleção dos militares, sendo que nestes casos poderá haver uma associação de várias etiologias, nomeadamente traumática e de esforço. (27)

Outros estudos foram realizados no sentido de avaliar se a hiponatremia associada à realização de exercício seria uma causa da rabdomiólise, tendo-se concluído que de facto uma hiponatremia hipovolémica transitória poderia preceder e agravar a CK durante uma maratona. (28)

A RE clinicamente significativa ocorre geralmente em indivíduos aparentemente saudáveis, não sendo incomum que um indivíduo desenvolva RE

enquanto que outros sob exatamente o mesmo nível de exercício e as mesmas condições ambientais não sejam afetados. Assim, pensa-se que vários fatores externos e internos possam contribuir para esta variabilidade, incluindo a capacidade aeróbica e anaeróbica, os padrões passados de atividade física, a percentagem de gordura corporal, o índice de massa muscular, o tipo de composição de fibras musculares, a etnia, o estado nutricional, a idade e o género. Os fatores de risco parecem incluir baixos níveis de atividade física e a introdução precoce de exercícios repetitivos excêntricos (como agachamentos, flexões e abdominais). A prática de exercício exagerado, como nos treinos militares ou nas maratonas também aumenta o risco. Também o jejum, a hipocalcemia, a hipovolémia, a existência de co-morbidades, o uso de drogas, o traço falciforme e a ingestão de alcaçuz podem precipitar a rabiomiólise. (29)

Por outro lado, muitos pacientes afirmam que continuaram o seu treino de elevada intensidade apesar de sentirem dor muscular significativa. Assim, a incapacidade de identificar os seus limites físicos – quer a nível individual quer por quem supervisiona o exercício – parece ter também um papel importante nesta síndrome. (30)

## **Considerações genéticas**

Quando recorrente, a RE parece apresentar uma forma de hereditariedade oligogénica. Assim, a co-hereditariedade de mutações patogénicas ou o ganho de variantes deletérias raras em genes associados a doenças metabólicas com défices energéticos devem ser considerados como causas de RE. (31)

Assim, existem várias doenças metabólicas hereditárias que aumentam o risco de RE. As mais comuns são as miopatias metabólicas, tais como a deficiência de carnitina-palmitoil transferase (CPT2), a deficiência de miofosforilase (doença de McArdle) e a deficiência de adenosina monofosfato desaminase (AMPD). Estas patologias são responsáveis por uma menor tolerância ao exercício, espasmos musculares, elevações da CK sérica e crises de RE. (29)

Na deficiência de CPT2, a miopatia metabólica mais comum, os ácidos gordos não entram na mitocôndria para serem oxidados e, conseqüentemente, não há geração de energia, o que tem como conseqüência destruição muscular e/ou rabiomiólise. (32,33) Esta doença tem um carácter autossómico recessivo e várias mutações foram identificadas no gene CPT2, sendo a mutação S113L a responsável pela maioria dos

casos. Tipicamente, manifesta-se em jovens adultos, com dor muscular, desencadeada por exercício prolongado, jejum, frio ou uma combinação destes. (34)

A doença de McArdle é uma doença habitualmente autossômica recessiva, causada por um defeito genético na glicogénio-fosforilase do músculo esquelético, codificada pelo gene PYGM. Geralmente manifesta-se ainda na infância ou numa fase inicial da adolescência com ataques de espasmos musculares e dor e, frequentemente, com episódios de rabdomiólise e mioglobínúria. (35)

Já a enzima AMPD é ativada durante o exercício vigoroso, sendo essencial na interconversão das purinas e no metabolismo energético, motivo pelo qual a sua deficiência está associada a sintomas musculares. Esta patologia está geralmente associada a duas mutações: a Q12X(C34T) no exão 2 e a P48L(C143T) no exão 3, sendo que a primeira é responsável pela geração de um codão stop prematuro, o que diminui a atividade da AMPD no músculo esquelético. (29,36)

Por fim, várias mutações no gene RYR1 foram associadas a hipertermia maligna complicada por RE. O gene do recetor de rianodina tipo 1 (RYR1) codifica o canal de cálcio no retículo sarcoplasmático dos miócitos e regula a excitação-contração no músculo, tendo sido reportados vários casos de rabdomiólise associada a mutações deste gene precipitados por *body-building*, treinos desportivos e exercícios militares. Nestas situações, com a entrada do cálcio extracelular no miócito, para além da contração do músculo esquelético, ocorre também glicogenólise e um aumento do metabolismo, o que leva a um aumento da produção de calor. (29,37)

## **Screening prévio**

O traço falciforme é um dos principais fatores de risco para complicações da RE, nomeadamente LRA, podendo mesmo ser fatal, motivo pelo qual os indivíduos com doença conhecida devem procurar aconselhamento médico antes de realizarem exercício físico de elevada intensidade. Para além disso, pode também justificar-se o *screening* do traço e doença falciforme em populações de alto risco, dado que muitos pacientes desconhecem que apresentam esta patologia. São necessários, no entanto, mais estudos para que se possa estabelecer uma recomendação forte e baseada na evidência. (38,39)

## RE e Eletromioestimulação

A electromioestimulação (EMS) encontra-se cada vez mais na moda em ginásios, como alternativa ao treino físico. Esta técnica, que consiste na aplicação local de uma corrente elétrica para desencadear uma contração muscular, foi, durante vários anos, utilizada como terapêutica não farmacológica em pacientes sedentários com o objetivo de aumentar a força muscular. (40,41)

No entanto, alguns estudos revelaram que a EMS pode ser uma alternativa eficaz aos tradicionais treinos de resistência e/ou treinos de força, melhorando a *performance* em atletas de alta competição. (42)

Quando comparadas com contrações máximas voluntárias, as contrações por EMS resultam em maiores decréscimos na força de contração voluntária máxima, um aumento superior da CK plasmática, bem como dor muscular mais intensa, o que parece ser o resultado do elevado stress mecânico nas fibras musculares ativadas devido à especificidade no recrutamento da unidade motora (fisiologicamente este recrutamento segue o princípio do tamanho, enquanto na electroestimulação todas as unidades motoras são recrutadas simultaneamente). (41)

O primeiro caso de RE, na sequência do uso de um estimulador muscular eletrónico, data de 2002 e diz respeito a um estudante de 26 anos, com um quadro suspeito de hepatite dado apresentar astenia severa e níveis elevados de transaminases. Após três meses, os testes laboratoriais revelavam elevação persistente destas enzimas. Uma investigação mais aprofundada mostrou que o paciente havia utilizado um estimulador eletrónico muscular, tendo os testes laboratoriais revelado uma CK de 2917 U/L e mioglobina de 86 U/L, o que confirmou o diagnóstico de RE. (43)

Depois disto, vários casos se seguiram. Dos 9 episódios identificados na literatura, é importante salientar que a maioria ocorreu após a primeira utilização desta técnica e quando esta foi aplicada ao corpo inteiro e não a uma região muscular específica. Para além disso, os pacientes identificados eram jovens, com idades compreendidas entre os 17 e os 37 anos e maioritariamente do sexo masculino. Os valores de CK sérica variaram entre os 2917 e os 240 000 U/L, com alguns pacientes a apresentarem afetação renal, com urina escura, proteinúria e mioglobinúria, mas sem necessidade de terapêutica dialítica. (44-47)

*Kemmler et al* concluíram também que o aumento da CK, encontrado após EMS aplicada ao corpo inteiro, foi 2 a 20 vezes superior ao verificado após uma sessão de EMS aplicada a um grupo muscular específico ou após uma maratona. No entanto, após 10 semanas de EMS, o aumento de CK foi atenuado, equiparando-se ao exercício

de resistência convencional. Os autores concluíram assim que a intensidade da EMS deve ser cuidadosamente gerida e aumentada durante as sessões iniciais. (48)

Desconhece-se, no entanto, se o risco de RE após EMS pode ser favorecido por miopatias desconhecidas ou até se as elevações de CK se deveram à técnica, à toma de suplementos capazes de provocar efeitos adversos musculares, não reportados ao médico responsável, a infeções prévias ou a exercícios adicionais não revelados. (41)

## **RE e estatinas**

As estatinas são geralmente bem toleradas, no entanto, os pacientes podem apresentar queixas musculares ou até mesmo miopatia, sendo a principal complicação a miosite com rabdomiólise. O mecanismo através do qual as estatinas induzem miopatia não está bem estabelecido, mas acredita-se que se deva à redução dos níveis de pequenas proteínas envolvidas na manutenção do miócito. (49)

Nos seus estudos, *Thompson et al* avaliaram a possibilidade de o exercício em combinação com a administração de lovastatina gerar elevações de CK superiores às do exercício isolado. Os resultados mostraram que aqueles que receberam lovastatina apresentavam níveis de CK pelo menos 62% mais elevados do que aqueles a receber placebo, após a realização de uma caminhada com declive. Já após a realização de exercícios específicos para bíceps, esta diferença não se verificou. Para justificar esta discrepância, os autores acreditam ser possível que o exercício de bíceps por si só provoque dano muscular máximo, obscurecendo o efeito da estatina. (50)

Já em estudos anteriores, *Thompson et al* concluíram que a lovastatina não alterava significativamente o aumento da CK após exercício realizado na passadeira. No entanto, estas diferenças podem ser devidas ao facto do estudo mais recente utilizar exercícios com um grande componente excêntrico, enquanto os estudos anteriores usavam o teste de esforço padrão, realizado na passadeira. (50,51)

*Saka T.* reporta ainda o caso de um homem, de 63 anos de idade, medicado com estatinas há 18 anos, com rabdomiólise dos músculos adutores, após a realização de exercícios excêntricos intensos e prolongados num ambiente quente. O paciente apresentava vários fatores capazes de exacerbar o dano muscular, tais como o uso de estatina, o exercício prolongado num ambiente quente e húmido, a hidratação insuficiente durante a atividade, o consumo de álcool e o exercício excêntrico excessivo dos grupos musculares adutores. No entanto, nenhum dos restantes quinze participantes na mesma atividade apresentou um quadro semelhante, sendo que nenhum deles tomava estatinas, o que pode sugerir o seu papel etiológico. Apesar disso,

novos estudos deverão ser realizados no sentido de avaliar se de facto as estatinas aumentam o risco de RE. (52)

## **Diagnóstico**

### Sintomas

Os primeiros sinais de RE são tumefação muscular e dor muscular prolongada e/ou extrema, considerada anormal face ao esperado perante um exercício de determinada intensidade e determinada duração. Estes sintomas podem ainda ser acompanhados de náuseas com ou sem vômitos e urina escura acastanhada ou anúria. É importante salientar que depois da realização de exercício físico intenso, a dor muscular é uma resposta normal do organismo. Muitas vezes, esta dor pode até persistir por vários dias, sendo parte do processo de desenvolvimento e reparação muscular, do qual resulta a hipertrofia, razão pela qual não se pode considerar que a dor muscular por si só é indicativa de RE. De igual forma, a urina escura acastanhada sem dor muscular a acompanhar, também não indica necessariamente o diagnóstico de RE, dado que a cor da urina é influenciada por diversos fatores, como o estado de hidratação e de nutrição. (53)

### Exames laboratoriais

Para o diagnóstico de RE, é necessário um alto grau de suspeição, baseado na história clínica, dado que muitas vezes os sintomas estão ausentes. No entanto, o diagnóstico definitivo baseia-se em testes laboratoriais, incluindo a CK sérica e a mioglobina urinária. (20,54)

Vários estudos foram realizados no sentido de determinar qual o valor de CK necessário para o diagnóstico, até porque este indicador aumenta em todos os indivíduos após a realização de exercício na ausência de qualquer patologia. Assim, após exercício intenso, a CK pode elevar-se até 20 000 IU/L (o intervalo normal é entre 10 e 205 IU/L). A elevação dos níveis de CK séricos tem, portanto, uma grande variabilidade e pode inclusive ser maior na raça africana. (55)

Apesar de alguma controvérsia, considera-se o diagnóstico de RE quando o aumento da CK sérica pós-exercício é superior a 5000 IU/L ou mais de cinco vezes o valor normal. (2,10)

Na suspeita de RE, outros testes laboratoriais, tais como o hemograma, eletrólitos e níveis de cálcio e fósforo, lactato desidrogenase, enzimas hepáticas, ácido úrico, BUN e creatinina podem ser úteis. A elevação do potássio sérico sugere lesão muscular e libertação a partir das células, para além de predispor o paciente a disritmias. Já a ureia e a creatinina avaliam a função renal e o estado de hidratação, com um ratio elevado BUN:creatinina a sugerir desidratação e uma elevação dos valores de creatinina a indicar disfunção renal. Pode-se ainda considerar estudos de coagulação para excluir CID, que pode ocorrer tardiamente no decorrer da rabdomiólise. A urina do paciente deve também ser testada para a presença de sangue, tendo em atenção que uma tira-teste positiva para sangue, mas negativa para eritrócitos levanta a possibilidade da presença de mioglobina na urina. A sua presença pode sugerir dano muscular, no entanto, nem todos os pacientes apresentam mioglobinúria, razão pela qual não é um exame indispensável para o diagnóstico. (55)

### Eletrocardiograma

O ECG é essencial para a deteção precoce de arritmias cardíacas decorrentes da hipercaliemia ou da hipocalcemia, que podem levar à morte. (56)

### Exames de imagem

A rabdomiólise é uma síndrome diagnosticada através da clínica, apoiada por exames laboratoriais. No entanto, em casos duvidosos, em que não se consegue fazer o diagnóstico definitivo, alguns exames de imagem podem mostrar-se úteis. (20)

A cintigrafia óssea revela o Tc99 a reagir com o cálcio libertado no tecido muscular, com um aumento do *uptake* nos músculos afetados.(20,57)

A ressonância magnética pode demonstrar um edema difuso com aumento do sinal em T2, uma diminuição em T1 e o contraste entre tecidos saudáveis e músculos danificados, usando imagens STIR (que suprimem o sinal do tecido adiposo). (20,58)

A TC demonstra áreas difusas de baixa atenuação no músculo e na bainha muscular devido a edema e o foco de hipodensidade intramuscular a sugerir necrose muscular. (20,59)

A ecografia pode revelar áreas hipoecoicas, devido à inflamação e infiltração de fluído. (20)

## Investigação adicional

No geral, indivíduos com uma história clara de doença relacionada com o calor, não necessitam de pesquisa adicional, sendo que este grupo representa a maioria dos casos. No entanto, deve-se considerar uma maior investigação em pacientes sem história de exposição ao calor ou com episódios recorrentes de RE. Deve-se ter em atenção que os pacientes podem ter desvalorizado episódios anteriores, pelo que é importante questionar acerca de situações de dor muscular pós-exercício, fraqueza ou urina escura. Para além disso, importa reter que no caso de miopatia metabólica, os episódios terão tido início na adolescência. Também uma CK persistente após 8 semanas ou mais de 50 vezes o limite superior normal, uma história familiar de rabdomiólise, ingestão de drogas insuficiente para explicar o quadro, espasmos musculares ou intolerância ao exercício merecem uma atenção especial. (10,21)

Assim, é importante a recolha de uma história que inclua a presença de intolerância ao exercício, o tempo entre o exercício e o surgimento do quadro e a história familiar. Os exames para fraqueza miopática e a eletromiografia devem ser adiados até o paciente recuperar totalmente. Também as provas de esforço, a biopsia muscular e a ressonância magnética só serão conclusivas após resolução do quadro. (10)

A eletromiografia, bem como a biópsia muscular, podem ajudar no diagnóstico de miopatias, enquanto que o teste de tolerância ao calor avalia a suscetibilidade do indivíduo a temperaturas elevadas. Já o teste de contração cafeína-halotano (CHCT) é o *gold-standard* para o diagnóstico de hipertermia maligna. (10,21)

Devem também ser pesquisadas mutações nos genes que codificam a CPT2, a miofosforilase e a mioadenilato desaminase, ou seja, um perfil de mutações de intolerância ao exercício. Também o teste de esforço isquémico do antebraço permite detetar distúrbios ao nível da glicogenólise ou da glicólise e a deficiência de mioadenilato desaminase. Estes testes são geralmente da responsabilidade de um especialista neuromuscular. (21)

Assim, através de uma pesquisa adicional, é possível chegar a um diagnóstico específico, o que possibilitará intervenções mais apropriadas ao nível do tratamento.

## Tratamento

Um nível de CK entre as 10 000 e as 20 000IU/L tem sido considerado como o limiar para iniciar o tratamento. Por outro lado, um valor de CK superior a 10 vezes o

limite superior normal tem sido usado como determinante da necessidade de hospitalização. (60)

Nos casos de um paciente com um primeiro episódio de RE e na presença de sintomas moderados, sinais vitais, função renal e eletrólitos normais e capacidade de ingestão de fluídos por via oral, o tratamento pode ser feito no domicílio, mediante seguimento. (61)

Já nos casos mais graves, após estabelecido o diagnóstico ou perante uma forte suspeita, deve ser instituída fluidoterapia, por via intravenosa, com o objetivo de manter um débito urinário de 200-300 mL/h, o que constitui uma infusão de cerca de 1,5 L/h. Para este objetivo, pode utilizar-se um cristalóide (como o lactato de Ringer) ou uma solução salina a 0,9%. (56,60,61)

Após a destruição muscular, a mioglobina e as enzimas libertadas na circulação danificam os capilares, levando a vazamento e a edema. A hipovolemia e a diminuição do fluxo renal estão associados a LRA. Assim, a fluidoterapia tem como objetivo primordial elevar o fluxo sanguíneo renal, aumentando assim a secreção dos componentes nefrotóxicos que poderiam causar LRA. (62)

Os níveis de hidratação e o débito urinário deverão ser rigorosamente monitorizados durante qualquer tratamento agressivo de reposição de fluídos. (60)

Deve-se considerar também o uso de bicarbonato de sódio, com o objetivo de alcalinizar a urina, com uma subida do valor de pH para cerca de 6,5, o que previne a precipitação de mioglobina nos túbulos renais. Para além disso, uma urina alcalina pode levar a uma redução das reações *redox*, da peroxidação dos lípidos e da formação de cristais de mioglobina. O bicarbonato de sódio pode ainda ajudar a corrigir a acidose metabólica, no entanto, pode também levar a uma acidose intracelular e a uma sobrecarga hídrica, principalmente em pacientes com insuficiência respiratória ou circulatória. (61,62) Grandes doses de bicarbonato podem ainda agravar o grau de hipocalcemia, recomendando-se uma atenção especial se os pacientes também apresentarem uma hipocalcemia significativa. Nestes casos, a administração de gluconato de cálcio deve ser evitada, a não ser que o paciente desenvolva alterações no ECG decorrentes de hipercaliemia, uma vez que a suplementação de cálcio pode piorar a lesão muscular e levar a uma hipercalcemia. (56)

Quanto ao uso de manitol, não existe consenso, devido aos seus efeitos adversos, tais como depleção de volume e potencial agravamento da função renal. No entanto, os pacientes parecem apresentar melhoria da diurese, um aumento da perfusão renal e da excreção de mioglobina e um efeito direto anti-oxidante no parênquima renal. (62)

Nos pacientes com anúria e elevação da creatinina ou condições ameaçadoras da vida decorrentes da hipercaliemia, hipercalcemia ou hiperazotemia, a terapia de substituição renal deve ser considerada. (56)

As condições precipitantes deste quadro devem ser prontamente resolvidas sempre que possível, sendo importante, sempre que aplicável, a suspensão de drogas suspeitas, a normalização dos distúrbios térmicos, endócrino-metabólicos ou eletrolíticos e o desbridamento cirúrgico dos tecidos envolvidos (considerando a fasciotomia perante uma suspeita de síndrome compartimental). (61)

## **Evolução e prognóstico**

A RE é uma síndrome benigna, da qual os pacientes habitualmente recuperam sem quaisquer complicações. (21)

A resolução da mioglobínúria leva, geralmente 2 a 3 dias, com uma melhoria clínica dos espasmos musculares e da fraqueza dentro de 1 a 2 semanas. A CK geralmente atinge o pico entre as 48 e as 96h, seguido de resolução dentro de 10 a 14 dias. Se, por outro lado, se assistir a um segundo pico de CK, deve-se suspeitar de síndrome compartimental e tratá-la adequadamente. (21)

Apesar de não se conseguir definir o momento certo para o regresso à atividade, pensa-se que os pacientes podem instituir o exercício físico de forma gradual um mês após o diagnóstico, se satisfizerem os seguintes critérios: 1) um curso da doença sem complicações (tais como lesão renal); 2) um exame neurológico normal; 3) não apresentarem antecedentes de episódios prévios de rabdomiólise ou outros indicadores de doença muscular; 4) não terem história familiar de rabdomiólise; e 5) um retorno da CK sérica aos valores normais. (63)

Outros autores consideram que o regresso às atividades deve ser feito com base num programa de quatro fases, que requer monitorização clínica e laboratorial contínuas. Assim, o retorno às atividades de vida diária deve ser feito dentro de duas semanas, seguido de exercícios aeróbicos e de resistência leves e só depois aumentar o treino de resistência e introduzir a corrida. Para além disso, os indivíduos podem continuar a aumentar os exercícios de força desde que sob supervisão. (64)

De facto, não existe nenhum bom marcador para quantificar a recuperação da rabdomiólise, no entanto, considera-se que a normalização dos valores de CK demonstra que não existe mais lesão muscular e que os rins eliminaram todas as substâncias resultantes da quebra muscular. (21)

É, no entanto, de salientar, a possibilidade de perda da consciência na presença de traço falciforme, e sendo esta uma forma fulminante de rabdomiólise representa uma emergência médica. (21)

## **Risco de recorrência**

O risco de recorrência da RE é habitualmente baixo quando ocorre modificação dos regimes de exercício.

No entanto, aqueles que apresentam um atraso na recuperação clínica (superior a uma semana) apesar da restrição da atividade; uma elevação persistente da CK cerca de 5 vezes o limite superior normal, apesar do descanso, por pelo menos 2 semanas; uma rabdomiólise complicada por LRA que não resolve dentro de 2 semanas; um quadro sintomático depois de exercício de intensidade leve a moderada; uma história pessoal ou familiar de rabdomiólise, miopatia metabólica, espasmos musculares ou dor muscular grave recorrente que interferem com as atividades da vida diária, hipertermia maligna ou doença ou traço falciforme; uma história familiar de complicações ou morte após anestesia geral; antecedentes pessoais de golpes de calor; ou um pico de CK séria superior a 100 000 IU/L apresentam um elevado risco de recorrência. (21)

## **Prevenção**

A prevenção da RE passa pela educação acerca da problemática, direcionada quer aos indivíduos que praticam exercício físico, quer àqueles que supervisionam. Também a auto-percepção da intensidade muscular pode ser útil para guiar o nível de intensidade do exercício. (30)

No caso das miopatias metabólicas hereditárias, os indivíduos devem evitar os fatores desencadeantes, nomeadamente exercício aeróbico prolongado, exposição ao frio, jejum e stress e uso de alguns fármacos. Para além disso, uma dieta rica em hidratos de carbono e pobre em gorduras, refeições frequentes e uma ingestão extra de hidratos antes e depois do exercício parecem melhorar a intolerância ao exercício. (32)

## **Complicações**

As complicações da RE são mais frequentes em pacientes com fatores de risco predisponentes, tais como uso de drogas e fármacos (estatinas e AINE's), infecções virais síncronas, traço falciforme, história de miopatia ou história de desidratação e choque em simultâneo. (65)

### **Arritmias**

A RE pode levar a uma hipercalemiemia grave, especialmente em pacientes acidóticos ou oligúricos, o que pode resultar em arritmias graves. A hipocalcemia, como resultado da deposição de cálcio no músculo necrótico, também pode ser causa desta complicação, principalmente se associada à hipercalemiemia.(14,16,20,66)

### **Depleção de volume**

A necrose muscular e a inflamação podem levar a uma acumulação de fluído nos compartimentos musculares lesados, criando um terceiro espaço de fluído intravascular, o que predispõe à hipovolémia. (16,20)

### **Síndrome compartimental**

Nesta situação ocorre um sequestro de fluídos, que resulta em hipertensão intracompartimental, levando a isquémia muscular. O fluxo sanguíneo excessivo e o compromisso da drenagem linfática podem comprometer a perfusão arteriolar, sendo que quando a pressão é suficiente para colapsar as arteríolas, não há perfusão dos músculos e dos nervos, o que leva a esta síndrome. (17,66)

## Acidose

A libertação de grandes quantidades de proteínas pode levar a uma acumulação de hidrogénio e sulfato, resultando numa acidose com *anion gap* aumentado. A acidose láctica devido à isquemia e a acidose urémica também podem contribuir. (66)

## Coagulação intravascular disseminada

Esta resulta da ativação da cascata de coagulação pelos componentes libertados pelos músculos lesados, podendo levar a complicações hemorrágicas. (20,66)

# Lesão renal aguda

A lesão renal aguda é uma síndrome frequente que se caracteriza por qualquer um dos seguintes:

- aumento da creatinina sérica igual ou superior a 0,3 mg/dL em 48 horas;
- aumento da creatinina sérica igual ou superior a 1,5 vezes o valor de base que é conhecido ou que se estima que tenha ocorrido nos 7 dias anteriores;
- volume urinário inferior a 0,5 mL/kg/h. (11,67)

Para além disso, a LRA é dividida em vários estágios de acordo com os critérios presentes na Tabela 1.1. (11)

O trauma é, geralmente, a causa mais comum de LRA induzida por rhabdomiólise. No entanto, na ausência de história de trauma, é importante pesquisar outras causas, entre elas o exercício físico intenso. (33)

Estágio	Creatinina sérica	Débito urinário
1	1,5-1,9X o valor de base OU Aumento $\geq 0,3$ mg/dL	$< 0,5$ mL/kg/h durante 6-12h
2	2,0-2,9X o valor de base	$< 0,5$ mL/kg/h durante $\geq 12$ h
3	3,0X o valor de base OU Aumento para $\geq 4,0$ mg/dL OU Início da terapia de substituição renal OU, em $< 18$ anos, diminuição da TFG para $< 35$ ml/min por $1,73\text{m}^2$	$< 0,3$ mL/kg/h durante $\geq 24$ h OU Anúria durante $\geq 12$ h

Tabela 1.1: Estadiamento da LRA.

## Incidência e fatores de risco na RE

A LRA é uma das complicações mais graves da RE, no entanto, a RE é uma causa muito rara de LRA. (67)

Segundo *Alpers et al*, a LRA tem uma incidência de 19,1% na RE, em contraste com os 34,2% nos indivíduos com outras causas de rhabdomiólise. (63) Já *Hill et al*, nos

seus estudos sobre o exército americano, concluíram que 8% dos militares desenvolviam falência renal. (68)

Outros estudos, revelaram que 7% dos casos de RE desenvolveram LRA. (69) Por sua vez, *Sinert et al* e *Huynh et al* não detetaram qualquer caso. (3,70) Já *Luetmer et al*, num estudo mais recente, relataram que um quarto dos casos desenvolveu LRA. (71)

Não existe consenso acerca do limite de CK acima do qual existe risco significativo de insuficiência renal. Pensa-se que valores de CK mais altos correlacionam-se com o desenvolvimento de LRA. Assim, os pacientes com um pico de CK menor que 15 000-20 000 IU apresentam, geralmente, um baixo risco, no entanto, níveis de CK tão baixos quanto 5000 IU já foram associados a LRA. (24,72)

Vários casos de miopatias metabólicas, nomeadamente a deficiência de CPT2, foram reportados como causa de LRA. (33)

Muitos estudos identificaram ainda que os indivíduos com traço falciforme, mais comumente afro-americanos, apresentam um maior risco de falha renal no contexto de RE. (73,74) Este risco aumentado parece ser devido a alterações renovasculares, em combinação com a incapacidade de concentrar a urina. Os cristais de eritrócitos em foice podem causar congestão dos *vasa recta*, o que leva a isquemia e retenção no interstício medular. Como a reabsorção de água depende da osmolaridade intersticial, irá haver uma diminuição da reabsorção através dos ductos coletores. Com a incapacidade de concentrar urina, os indivíduos estão mais suscetíveis a desidratação e são incapazes de eliminar adequadamente as toxinas renais. (73)

*MacSearraigh et al* também reportaram nos seus estudos 9 maratonistas que desenvolveram LRA, sendo que 7 destes tinham tomado analgésicos antes da maratona e 4 tinham uma infeção viral naquele momento. Assim, a insuficiência renal é mais frequente em pacientes com outros fatores de risco para rabdomiólise para além do exercício intenso. (65,75)

*Spada et al* concluíram ainda que uma única sessão de HIRT em indivíduos jovens e saudáveis pode ser suficiente para causar dano renal, com vários casos compatíveis com LRA. (76)

Com o intuito de predizer o risco de LRA e de mortalidade na rabdomiólise, *McMahon et al* desenvolveram então uma escala cujos preditores são a idade, o sexo feminino, a causa, os valores iniciais de creatinina, CK, fosfato, cálcio e bicarbonato. (1)

Variable	$\beta$	Score
Age (continuous)	0.022	... <sup>a</sup>
Age, y		
>50 to $\leq$ 70	... <sup>b</sup>	1.5
>70 to $\leq$ 80	... <sup>b</sup>	2.5
>80	... <sup>b</sup>	3
Female sex	0.404	1
Initial creatinine, mg/dL		
1.4 to 2.2	0.589	1.5
>2.2	1.083	3
Initial calcium <7.5 mg/dL	0.933	2
Initial CPK >40 000 U/L	0.805	2
Origin not seizures, syncope, exercise, statins, or myositis	1.301	3
Initial phosphate, mg/dL		
4.0 to 5.4	0.565	1.5
>5.4	1.221	3
Initial bicarbonate <19 mEq/L	0.811	2

Abbreviation: CPK, creatine phosphokinase.

SI conversion factors: See Table 2.

<sup>a</sup> Age is categorical, therefore there is no value.

<sup>b</sup> Age is continuous, therefore there is no value.

Figura 1.1: Escala de risco de disfunção renal e mortalidade elaborada por *McMahon et al.*

## Patofisiologia na RE

A necrose celular muscular liberta grandes quantidades de mioglobina para a circulação, o que causa LRA. Normalmente, a mioglobina liga-se à globina plasmática e apenas uma pequena quantidade chega à urina, no entanto, quando grandes quantidades são libertadas, a capacidade de ligação da proteína plasmática é excedida. A mioglobina é então filtrada pelos glomérulos e alcança os túbulos. Esta proteína precipita em combinação com a proteína de Tamm-Horsfall nos túbulos renais, produzindo os característicos cilindros “castanho-lama” que obstruem o fluxo de urina nos túbulos. A produção de cilindros é favorecida pelo baixo pH urinário e pelo fluxo urinário lento. A LRA também é potenciada pelos efeitos tóxicos da produção de radicais livres induzidos pelo ferro das porções heme da mioglobina que danificam as células tubulares epiteliais. Para além disso, a geração de um terceiro espaço nos

músculos lesados leva à ativação dos sistemas renina-angiotensina-aldosterona e da hormona antidiurética, o que favorece a oligúria. (6,67,73)

Para além da mioglobina, o ácido úrico também é libertado pelo músculo necrótico, formando depósitos de cristais num ambiente acidótico, contribuindo adicionalmente para a obstrução tubular. (62)

No caso do traço falciforme, ocorre obstrução microvascular por eritrócitos rígidos, o que leva a necrose tecidual e enfartes renais papilares. (73)

## **Apresentação Clínica**

*Cucchiari et al* relataram um caso de um indivíduo caucasiano de 41 anos com um quadro de astenia marcada, náuseas e débito urinário baixo, com uma urina escura, após uma corrida de bicicleta de cerca de 100 quilómetros. Ao exame objetivo apresentava edemas significativos e os exames laboratoriais revelaram níveis de creatinina de 8,7 mg/dl, BUN de 107 mg/dl, CK de 1737 IU/L e níveis de mioglobina de 2832 mg/ml. Para além disso, apresentava uma elevação das enzimas hepáticas e na análise à urina tinha um pH de 5, albumina 30 mg/dl, hemoglobina 0,2 mg/dl e 75 WBCs/ $\mu$ l. Na análise do sedimento apresentava cilindros granulares pigmentados “castanho-lama” e células tubulares, o que é consistente com uma necrose tubular aguda secundária a RE. (33)

*Peng et al* descreveram o caso de um indivíduo de 21 anos com uma história de 2 dias de dor e sensibilidade nos membros inferiores e um dia de hematúria, após dois dias consecutivos de idas ao ginásio para a realização de exercícios com os membros inferiores. Apresentava-se com uma CK de 140 500 IU/L, mioglobina de 8632  $\mu$ g/L, BUN de 7,38 mmol/L e creatinina de 94  $\mu$ mol/L, para além de elevação das enzimas hepáticas. (4)

*Sunder et al* reportaram um caso de um homem de 35 anos, que recorreu ao serviço de urgência três dias após exercício intenso com sintomas de fraqueza generalizada, hematúria e diminuição do débito urinário. Apresentava uma urina escura acastanhada. Na gasometria apresentava acidose metabólica e os exames revelaram uma CK de 2937,7 IU/L, ácido úrico de 9 mg/dL, BUN de 148 mg/dL, creatinina de 12,2 mg/dL. (67)

Já *Tseng et al* relataram o caso de um rapaz de 9 anos com dispneia, palpitações e débito urinário diminuído um dia após uma corrida de 30 metros. Nos exames laboratoriais apresentava acidose metabólica, uma CK de 5100 IU/L, creatinina de 2,3 mg/dL e BUN de 33 mg/dL. (77,78)

*Brogan et al* relataram o caso de uma jovem de 33 anos, que se apresentou com dor na coxa, diminuição do débito urinário, náuseas e vômitos dois dias após uma aula de *Spinning*. A CK apresentava-se superior a 80 000 IU/L, a creatinina era de 6,8 mg/dL e tinha ainda elevação das enzimas hepáticas. (7)

*Janga et al* descreveram o caso de um afro-americano de 26 anos com história de traço falciforme que se apresentou no hospital com um quadro de dor abdominal, em cólica, constante e localizada na região epigástrica, associada a náuseas e vômitos, após ter dançado durante mais de duas horas, o que correspondeu a um esforço físico superior ao habitual. As análises revelaram BUN de 41 mg/dL e creatinina de 2,8 mg/dL que posteriormente subiu para 4,2 mg/dL. As enzimas hepáticas também estavam elevadas e a análise da urina apresentava-se com hematúria microscópica e cilindros de eritrócitos, o que sugeria uma necrose tubular aguda não oligúrica. A biópsia renal revelou depósitos de mioglobina e a CK obtida no décimo dia era de 334 U/L. (73)

*Koppes et al* reportaram também quatro casos de RE com LRA em indivíduos com traço falciforme. Estes apresentaram-se com dor e espasmos musculares após exercício físico, urina vermelho-acastanhada com cilindros pigmentados e granulares e valores de CK que variavam entre os 300 e os 190 000 IU/L. Todos apresentaram um aumento máximo da creatinina por dia superior a 2,5 mg/100 mL. Um dos pacientes desenvolveu LRA não oligúrica, com os restantes a apresentarem débitos urinários entre os 0 e os 400 mL/dia. (74)

Também *Oh et al* descreveram seis casos de LRA no contexto de RE, com o caso mais complicado a apresentar uma creatinina de 4.8 mg/dL e um pico de CK de 8268 U/L. Os restantes não apresentaram qualquer aumento da creatinina superior a 1,67 mg/dL e quatro deles apresentavam valores de CK inferiores a 30 000 IU/L. (5)

*Clarkson et al* concluíram que os níveis elevados de mioglobina e CK não se correlacionam necessariamente com a ocorrência de LRA. Num estudo em maratonistas, houve quatro casos de LRA com CK de 39 000, 29 800, 24 120 e 2220 IU/L, no período durante o qual os atletas estavam em oligúria, o que sugere que esta condição pode ocorrer na ausência de níveis profundamente elevados. (79) *Clarkson et al* também defendem que níveis elevados de CK não predispõe necessariamente a LRA, dado que outros fatores como doença subjacente, desidratação, temperaturas elevadas ou predisposição genética podem ser necessários. (8) No entanto, *Safari et al* mostraram a existência de uma correlação significativa entre os níveis de CK sérica e a ocorrência de LRA, embora esta seja mais proeminente em casos traumáticos. (80)

Já *Premru et al* estudaram o uso da mioglobina como marcador e preditor na LRA mioglobinúrica, tendo concluído que existe uma correlação significativa entre os seus níveis no sangue e a incidência aumentada de LRA mioglobinúrica. (81)

Importa salientar que a LRA normalmente leva a valores elevados de BUN e creatinina, mas os pacientes com RE apresentam um aumento desproporcional na creatinina, o que resulta numa razão BUN/creatinina diminuída. (6)

## **Tratamento**

As medidas terapêuticas utilizadas nos casos relatados variaram desde hidratação intravenosa, terapia alcalizante e diuréticos até hemodiálise. (7,33,82)

A hemodiálise está indicada em pacientes com hipercalemia persistente, sobrecarga de fluidos, insuficiência cardíaca congestiva aguda, edema pulmonar e acidose metabólica persistente, sendo preferida à diálise peritoneal por eliminar os solutos mais rapidamente. (6)

Apesar da terapêutica de substituição renal contínua e da hemodiálise melhorarem os níveis de creatinina, BUN e potássio e reduzirem a duração da fase oligúrica e o tempo de hospitalização, não foram encontradas diferenças a nível de mortalidade quando comparadas com a terapia convencional da rabdomiólise. (73)

O tratamento das miopatias mitocondriais é baseado em medidas de suporte. Devem evitar-se fármacos e drogas com toxicidade mitocondrial, como as estatinas, ácido salicílico, aminoglicosídeos, acetaminofeno, ácido valproico, amiodarona e beta-bloqueantes. A fim de melhorar a função mitocondrial, pode ministrarse co-fator da cadeia respiratória, antioxidante, creatina e carnitina. A evicção de exercício intenso, bem como a implementação de um programa de treino adequado podem ter efeitos benéficos a nível da prevenção da lesão muscular recorrente e da melhoria da eficácia da geração de ATP mitocondrial. (77)

## Conclusões e perspectivas futuras

A rabdomiólise, definida como uma condição patológica em que ocorre lesão e necrose das células musculares esqueléticas, com liberação do conteúdo intracelular para a circulação sanguínea, pode ter inúmeras causas, desde as de etiologia traumática, as mais comuns, até às decorrentes de anomalias enzimáticas, mais raras. (16)

A acumulação de cálcio intracelular, a ativação de proteases e lípases, a produção de radicais livres e a infiltração por células inflamatórias são alguns dos processos responsáveis pela necrose muscular. (14)

Relativamente à RE, a sua incidência tem vindo a aumentar na população saudável, embora seja difícil de avaliar, dado que não apresenta critérios laboratoriais e/ou clínicos universalmente aceites para o diagnóstico. (21)

No entanto, na prática, define-se a RE pela combinação de sintomas musculares (mialgias, fraqueza e edema) e um aumento substancial da CK sérica (>5000 IU/L) associados à realização de exercício. (10) A presença de mioglobina na urina também pode sugerir dano muscular, no entanto, nem todos os pacientes apresentam mioglobinúria, razão pela qual não é um exame indispensável para o diagnóstico. (55) O diagnóstico é, portanto, clínico, sustentado pelos exames laboratoriais, embora em casos duvidosos, em que não se consegue fazer o diagnóstico definitivo, alguns exames de imagem possam mostrar-se úteis, tais como a cintigrafia óssea, a RM, a TC e a ecografia. (20)

Importa reter que vários distúrbios hereditários do metabolismo muscular aumentam o risco de RE, sendo a deficiência de CPT2, a doença de McArdle e a deficiência de AMPD as mais comuns. (29) Para além disso, as temperaturas elevadas, a desidratação, o jejum, a hipocalcemia, a hipovolémia, a existência de co-morbilidades, o uso de drogas, o traço falciforme, a ingestão de alcaçuz, baixos níveis de atividade física e a introdução precoce de exercícios repetitivos excêntricos (como agachamentos, flexões e abdominais) aumentam a suscetibilidade a rabdomiólise. Já a variabilidade de apresentação da doença pode ser explicada por vários fatores externos e internos, tais como a capacidade aeróbica e anaeróbica, os padrões passados de atividade física, a percentagem de gordura corporal, o índice de massa muscular, o tipo de composição de fibras musculares, a etnia, o estado nutricional, a idade e o género (4,29)

O tratamento da RE baseia-se em fluidoterapia, quer seja através da ingestão oral no domicílio, quer seja com cristaloides ou solução salina por via intravenosa no

internamento. (56,60,61) Como adjuvante, pode ainda ser utilizado o bicarbonato de sódio, enquanto que o tratamento com manitol é controverso. (61,62)

A RE geralmente evolui de forma benigna, sem complicações, com os pacientes a fazerem o retorno às atividades físicas entre duas semanas a um mês após o diagnóstico. (21,63,64) No entanto, aqueles que apresentam um atraso na recuperação clínica (superior a uma semana) apesar da restrição da atividade; uma elevação persistente da CK cerca de 5 vezes o limite superior normal, apesar do descanso, por pelo menos 2 semanas; uma rhabdomiólise complicada por LRA que não resolve dentro de 2 semanas; um quadro sintomático depois de exercício de intensidade leve a moderada; uma história pessoal ou familiar de rhabdomiólise, miopatia metabólica, espasmos musculares ou dor muscular grave recorrente que interferem com as atividades da vida diária, hipertermia maligna ou doença ou traço falciforme; uma história familiar de complicações ou morte após anestesia geral; antecedentes pessoais de golpes de calor; ou um pico de CK séria superior a 100 000 IU/L apresentam um elevado risco de recorrência. (21)

Quanto às complicações, destacam-se as arritmias, a depleção de volume, a síndrome compartimental, a CID, a acidose e a LRA, sendo estas mais comuns em pacientes com fatores de risco predisponentes, tais como uso de drogas e fármacos (estatinas e AINE's), infecções virais síncronas, traço falciforme, história de miopatia ou história de desidratação e choque em simultâneo. (65)

A LRA, definida por um aumento da creatinina sérica igual ou superior a 0,3 mg/dL em 48 horas ou um aumento da creatinina sérica igual ou superior a 1,5 vezes o valor de base que é conhecido ou que se estima que tenha ocorrido nos 7 dias anteriores ou um volume urinário inferior a 0,5 mL/kg/h, é uma das complicações mais graves da RE, embora a RE seja uma causa muito rara de LRA. (11,67)

Da análise da apresentação clínica dos vários casos relatados, conclui-se que a LRA associada à RE se apresenta geralmente com um quadro de dor muscular e urina que varia na descrição entre escura, vermelha e acastanhada, após a realização de exercícios intensos. Para além disso, alguns indivíduos apresentavam náuseas e vômitos e débito urinário diminuído. Quanto aos exames laboratoriais, o valor de CK, embora elevado, variou entre os 300 e os 190 000 IU/L, o que sugere que a LRA não ocorre apenas quando a CK está excessivamente elevada. Também os estudos analisados não mostraram consenso acerca da existência ou não de uma correlação significativa entre o valor de CK e a ocorrência de LRA. Quanto ao exame sumário da urina, em vários pacientes, este revelou cilindros “castanho-lama” ou eritrocitários, o que sugere que a LRA, nestes casos, teve como ponto de partida uma necrose tubular aguda. Já os valores de creatinina estavam aumentados, com uma variação entre os 2,3

e os 12,2 mg/dL e o mesmo acontecendo com a BUN, que se encontrava entre os 33 e os 148 mg/dL. As enzimas hepáticas também se apresentam normalmente elevadas. É ainda de salientar a possibilidade da LRA poder ser quer oligúrica, quer não oligúrica.

Quanto à terapêutica de substituição renal contínua e à hemodiálise, apesar destas melhorarem os níveis de creatinina, BUN e potássio e reduzirem a duração da fase oligúrica e o tempo de hospitalização, não foram encontradas diferenças a nível de mortalidade quando comparadas com a terapia convencional da rabiomiólise, razão pela qual geralmente o tratamento é baseado em hidratação intravenosa, terapia alcalizante e diuréticos. (7,33,73,82)

Quanto às perspetivas de futuro, pensa-se que o novo marcador NGAL, aparentemente relacionado com a lesão tubular ou stress, poderá indicar a presença de lesão subclínica na RE, quando os marcadores tradicionais de função renal muitas vezes ainda permanecem dentro dos limites normais. Depois da LRA, as células tubulares iniciam uma sequência complexa de eventos. Como parte disso, o NGAL é rapidamente sobre-regulado e as suas concentrações aumentam de forma marcada na urina e no plasma. Assim, o NGAL pode ser considerado um marcador mais inicial e sensível para LRA. Este, no entanto, pode ser influenciado por doença renal pré-existente e infeções, portanto os melhores resultados foram demonstrados em jovens sem co-morbilidades. (30,83)

## Bibliografia

1. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or mortality in rhabdomyolysis. *JAMA Internal Medicine*. 2013;173(19):1821–8.
2. Kahanov L, Eberman LE, Wasik M, Alvey T. Exertional rhabdomyolysis in a collegiate American football player after preventive cold-water immersion: A case report. *Journal of Athletic Training*. 2012;47(2):228–32.
3. Huynh A, Leong K, Jones N, Crump N, Russell D, Anderson M, et al. Outcomes of exertional rhabdomyolysis following high-intensity resistance training. *Internal Medicine Journal*. 2016;46(5):602–8.
4. Peng F, Lin X, Sun LZ, Zhou W, Chen Y, Li P, et al. Exertional rhabdomyolysis in a 21-year-old healthy man resulting from lower extremity training: A case report. *Medicine (United States)*. 2019;98(28):28–30.
5. Oh RC, Arter JL, Tiglao SM, Larson SL. Exertional Rhabdomyolysis: A Case Series of 30 Hospitalized Patients. *Military Medicine*. 2015;180(2):201–7.
6. Patel DR, Gyamfi R, Torres A. Exertional rhabdomyolysis and acute kidney injury. *Physician and Sportsmedicine*. 2009;37(1):71–9.
7. Brogan M, Ledesma R, Coffino A, Chander P. Freebie Rhabdomyolysis: A Public Health Concern. *Spin Class-Induced Rhabdomyolysis*. *American Journal of Medicine*. 2017;130(4):484–7.
8. Clarkson PM, Eichner ER. Exertional rhabdomyolysis: Does elevated blood creatine kinase foretell renal failure? *Current Sports Medicine Reports*. 2006;5(2):57–60.
9. Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner Journal*. 2015;15(1):58–69.
10. Fernandes PM, Davenport RJ. How to do it: Investigate exertional rhabdomyolysis (or not). *Practical Neurology*. 2019;19(1):43–8.
11. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1–138.
12. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2006;38(4):623–7.

13. Lcr L, Lc B. Rbdomiólise Induzida Pelo Exercício De Força: Revisão E Análise Dos Principais Relatos Dos Últimos 25 Anos. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*. 2018;26(1):189–99.
14. Guimarães Rosa N, Silva G, Teixeira A, Rodrigues F, Araújo JA. Rbdomiólise. *Acta Medica Portuguesa*. 2005;18(4):271–82.
15. Stahl K, Rastelli E, Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *Journal of Neurology* [Internet]. 2019;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09185-4>
16. Frederico D, Oliveira L de. Trabalho Final de Mestrado Rbdomiólise : revisão bibliográfica com base num caso clinico de etiologia rara. 2016. 2016;1–40.
17. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. *European Journal of Internal Medicine*. 2007;18(2):90–100.
18. Visweswaran P, Guntupalli J. Priya Visweswaran, MD, and Jayarama Guntupalli, MD. *Crit Care Clin*. 1999;15(2):415–28.
19. Knochel JP. Mechanisms of rhabdomyolysis. Vol. 5, *Current Opinion in Rheumatology*. 1993. p. 725–31.
20. Keltz E, Khan FY, Mann G. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*. 2013;3(4):303–12.
21. Szczepanik ME, Heled Y, Capacchione J, Campbell W, Deuster P, O'Connor FG. Exertional rhabdomyolysis: Identification and evaluation of the athlete at risk for recurrence. *Current Sports Medicine Reports*. 2014;13(2):113–9.
22. Kim J, Lee J, Kim S, Ryu HY, Cha KS, Sung DJ. Exercise-induced rhabdomyolysis mechanisms and prevention: A literature review. *Journal of Sport and Health Science* [Internet]. 2016;5(3):324–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jshs.2015.01.012>
23. McVane BA, Andreae MC, Fernando DB, Strayer RJ. Exertional Rhabdomyolysis in a Long-Distance Migrant. *Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2019;56(5):551–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.01.034>
24. Jeong Y, Kweon HJ, Oh EJ, Ahn AL, Choi JK, Cho DY. Exertional rhabdomyolysis after spinning. *Korean Journal of Family Medicine*. 2016;37(6):356–8.
25. Cutler TS, Defilippis EM, Unterbrink ME, Evans AT. Increasing incidence and unique clinical characteristics of spinning-induced rhabdomyolysis. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2016;26(5):429–31.
26. Lozowska D, Liewluck T, Quan D, Ringel SP. Exertional rhabdomyolysis associated with high intensity exercise. *Muscle and Nerve*. 2015;52(6):1134–5.

27. Atias-Varon D, Sherman H, Yanovich R, Heled Y. Rhabdomyolysis After Crawling Military Training. *Military Medicine*. 2017;182(7):e1948–52.
28. Cairns RS, Hew-Butler T. Proof of concept: hypovolemic hyponatremia may precede and augment creatine kinase elevations during an ultramarathon. *European Journal of Applied Physiology*. 2016;116(3):647–55.
29. Landau ME, Kenney K, Deuster P, Campbell W. Exertional rhabdomyolysis: A clinical review with a focus on genetic influences. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2012;13(3):122–36.
30. Apeland T, Danielsen T, Staal EM, Åsberg A, Thorsen IS, Dalsrud TO, et al. Risk factors for exertional rhabdomyolysis with renal stress. *BMJ Open Sport and Exercise Medicine*. 2017;3(1):1–8.
31. Sambuughin N, Mungunsukh O, Ren M, Capacchione JF, Horkayne-Szakaly I, Chuang K, et al. Pathogenic and rare deleterious variants in multiple genes suggest oligogenic inheritance in recurrent exertional rhabdomyolysis. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* [Internet]. 2018 Sep 22;16(12):76–81. Available from: <https://doi.org/10.1080/00913847.2019.1669410>
32. Alečković-Halilović M, Mešić E, Sinanović O, Zukić S, Mustedanagić J. Carnitine palmitoyl transferase deficiency-unrecognized cause of recurrent acute kidney injury. *Renal Failure*. 2013;35(5):732–4.
33. Cucchiari D, Colombo I, Amato O, Podestà MA, Reggiani F, Valentino R, et al. Exertional rhabdomyolysis leading to acute kidney injury: when genetic defects are diagnosed in adult life. *CEN Case Reports* [Internet]. 2018;7(1):62–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13730-017-0292-z>
34. Angelini C, Pennisi E, Missaglia S, Tavian D. Metabolic lipid muscle disorders: biomarkers and treatment. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* [Internet]. 2019 Jan 22;12(6):175628641984335. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756286419843359>
35. D'amico A, Bertini E. Metabolic neuropathies and myopathies. *Handbook of Clinical Neurology*. 2013;113:1437–55.
36. Cheng J, Morisaki H, Sugimoto N, Dohi A, Shintani T, Kimura E, et al. Effect of isolated AMP deaminase deficiency on skeletal muscle function. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* [Internet]. 2014;1(1):51–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgmr.2013.12.004>
37. Rosenberg H, Sambuughin N, Riazi S, Dirksen R. Malignant Hyperthermia Susceptibility [Internet]. *GeneReviews®*. 1993. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301325>

38. Longo T, Shaines M. Case Report: Exertional rhabdomyolysis in a spin class participant with sickle cell trait. *F1000Research*. 2018;7:1742.
39. Thompson AA. Sickle cell trait testing and athletic participation: a solution in search of a problem? *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2013;2013:632–7.
40. D'Ottavio S, Briotti G, Rosazza C, Partipilo F, Silvestri A, Calabrese C, et al. Effects of Two Modalities of Whole-body Electrostimulation Programs and Resistance Circuit Training on Strength and Power. *International Journal of Sports Medicine*. 2019;40(13):831–41.
41. Stöllberger C, Finsterer J. Side effects of whole-body electro-myo-stimulation. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2019;169(7–8):173–80.
42. Filipovic A, Grau M, Kleinöder H, Zimmer P, Hollmann W, Bloch W. Effects of a whole-body electrostimulation program on strength, sprinting, jumping, and kicking capacity in elite soccer players. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2016;15(4):639–48.
43. Guarascio P, Lusi EA, Soccorsi F. Electronic muscular stimulators: A novel unsuspected cause of rhabdomyolysis. *British Journal of Sports Medicine*. 2004;38(4):505.
44. Kästner A, Braun M, Meyer T. Two cases of rhabdomyolysis after training with electromyostimulation by 2 young male professional soccer players. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2015;25(6):e71–3.
45. Guillén Astete CA, Zegarra Mondragón S, Medina Quiñones C. Rabdomiólisis secundaria a la realización de actividad física y electroestimulación simultánea: reporte de un caso. *Reumatología Clínica [Internet]*. 2015 Jul;11(4):262–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X15000030>
46. Finsterer J, Stöllberger C. Severe rhabdomyolysis after MIHA-bodytec® electrostimulation with previous mild hyper-CK-emia and noncompaction. *International Journal of Cardiology [Internet]*. 2015;180:100–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.11.148>
47. Hong JY, Oh JH, Shin J. Rhabdomyolysis caused by knee push-ups with whole body electromyostimulation. *British Journal of Hospital Medicine [Internet]*. 2016 Sep 2;77(9):542–3. Available from: <http://www.magonlinelibrary.com/doi/10.12968/hmed.2016.77.9.542>
48. Kemmler W, Teschler M, Bebenek M, von Stengel S. Hohe Kreatinkinase-Werte nach exzessiver Ganzkörper-Elektromyostimulation: gesundheitliche Relevanz und Entwicklung im Trainingsverlauf. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2015;165(21–22):427–35.

49. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-Associated Myopathy. *Journal of the American Medical Association*. 2003;289(13):1681–90.
50. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, Zimet RJ, Staggers J, Guyton JR. Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 1997;46(10):1206–10.
51. Thompson PD, Gadaleta PA, Yurgalevitch S, Cullinane E, Herbert PN. Effects of exercise and lovastatin on serum creatine kinase activity. *Metabolism*. 1991;40(12):1333–6.
52. Saka T. Exertional rhabdomyolysis of the bilateral adductor magnus. *Journal of Sports Science and Medicine*. 2007;6(4):568–71.
53. Rider BC, Ph D, Coughlin AM, Ph D, Carlson C, Ph D, et al. Exertional (exercise-induced) rhabdomyolysis. 2019;(June):16–20.
54. Lippi G, Schena F, Ceriotti F. Diagnostic biomarkers of muscle injury and exertional rhabdomyolysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2019;57(2):175–82.
55. Furman J. When exercise causes exertional rhabdomyolysis. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2015;28(4):38–43.
56. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. An evidence-based narrative review of the emergency department evaluation and management of rhabdomyolysis. *American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2019;37(3):518–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.12.061>
57. Honda S, Kawasaki T, Kamitani T, Kiyota K. Rhabdomyolysis after high intensity resistance training. *Internal Medicine*. 2017;56(10):1175–8.
58. Morris RW, Jennings MC. Exertional rhabdomyolysis. *Applied Radiology*. 2019;48(4):36–7.
59. Barloon T, Zachar CK, Karen L. RHABDOMYOLYSIS: TOMOGRAPHY COMPUTED FINDINGS. 1988;(September 1987):193–5.
60. Manspeaker S, Henderson K, Riddle D. Treatment of exertional rhabdomyolysis in athletes: a systematic review. Vol. 14, *JBI database of systematic reviews and implementation reports*. 2016. 117–147.
61. Cervellin G, Comelli I, Benatti M, Sanchis-Gomar F, Bassi A, Lippi G. Non-traumatic rhabdomyolysis: Background, laboratory features, and acute clinical management. *Clinical Biochemistry* [Internet]. 2017;50(12):656–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.02.016>
62. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: A systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Critical Care* [Internet]. 2016;20(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1314-5>

63. Alpers JP, Jones LK. Natural history of exertional rhabdomyolysis: A population-based analysis. *Muscle and Nerve*. 2010;42(4):487–91.
64. Bäcker HC, Busko M, Krause FG, Exadaktylos AK, Klukowska-Roetzler J, Deml MC. Exertional rhabdomyolysis and causes of elevation of creatine kinase. *Physician and Sportsmedicine* [Internet]. 2019;0(0):1. Available from: <https://doi.org/10.1080/00913847.2019.1669410>
65. George M, Delgaudio A, Salhanick SD. Exertional rhabdomyolysis-when should we start worrying?: Case reports and literature review. *Pediatric Emergency Care*. 2010;26(11):864–6.
66. Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJA, de Visser M. Rhabdomyolysis: Review of the literature. *Neuromuscular Disorders*. 2014;24(8):651–9.
67. Sunder A, Mohanty B, Singh A, Yadav P. Rhabdomyolysis - Exercise induced nightmare. *Journal of Family Medicine and Primary Care* [Internet]. 2019;8(1):305. Available from: <http://www.jfmprc.com/article.asp?issn=2249-4863;year=2017;volume=6;issue=1;spage=169;epage=170;aulast=Faizi>
68. Hill OT, Wahi MM, Carter R, Kay AB, McKinnon CJ, Wallace RF. Rhabdomyolysis in the US Active Duty Army, 2004-2006. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2012;44(3):442–9.
69. Aalborg C, Rød-Larsen C, Leiro I, Aasebø W. An increase in the number of admitted patients with exercise-induced rhabdomyolysis. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*. 2016;136(18):1532–6.
70. Sinert R, Kohl L, Rainone T, Scalea T. Exercise-Induced Rhabdomyolysis. *Annals of Emergency Medicine* [Internet]. 1994 Jun;23(6):1301–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196064494703566>
71. Luetmer MT, Boettcher BJ, Franco JM, Reisner JH, Chevillie AL, Finnoff JT. Exertional Rhabdomyolysis: A Retrospective Population-based Study. *Medicine and science in sports and exercise*. 2019.
72. Jordan KS, Mannle SE. A Case of Exertional Rhabdomyolysis: When Exertion Exceeds Capacity. *Advanced Emergency Nursing Journal*. 2017;39(2):106–13.
73. Janga KC, Greenberg S, Oo P, Sharma K, Ahmed U. Nontraumatic Exertional Rhabdomyolysis Leading to Acute Kidney Injury in a Sickle Trait Positive Individual on Renal Biopsy. *Case Reports in Nephrology*. 2018;2018:1–5.
74. Koppes GM, Daly JJ, Coltman CA, Butkus DE. Exertion-Induced rhabdomyolysis with acute renal failure and disseminated intravascular coagulation in sickle cell trait. *The American Journal of Medicine*. 1977;63(2):313–7.

75. Seedat YK, Aboo N, Naicker S, Parsoo I. Acute renal failure in the “comrades Marathon” runners. *Renal Failure*. 1989;11(4):209–12.
76. Spada TC, Silva JMRD, Francisco LS, Marçal LJ, Antonangelo L, Zanetta DMT, et al. High intensity resistance training causes muscle damage and increases biomarkers of acute kidney injury in healthy individuals. *PLoS ONE*. 2018;13(11):1–13.
77. Tseng MH, Hsia SH, Chi CS, Lin JL, Lin JJ, Lin SH. Exertional rhabdomyolysis, profound lactic acidosis, and acute kidney injury in a young boy: Answers. *Pediatric Nephrology*. 2016;31(10):1607–10.
78. Tseng MH, Hsia SH, Chi CS, Lin JL, Lin JJ, Lin SH. Exertional rhabdomyolysis, profound lactic acidosis, and acute kidney injury in a young boy: Questions. *Pediatric Nephrology*. 2016;31(10):1605–6.
79. Clarkson PM. Exertional rhabdomyolysis and acute renal failure in marathon runners. *Sports Medicine*. 2007;37(4–5):361–3.
80. Safari S, Youseffard M, Hashemi B, Baratloo A, Forouzanfar MM, Rahmati F, et al. The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2016;20(2):153–61.
81. Premru V, Kovač J, Ponikvar R. Use of myoglobin as a marker and predictor in myoglobinuric acute kidney injury. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2013;17(4):391–5.
82. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009 Jul 2;361(1):62–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2018.07.007>
83. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Salvagno GL, Aloe R, Schena F, Guidi GC. Variation of serum and urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) after Strenuous physical exercise. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2012;50(9):1585–9.