

Rabdomiólise em militares: uma missão de reconhecimento para prevenção.

Military rhabdomyolysis: a reconnaissance mission for prevention.

ANDRÉIA CARNEIRO DA SILVA - andreiacarneiromb@gmail.com

Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro; Departamento de Química, Diretoria de Sistemas de Armas da Marinha, Marinha do Brasil.

THIAGO TEIXEIRA GUIMARÃES - thiagotguimaraes@yahoo.com.br

Grupo de Pesquisa Excesso de Exercício – GPEx.

JANAÍNA MACEDO DA SILVA - janainamace@hotmail.com

Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.

DIEGO VIANA GOMES - diegoefd@gmail.com

Escola de Educação Física, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

CLARISSA FEROLLA MENDONÇA - clarissaferolla@gmail.com

Department of Neurodegenerative Science, Van Andel Institute.

JOÃO BOSCO PESQUERO - jbpesquero@gmail.com

Departamento de Biofísica, Universidade Federal de São Paulo.

GIUSEPPE PALMISANO - palmisano@gp@gmail.com

Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo.

JOSINO COSTA MOREIRA – josinocmoreira@gmail.com

Centro de Ecologia Humana e Saúde do Trabalhador, Fundação Oswaldo Cruz.

MARCOS DIAS PEREIRA – marcosdpufrij@gmail.com

Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

RESUMO:

O treinamento físico regular faz parte do cotidiano militar, com intuito de aprimorar competências físicas essenciais para tarefas de combate. No entanto, quando executado de forma extenuante ou desenvolvido em condições climáticas adversas pode ocasionar o desenvolvimento da rbdomiólise por esforço físico. A rbdomiólise por esforço físico é definida como uma síndrome decorrente da necrose das células musculares, com sintomas variáveis, como dor muscular, fraqueza e aumento plasmático de enzimas musculares. A severidade da rbdomiólise por esforço físico varia individualmente, porém, pode se tornar clinicamente relevante, contribuindo para a hospitalização, insuficiência renal aguda, incapacidade permanente ou óbito. Sendo assim, o objetivo desta revisão narrativa é apresentar possíveis causas e fatores de risco para rbdomiólise, discutir sua fisiopatologia, seus possíveis diagnósticos e suas principais complicações, enfatizando o contexto militar.

PALAVRAS-CHAVE Rbdomiólise por esforço físico, saúde militar, creatina quinase plasmática, treinamento militar, insuficiência renal.

ABSTRACT:

Military physical training is part of the daily life of military personnel, important for maintenance or improve of physical performance. However, strenuous exercise or climatic conditions adversity can cause rhabdomyolysis by physical exertion. Rhabdomyolysis by physical exertion is a syndrome due to muscle cell necrosis, with symptoms such as muscle pain, weakness, and increased plasma enyme levels. Rhabdomyolysis severity due to physical exertion varies individually, but may become relevant clinical, contributing to hospitalization, acute renal failure, permanent disability or death. Thus, the objective of this narrative review is possible to present causes and risk factors for rhabdomyolysis, discuss its pathophysiology, its possible diagnoses and its main complications, emphasizing the military context.

KEYWORDS: Rhabdomyolysis by physical exertion, military health, plasma creatine kinase, military training, renal failure.

Introdução

O esforço físico intenso pode aperfeiçoar o desempenho e a saúde (Gibala & Mcgee, 2008; (Gohil & Brooks, 2012; Müller et al., 2020). Entretanto, o estresse acumulado impacta diferentes sistemas orgânicos (Nielsen et al., 2020). Desordens de origem metabólica, imunológica, neurológica, endócrina, cardiovascular, musculoesquelética e renal podem acometer atletas amadores, profissionais ou de recreação, inclusive militares (Cadegiani & Kater, 2019; Guimarães et al., 2017; Meeusen et al., 2013).

O treinamento físico militar regular é crucial para a manutenção da higidez física e faz parte do cotidiano da tropa, no entanto, quando executado de forma extenuante ou quando os fatores de riscos são negligenciados pode provocar transtornos como a rabdomiólise por esforço físico. A rabdomiólise por esforço físico é definida como uma síndrome clínico-laboratorial induzida durante a atividade física excessiva ou desacostumada e ocorre quando as fibras musculares esqueléticas são lesionadas, com liberação de conteúdo intracelular para a corrente sanguínea, como por exemplo, creatina quinase (CK), lactato desidrogenase (LDH), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e mioglobina (Deuster et al., 2020; Keltz et al., 2013).

Os principais sintomas clínicos da rabdomiólise por esforço físico incluem fraqueza e dor muscular (mialgia), além do edema (Kim et al., 2016; Rawson et al., 2017; Rosa et al., 2004). A

gravidade da rabdomiólise por esforço físico varia desde elevações assintomáticas da CK, até complicações mais severas como a síndrome compartimental, coagulação vascular disseminada e lesão renal aguda, essa em função da mioglobinúria (Clarkson et al., 2006; Petejova & Martinek, 2014).

A prática de atividades físicas em condições climáticas adversas, como altas ou baixas temperaturas, e inadequada reposição hidroeletrólítica, sobretudo em sessões prolongadas, condições frequentes no treinamento militar, favorece a rabdomiólise por esforço físico (Kim et al., 2016; Sayers et al., 1999). Apesar do prognóstico favorável quando tratada precocemente, é de extrema importância a percepção dos sinais e sintomas para a intervenção médica rápida e eficaz (U.S. Department of Health & Human Services, 2019). O tratamento agudo objetiva prevenir futuras complicações e estabilizar o quadro clínico do paciente. No entanto, o retorno às atividades após um evento de rabdomiólise continua sendo um desafio, sobretudo na carreira militar (Atias-Varon et al., 2017).

Há relatos seculares sobre a rabdomiólise, encontrados na Bíblia e em descrições alemãs de 1881. Sugere-se que a expressão tenha sido cunhada pela primeira vez em 1956 (Bowden et al., 1956), e que seu primeiro relato moderno tenha ocorrido em 1941, durante a Segunda Guerra Mundial (Rizzi et al., 1991). Tradicionalmente, a enzima CK é utilizada como o principal biomarcador de diagnóstico para rabdomiólise. Entretanto, existem diversos relatos de que níveis

críticos de CK não são acompanhados de sinais ou sintomas clínicos desse distúrbio, enquanto há pessoas com níveis baixos dessa enzima com manifestação clínica de rabdomiólise (Clarkson et al., 2005; Hubal et al., 2010). Além disso, estima-se que até um terço dos casos de rabdomiólise por esforço físico evoluam para o comprometimento agudo da função renal (Giannoglou et al., 2007; Hoffman & Weiss, 2016).

A incidência de rabdomiólise por esforço físico é de aproximadamente 30 para cada 100.000 pacientes por ano (Tietze & Borchers, 2014). A corrida é a modalidade esportiva que se destaca em relação ao número de investigações sobre o assunto (Rojas-Valverde et al., 2020), mas a literatura atenta para o desenvolvimento de rabdomiólise em agricultores (García-Trabanino et al., 2015; Paula Santos et al., 2015) e militares (Atias-Varon et al., 2017; Cadegiani & Kater, 2019), especialmente quando expostos ao estresse térmico durante suas atividades laborais, caracterizadas pela alta demanda de esforço físico, inerentes ao serviço.

No contexto militar, dados do Sistema de Vigilância Médica do Departamento de Defesa dos Estados Unidos revelaram uma incidência de rabdomiólise por esforço físico na ordem de 27,8 para cada 100.000 militares/ano em 2011 (“Update: Exertional Rhabdomyolysis, Active Component, U.S. Armed Forces, 2011.,” 2012) . No Exército Americano, as taxas reportadas variaram de 52 a 86 por 10.000 soldados/ano, sendo os mais acometidos aqueles com histórico de lesão por calor, mais jovens e com menor tempo de serviço, afrodescendentes, e com menor

grau de escolaridade (Hill et al., 2012). Dados mais recentes indicam uma taxa de 42,2 por 100.000 militares/ano em 2018, e 38,9 por 100.000 militares/anos em 2019, destacando-se o subgrupo de Fuzileiros Navais dos EUA com incidência de 91,9 por 100.000 militares/ano (Armed Forces Health Surveillance Branch, 2020).

A severidade da rabdomiólise por esforço físico pode variar individualmente, pessoas com a capacidade física semelhante e submetidas ao mesmo exercício podem apresentar resposta diferente quanto à rabdomiólise induzida por esforço, ou seja, um indivíduo pode apresentar quadro clinicamente relevante, contribuindo para a hospitalização, insuficiência renal aguda e óbito, enquanto o outro não apresenta quadro clínico. Essas variações interindividuais foram atribuídas a fatores genéticos e variantes polimórficas (Scalco et al., 2016). Trata-se de um problema de saúde ocupacional, de acordo com o Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional dos EUA, uma condição médica grave que pode se tornar fatal ou resultar em incapacidade permanente (U.S. Department of Health & Human Services, 2019) Sendo assim, o objetivo desta revisão narrativa é apresentar possíveis causas e fatores de risco para rabdomiólise, discutir sua fisiopatologia, os possíveis diagnósticos e suas principais complicações, enfatizando o contexto militar.

Causas e fatores de risco para rabdomiólise

Há uma grande variedade de circunstâncias para a rabdomiólise, todas levando à isquemia muscular e destruição celular. Drogas ilícitas, medicamentos (prescritos ou não), álcool, toxinas, infecções, trauma, esforço físico, miopatias, síndrome maligna dos neurolépticos e convulsões são suas principais causas em populações adultas (Hur et al., 2014; Melli et al., 2005).

Substâncias comumente relacionadas com a rabdomiólise incluem o álcool, heroína, metadona, cigarro, cocaína, anfetamina, 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, ecstasy), benzodiazepínicos e barbitúricos (Curry et al., 1989; Hur et al., 2014). A rabdomiólise também pode resultar do uso de medicamentos da classe das estatinas (por exemplo, sinvastatina, lovastatina e pravastatina). A associação das estatinas com fibratos, teofilina, antidepressivos cíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, neurolépticos, anestésicos (por exemplo, propofol), agentes paralisantes (a síndrome de hipertermia maligna), esteroides anabolizantes e corticosteroides, pode aumentar o seu risco de desenvolvimento (Hur et al., 2014). Vários mecanismos foram relacionados com a rabdomiólise induzida por estatinas, um deles seria o bloqueio da síntese do colesterol, componente importante da membrana da célula, tornando essa estrutura instável (Huerta-Alardín et al., 2005).

A rabdomiólise induzida por toxinas inclui o monóxido de carbono, veneno de cobra, veneno de

aranha, picada de abelhas e a ingestão de codornas (que se nutrem de ervas cicuta) (Cheng & Currie, 2004; Rawson et al., 2017). Numerosas infecções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários também podem levar à rabdomiólise. Infecções virais como causa de rabdomiólise têm sido descritas em todo o mundo, dos quais os tipos de influenza A e B são os mais comuns (Ayala et al., 2009). Outras infecções virais que podem induzir a rabdomiólise incluem HIV, vírus de Epstein-Barr e SARS-Cov-2, esse último responsável pela nova doença coronavírus 2019 (COVID-19), embora as conexões fisiológicas ainda não tenham sido claramente elucidadas (Ayala et al., 2009; Valente-Acosta et al., 2020).

Pessoas assintomáticas, treinadas ou não, podem experimentar a rabdomiólise por esforço físico. Em geral, o dano é proporcional à quantidade, qualidade e duração do esforço (Patel et al., 2009). Alguns dos fatores que aumentam o risco de rabdomiólise por esforço físico são: movimentos predominantemente excêntricos (Ertel, 2017), hipocalcemia (muitas vezes resultante da transpiração excessiva); traço falciforme (especialmente em combinação com altas altitudes), e condições extremas de calor e umidade (Nelson et al., 2016). Já foram relatados casos de rabdomiólise induzida pelo exercício de baixa intensidade, mas o mecanismo ainda é desconhecido (Gagliano et al., 2009)

Rabdomiólise por esforço físico no ambiente militar

No ambiente militar, um estudo de caso avaliou a saúde de três combatentes expostos a exercícios de

rastejamento, carregamento de cargas, corrida e desafios mentais, realizados ao longo de dois dias, durante um intenso processo de seleção militar (Atias-Varon et al., 2017). A carga e as repetições foram controladas por instrutores qualificados e experientes. Os militares foram submetidos a avaliação médica, que examinaram os ferimentos relacionados ao calor, horas de sono, nutrição e hidratação, antes e depois do início do treinamento. O primeiro militar avaliado foi um jovem de 19 anos, saudável, sem relatos anteriores de rabdomiólise e praticante regular de exercícios físicos. Durante o segundo dia de treinamento, o militar relatou fraqueza, câimbras musculares, dores nas pernas, escoriações e urina escura. A avaliação da urina mostrou bilirrubina, proteínas e presença de glóbulos vermelhos, além do pH igual a 5. Esses resultados apontaram para uma suspeita de rabdomiólise por esforço físico. O paciente recebeu fluidos intravenosos e não foi autorizado a voltar para o treinamento, sendo encaminhado para o centro médico. Subsequentes exames de urina revelaram a presença de glóbulos vermelhos e cetonas. Os resultados sanguíneos mostraram níveis de CK igual a 176.599 U/L, mioglobina igual a 12.555 ng/mL, LDH igual a 11.370 U/L, AST igual a 2.753 U/L e ALT igual a 468 U/L. A repetição do exame sanguíneo após sete dias mostrou redução dos níveis obtidos logo após o treinamento. Depois das avaliações médicas, o militar foi remanejado para desempenhar atividades administrativas. O segundo e terceiro militares avaliados eram jovens de 18 anos, saudáveis e sem relatos prévios de rabdomiólise por esforço físico. Durante o segundo dia de treinamento, os militares queixaram-se de dores musculares e apresentaram urina escurecida. Os

resultados de testes sanguíneos mostraram que os níveis de CK, mioglobina, LDH, AST e ALT estavam aumentados. No entanto, após sete dias do treinamento militar, os exames sanguíneos mostraram redução dos níveis dessas variáveis. Após avaliação com o neurologista, ambos os militares foram considerados aptos a exercer atividades de combate (Atias-Varon et al., 2017).

Entre os anos de 2003 e 2015, um projeto para identificação de rabdomiólise registrou 430 casos, sendo 21 casos de rabdomiólise por esforço (RE), e encontrou com uma taxa de 2 casos para cada 100.000 pessoas de RE (Eichner, 2020). A taxa de casos foi dez vezes maior em homens do que em mulheres. Esse relato de casos em civis é consideravelmente menor quando comparado à ocorrência nas forças armadas. A maior parte dos pacientes apresentou casos leves ou moderados, e nenhum resultou em morte. Em contrapartida, em militares, só em 2018, houve 545 casos de rabdomiólise por esforço, que representa 42 por 100.000 pessoas, o que corresponde a uma taxa 21 vezes maior do que a taxa para civis (Eichner, 2020).

Kenney e colaboradores (2012) realizaram um estudo com 499 recrutas em treinamento. Foram recolhidos resultados de questionários para avaliação de sintomas musculares e dos níveis de CK nos dias 0, 3, 7 e 14 de treinamento. Dentre os avaliados, nenhum desenvolveu sintomas clínicos de rabdomiólise que necessitasse de hospitalização, no entanto, os níveis médios e medianos de CK sérico foram crescentes com o passar dos dias de treinamento (223/157(dia 0), 734/478 (dia 3), 1226/567 (dia 7) e 667/486 U/L

(dia 14)). Os indivíduos afro-americanos foram os que apresentaram os níveis de CK mais elevados, sugerindo que os valores de normalidade para CK devam ser interpretados por etnia (Kenney et al., 2012).

Um estudo de caso avaliou um paciente do sexo masculino, de 21 anos, afrodescendente, sem relatos prévios de rabdomiólise, que se candidatou ao treinamento militar, quanto ao perfil de citocinas e reatividade microvascular (Pereira et al., 2019). O sangue do militar mostrou ausência de hemoglobina S (sem traço falciforme). No segundo dia de treinamento, após realizar corrida com uniforme de combate e ingestão limitada de água, o militar foi diagnosticado com rabdomiólise por esforço físico. Além disso, o paciente apresentou náusea, mialgia, fraqueza muscular, urina escura e um quadro febril (41°C). Os exames sanguíneos mostraram um nível de CK cinco vezes maior que o estabelecido como referência pela clínica laboratorial. Os níveis das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-10 e IL-1Ra estavam aumentados, mesmo no dia da alta hospitalar (Pereira et al., 2019).

Estudo clássico mostrou que 40 recrutas da Marinha americana foram internados após vários dias de atividades físicas extenuantes (Demos & Gitin, 1974). Muitos relataram urina escurecida, e todos foram diagnosticados com rabdomiólise induzida por esforço físico (Demos & Gitin, 1974). Há registros ainda mais antigos sobre o assunto, em militares americanos. Seis casos de mioglobínúria e dores musculares foram relatados em 1959, em recrutas submetidos à formação básica no Exército (Olerud et al., 1976). Outra pesquisa mostrou que 5,5% dos 586 recrutas, nas

duas primeiras semanas de treinamento, apresentaram urina marrom e outros sintomas de rabdomiólise (Greenberg & Arneson, 1967). Duas a três semanas foram necessárias para a recuperação da função muscular para a maioria dos indivíduos. Contudo, após seis semanas, oito recrutas ainda exibiam fraqueza muscular, e depois de três meses, um sujeito ainda apresentava fraqueza. O diagnóstico clínico foi "lesão miopática manifestada por regeneração generalizada e inflamação" (Greenberg & Arneson, 1967). Em cada um desses trabalhos, exercícios extenuantes, repetitivos, do tipo flexões e agachamentos, realizados nos primeiros dias do curso de formação produziram rabdomiólise, mas não insuficiência renal. As repetições excessivas do mesmo exercício foram classificadas como novas para a maioria dos indivíduos (Greenberg & Arneson, 1967).

Um estudo de caso acompanhou um homem negro de 30 anos durante um treinamento militar em área rural (Gardner & Kark, 1994). O paciente relatou dores nas pernas e delírio combativo ao longo do curso, e foi encaminhado para o hospital local. Foi constatado presença de glóbulos vermelhos na urina e desidratação. O exame sanguíneo laboratorial apresentou aumento no hematócrito, hemoglobina, creatinina, ácido úrico e CK, extremamente elevada. Durante a noite, o paciente apresentou movimentos diarreia, taquicardia e fraqueza muscular progressiva. Pela manhã, o militar foi transferido para uma unidade de terapia intensiva, no entanto, sofreu uma parada respiratória e cardíaca, que o levou a óbito (Gardner & Kark, 1994).

Outro estudo avaliou três casos de militares que desenvolveram rhabdomiólise (Sherry, 1990). O paciente 1 era um homem negro de 19 anos que praticou corrida de 2 milhas e apresentou câimbras nas pernas. O exame sanguíneo revelou CK igual a 97.000 (U/L). O paciente 2 era um jovem negro de 17 anos que praticou corrida com obstáculos. Ao final do exercício, o paciente apresentou dor abdominal, síncope e câimbras nas pernas. O valor de CK no exame sanguíneo foi de 190.000 (U/L). O terceiro paciente era um jovem mestiço de 17 anos que praticou corrida de 1.5 milhas e apresentou câimbras, síncope e CK igual a 83.000 (U/L). Os três pacientes incluídos neste estudo apresentavam traço falciforme e os três cadetes desenvolveram insuficiência renal por esforço grave (Sherry, 1990).

A rhabdomiólise induzida pelo uso de drogas psicotrópicas foi investigada em um soldado de 40 anos, que sofria de estresse pós-traumático e fazia uso de mirtazapina e quetiapina (Saguin et al., 2018). Dois dias após o início do uso dos medicamentos, o paciente apresentou rhabdomiólise grave. Dessa forma, este trabalho alerta que além do exercício físico exaustivo, a combinação de treinamento muscular e o uso de drogas em população militares deve ser avaliada e inibida, a fim de reduzir a possibilidade da ocorrência da rhabdomiólise (Saguin et al., 2018).

A superioridade de casos de rhabdomiólise em militares, comparada à incidência em civis, chama a atenção para a necessidade de estratégias de monitoramento antes e após treinamento físico, com o objetivo de mitigar as complicações decorrentes dessa doença. A reabilitação e

reintrodução de exercícios físicos na rotina de soldados acometidos ainda é um desafio. Randall et al. (1996) descreveram a reabilitação de 10 soldados do sexo masculino que apresentaram rhabdomiólise por esforço físico (CK sérico acima de 20.000 U/L). Os pacientes foram acompanhados por profissional nos primeiros 3-5 dias após o diagnóstico. Foram avaliados a amplitude de movimento ativo e passivo, força, descrição subjetiva da dor e rigidez muscular. A CK reduziu ao longo de 1 a 3 semanas pós intervenção médica. A rigidez reduziu, em média, 8 dias após o início dos sintomas. Sugere-se que a rotina de exercícios para reabilitação deva começar com intensidade abaixo do limiar anaeróbio, prevenindo-se o esgotamento de energia e manutenção da função celular. Com o monitoramento profissional e reabilitação progressiva, foi possível que todos os militares melhorassem continuamente, sem contratempos ou complicações (Randall et al., 1996).

Fisiopatologia

Todas as causas para rhabdomiólise conduzem a uma condição final comum, a degradação do tecido muscular, destruição de miócitos e mobilização dos seus componentes para o sistema circulatório. No miócito normal, um baixo nível de cálcio é mantido por uma bomba de Ca^{2+} ATPase (concentração de cálcio intracelular no retículo sarcoplasmático e nas mitocôndrias) e por um canal trocador de íons de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, alimentado por um influxo de sódio, devido ao gradiente criado pela bomba de Na^+/K^+ ATPase (Chavez et al., 2016; Giannoglou et al., 2007). Todos esses mecanismos dependem, direta ou indiretamente,

de ATP como uma fonte de energia. O déficit de ATP compromete a homeostase celular, que entra em colapso, fazendo com que o nível intracelular de cálcio aumente. Por sua vez, o aumento do nível de cálcio ativa enzimas proteolíticas intracelulares, como as calpains, degradando assim os miócitos. À medida que ocorre a degradação dessas células, grandes quantidades de componentes intracelulares, como o potássio, fosfato, mioglobina, aldolase, CK, LDH, AST e ácido úrico são liberados para a circulação (Giannoglou et al., 2007; Rosa et al., 2004).

A mioglobina é uma proteína que se liga ao oxigênio e ao ferro com peso molecular de 17.500 Da, que está presente no tecido muscular dos vertebrados (Plotnikov et al., 2009). Em situações específicas, na qual grandes quantidades de mioglobina são liberadas, a capacidade de ligação às proteínas é excedida e a mioglobina é então filtrada pelos glomérulos, atingindo os túbulos renais, onde pode causar obstrução tubular renal, nefrotoxicidade e lesão renal aguda. (Hooda & Narula, 2005). A mioglobina livre compromete a função renal por mecanismos como vasoconstrição renal, formação de cilindros intratubulares e toxicidade direta da mioglobina nas células tubulares renais (Giannoglou et al., 2007).

Embora a rabdomiólise seja induzida por estímulos estressores diversos e caracterizada pela degradação do tecido muscular esquelético, seguida pela liberação de seus componentes intracelulares para o sistema circulatório, não se pode esquecer a participação hereditária no processo. Tradicionalmente, a CK tem sido

utilizada como o principal marcador bioquímico para a identificação da rabdomiólise, entretanto, na literatura são encontrados relatos de indivíduos fisicamente ativos, ou não, que durante uma atividade física apresentam níveis considerados perigosos de CK, não acompanhados de sinais ou sintomas clínicos de rabdomiólise, e outros que, mesmo com níveis baixos dessa enzima no sangue apresentaram rabdomiólise (Clarkson et al., 2005; Eberman et al., 2011). A suspeita é que variações genéticas entre indivíduos possam explicar essas diferenças.

Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) têm sido associados com a susceptibilidade à rabdomiólise por exercício físico (Scalco et al., 2015). O polimorfismo dos genes da enzima conversora da angiotensina (*ECA*), da isoforma musculo esquelética da creatina quinase (*CKMM Nco 1*), da alfa-actina 3 (*ACTN3 R577X*), entre outros, pode estar envolvido com o aumento da propensão à rabdomiólise por esforço físico (Deuster et al., 2013; Landau et al., 2012). Ressalta-se ainda que os afrodescendentes têm uma incidência maior do que outros grupos raciais, o que pode estar relacionado ao traço falciforme (Ferster & Randy Eichner, 2012). Nesse contexto, estudos têm abordado o papel do polimorfismo genético na tolerância/susceptibilidade de indivíduos às lesões musculares identificadas pelos níveis de CK, inclusive em militares (Coso et al., 2017; Landau et al., 2012; Yamin et al., 2007). Investigação realizada por Deuster *et al.* (2013) em militares, observou que indivíduos portadores do genótipo GG para o polimorfismo *CKMM Nco 1*, do genótipo XX para o SNP *ACTN3 R577X* e do alelo

A para o *MYLKC37885A* tinham maior probabilidade de apresentar um episódio clínico de rbdomiólise por esforço físico (Deuster et al., 2013).

Diagnósticos para rbdomiólise

O diagnóstico da rbdomiólise por esforço físico é conferido quando existem sintomas de dores musculares, associados a exames laboratoriais que evidenciam mionecrose. Mialgia, fraqueza muscular e urina escurecida, com tonalidade variando de marrom a vermelha, seguidas de níveis de CK cinco vezes superiores ao limite da normalidade, constituem evidências de degradação muscular significativa e, geralmente, consistentes para o diagnóstico de rbdomiólise por esforço físico (O'Connor, 2011; Stahl et al., 2020).

É importante ressaltar que a concentração de CK no soro, sendo o subtipo CK-MM o mais relevante, é o indicador mais sensível de lesão muscular. Os níveis séricos de CK começam a subir cerca de 2 a 12 horas após o início do dano muscular, com picos de 24 a 72 horas, reduzindo gradativamente de 7 a 10 dias. Níveis de CK continuamente elevados sugerem persistente lesão muscular, aumentando-se o risco de desenvolvimento de síndrome compartimental (Brancaccio et al., 2010). Além disso, alguns estudos estabelecem a baixa especificidade dos níveis séricos de CK, como prognóstico (Arnautovic & Tereziu, 2019; Scalco et al., 2016; Torres et al., 2015). Kenney *et al.*, (2012) encontraram em um grupo de recrutas militares jovens assintomáticos a elevação de CK em 10

vezes o valor padrão, sem os sintomas clínicos de rbdomiólise por esforço físico necessários à hospitalização. A investigação realizada por Kenney *et al.*, (2012) sugeriu que a coexistência da presença de mioglobínúria ou nível de CK de 50 vezes o limite superior de normalidade, em uma população militar, é mais condizente com as manifestações clínicas e hospitalização para rbdomiólise por esforço físico (P. Deuster et al., 2020; Kenney et al., 2012). A rbdomiólise induzida por estatinas é comumente observada com acentuada elevação da CK, superior a 10 vezes o limite da normalidade, com sintomas musculares e, geralmente, com a urina marrom e mioglobínúria (O'Connor, 2011).

Atualmente, não existe regra de predição clínica, totalmente eficaz, para estratificar o risco de pacientes com rbdomiólise por esforço físico desenvolverem lesão renal aguda. Embora, Simpson et al., (2016) relataram que um pico de CK maior 5.000 U/L seja 55% específico e 83% sensível para prever lesão renal aguda com rbdomiólise, e, portanto, segundo esses autores a creatinina quinase não é um preditor específico ou precoce de lesão renal aguda em pacientes com rbdomiólise. (Simpson et al., 2016). A mioglobina é, teoricamente, o melhor marcador de diagnóstico para rbdomiólise por esforço físico, tendo em vista que a mioglobínúria não aparece na ausência de rbdomiólise por esforço. No entanto, a investigação atual sugere que enquanto patognomônica para a lesão muscular, mioglobinemias e mioglobínúrias não devem ser utilizados para excluir um diagnóstico de rbdomiólise por esforço (Hooda & Narula, 2005; O'Connor, 2011), devido algumas limitações, tal

como sua rápida eliminação/degradação pelo organismo, apresentando, portanto, baixo valor preditivo e pouca utilidade como teste de exclusão (O'Connor, 2011).

Atualmente, não há um marcador ideal para o prognóstico da rabdomiólise por esforço. Os métodos utilizados na clínica apresentam vantagens e desvantagens, e nenhum reflete a extensão do dano tecidual ou níveis associados com genótipos que predispõem a maiores danos musculares. Uma perspectiva futura é o uso de tecnologias ômicas, como a proteômica (Aslam et al., 2017), transcriptômica (Wang et al., 2009) e metabolômica (Clish, 2015) para identificar e quantificar moléculas capazes de se correlacionarem com a progressão da rabdomiólise por esforço físico. Em especial, a proteômica vem sendo aplicada na investigação de alterações proteicas ocasionadas pelo exercício físico extenuante (Balfoussia et al., 2014; Ohlendieck, 2017). Dentre os principais achados, a alteração de proteínas relacionadas ao sistema imunológico é recorrente, tornando-as potenciais biomarcadores para a rabdomiólise futuramente. Os biomarcadores podem ser definidos como variáveis bioquímicas, imunológicas ou genéticas, que podem revelar a expressão de uma doença e possuem um importante papel na medicina. Essas biomoléculas possuem três vertentes de aplicações, sendo indicadas como biomarcadores preditivos, oferecendo informações sobre os riscos de um indivíduo contrair uma doença; biomarcadores de diagnóstico, quando é capaz de identificar a ocorrência de uma doença, e; biomarcadores de prognóstico, quando indica a forma como uma doença pode evoluir (Mayeux,

2004). Na pesquisa clínica, é recorrente o uso de biomarcadores, sobretudo na reumatologia, câncer, Alzheimer, doenças genéticas em geral e doenças infecciosas como leishmaniose e doença de chagas (Milardi et al., 2019).

Principais complicações causadas pela rabdomiólise

Síndrome compartimental, lesão renal aguda, coagulação intravascular disseminada, taquicardia, letargia, fraqueza, náuseas, tontura e sangramento inexplicável são exemplos de complicações causadas pela rabdomiólise (Landau et al., 2012).

A síndrome compartimental é caracterizada por dor muscular, fraqueza, parestesia ou hipoestesia, palidez e sensação de aperto dos músculos afetados (Kenney et al., 2012). Decorrente da variante traumática, o acúmulo de fluido e a falência dos mecanismos de drenagem dos compartimentos musculares, no contexto de lesão muscular traumática, vão condicionar um aumento significativo das pressões intracompartimentais com lesão muscular adicional, fazendo com que ocorra privação de oxigênio no músculo (Rosa et al., 2004).

A lesão renal aguda é uma complicação severa da rabdomiólise, e ocorre em cerca de um terço dos pacientes com rabdomiólise, embora às vezes se apresente apenas alguns dias após o dano muscular (Petejova & Martinek, 2014). Os mecanismos são diversos e não totalmente compreendidas. Sabe-se que a mioglobina tem um efeito nefrotóxico direto devido à sua atividade como enzima peroxidase,

provocando a oxidação não controlada de biomoléculas, peroxidação lipídica e geração de isoprostanos. O efeito nefrotóxico, como o dano celular, é causado também pela conversão desequilibrada do óxido ferroso, do grupo heme em óxido férrico, gerando radicais hidroxilo (Plotnikov et al., 2009).

A coagulação intravascular disseminada pode ser iniciada por componentes liberados de tecido do músculo necrótico, resultando em complicações hemorrágicas difusas internas (Burke et al., 2007). A coagulação intravascular disseminada foi identificada como um fator preditivo de mortalidade num estudo envolvendo 639 doentes com patologia nefrológica, vítimas do terremoto de *Marmara-Turquia* (Rosa et al., 2004).

Considerações Finais

A Tabela 1 apresenta um breve resumo da definição de rabdomiólise, suas principais causas, possíveis complicações, diagnóstico e prevenção (quanto ao esforço físico).

Tabela 1. *Rabdomiólise: definição, principais causas, possíveis complicações, diagnóstico e prevenção (quanto ao esforço físico).*

Definição	<i>Rabdo</i> : estriado; <i>mio</i> : músculo; <i>lise</i> : quebra. A rabdomiólise pode ser entendida como a degradação das células musculares resultando na liberação de seus conteúdos para a circulação sistêmica.
Principais causas	Esforço físico, fármacos, álcool e outras drogas, condições extremas de calor e umidade, desidratação, exercícios em condições de hipóxia, toxinas, infecções, traumas, miopatias, fatores genéticos.
Possíveis complicações	Síndrome compartimental, edemas, lesão renal aguda, coagulação intravascular disseminada, letargia, fraqueza, náuseas, tontura, sangramento inexplicável, prejuízo permanente da função renal, óbito.



Diagnóstico	Mialgia, fraqueza muscular, urina marrom a avermelhada (observada apenas na metade dos casos), edema, câimbras e exames laboratoriais que evidenciam mionecrose. Desafios: (1) assintomáticos e (2) níveis críticos de biomarcadores não acompanham, necessariamente, sinais ou sintomas clínicos do distúrbio e vice-versa.
Prevenção	Hidratação, realização de aclimação, conhecimento prévio sobre uso de drogas e estresse acumulado, planejamento e supervisão profissional do treinamento físico, sobrecarga progressiva, atenção aos movimentos excêntricos, reconhecimento e educação sobre o assunto.

A rabdomiólise é uma patologia cuja severidade pode variar amplamente entre pessoas. Seus sintomas são inconstantes, inespecíficos ou até mesmo ausentes nas fases iniciais, comprometendo o diagnóstico e o tratamento precoce. Estratégias de treinamento e ações em saúde para as tropas militares devem contemplar conceitos compatíveis com o reconhecimento e prevenção da rabdomiólise contra desfechos como o prejuízo permanente da função renal e óbito.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Comando do Material do Corpo de Fuzileiros Navais, Marinha do Brasil e ao Centro de Tecnologia do Corpo dos Fuzileiros Navais, Marinha do Brasil.

- Armed Forces Health Surveillance Branch. (2020, April). *Update: Exertional Rhabdomyolysis, Active Component, U.S. Armed Forces, 2015–2019 | Health.mil*. Medical Surveillance Monthly Report .
- Arnautovic, J. Z., & Tereziu, S. (2019). Evaluation of Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With Exertional Rhabdomyolysis. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 119(7), 428–434. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.079>
- Aslam, B., Basit, M., Nisar, M. A., Khurshid, M., & Rasool, M. H. (2017). Proteomics: Technologies and their applications. In *Journal of Chromatographic Science* (Vol. 55, Issue 2, pp. 182–196). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmw167>
- Atias-Varon, D., Sherman, H., Yanovich, R., & Heled, Y. (2017). Rhabdomyolysis After Crawling Military Training. *Military Medicine*, 182(7). <https://doi.org/10.7205/milmed-d-16-00373>
- Ayala, E., Kagawa, F. T., Wehner, J. H., Tam, J., & Upadhyay, D. (2009). Rhabdomyolysis associated with 2009 influenza A(H1N1). In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 302, Issue 17, pp. 1863–1864). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1582>
- Balfoussia, E., Skenderi, K., Tsironi, M., Anagnostopoulos, A. K., Parthimos, N., Vougas, K., Papassotiriou, I., Tsangaris, G. T., & Chrousos, G. P. (2014). A proteomic study of plasma protein changes under extreme physical stress. *Journal of Proteomics*, 98, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2013.12.004>
- BOWDEN, D. H., FRASER, D., JACKSON, S. H., & WALKER, N. F. (1956). Acute recurrent rhabdomyolysis (paroxysmal myohaemoglobinuria); a report of three cases and a review of the literature. *Medicine*, 35(4), 335–353.
- Brancaccio, P., Lippi, G., & Maffulli, N. (2010). Biochemical markers of muscular damage. In *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (Vol. 48, Issue 6, pp. 757–767). De Gruyter. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.179>
- Burke, J., Seda, G., Allen, D., & Knee, T. S. (2007). A Case of Severe Exercise-Induced Rhabdomyolysis Associated with a Weight-Loss Dietary Supplement. *Military Medicine*, 172(6), 656–658. <https://doi.org/10.7205/MILMED.172.6.656>
- Cadegiani, F. A., & Kater, C. E. (2019). Novel insights of overtraining syndrome discovered from the EROS study. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 5(1), e000542. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2019-000542>
- Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice, 20 Critical Care 135 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1314-5>
- Cheng, A. C., & Currie, B. J. (2004). Venomous snakebites worldwide with a focus on the Australia-Pacific region: Current management and controversies. In *Journal of Intensive Care Medicine* (Vol. 19, Issue 5, pp. 259–269). J Intensive Care Med. <https://doi.org/10.1177/0885066604265799>
- Clarkson, P. M., Hoffman, E. P., Zambraski, E., Gordish-Dressman, H., Kearns, A., Hubal, M., Harmon, B., & Devaney, J. M. (2005a). ACTN3 and MLCK genotype associations with exertional muscle damage. *Journal of Applied Physiology*, 99(2), 564–569. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00130.2005>
- Clish, C. B. (2015). Metabolomics: an emerging but powerful tool for precision medicine. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*, 1(1), a000588. <https://doi.org/10.1101/mcs.a000588>
- Coso, J. Del, Valero, M., Salinero, J. J., Lara, B., Gallo-Salazar, C., & Areces, F. (2017). Optimum polygenic profile to resist exertional rhabdomyolysis during a marathon. *PLoS ONE*, 12(3), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172965>
- Curry, S. C., Chang, D., & Connor, D. (1989). Drug- and toxin-induced rhabdomyolysis. *Annals of Emergency Medicine*, 18(10), 1068–1084.
- Demos, M. A., & Gitin, E. L. (1974). Acute Exertional Rhabdomyolysis. *Archives of Internal Medicine*, 133(2), 233–239. <https://doi.org/10.1001/archinte.1974.00320140071007>

- Deuster, P. A., Contreras-Sesvold, C. L., O'Connor, F. G., Campbell, W. W., Kenney, K., Capacchione, J. F., Landau, M. E., Muldoon, S. M., Rushing, E. J., & Heled, Y. (2013). Genetic polymorphisms associated with exertional rhabdomyolysis. *European Journal of Applied Physiology*, *113*(8), 1997–2004. <https://doi.org/10.1007/s00421-013-2622-y>
- Deuster, P., Leggit, J., Beutler, A., O'connor, F. G., Deuster, P., Leggit, J., Beutler, A., Professor, M., Leggit, J., Professor, A., Beutler, A., Professor, U., & Kane, S. F. (2020). *Clinical Practice Guideline for the Management of Exertional Rhabdomyolysis in Warfighters 2020*.
- Eberman, L., Kahanov, L., Alvey III, T. V., & Wasik, M. (2011). Exertional Rhabdomyolysis: Determining Readiness to Return to Play. *International Journal of Athletic Therapy & Training*, *16*(4), 7–10.
- Eichner, E. R. (2020). Exertional Rhabdomyolysis in Civilian and Military Populations. *Current Sports Medicine Reports*, *19*(3), 99–100. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000690>
- Ertel, K. (2017). Effects Of 5 Days Of HIIT On Exertional Rhabdomyolysis In Trained And Untrained Individuals. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, *49*, 616. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000518614.31857.ea>
- Ferster, K., & Randy Eichner, E. (2012). Exertional sickling deaths in army recruits with sickle cell trait. *Military Medicine*, *177*(1), 56–59. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-11-00106>
- Gagliano, M., Corona, D., Giuffrida, G., Giaquinta, A., Tallarita, T., Zerbo, D., Sorbello, M., Paratore, A., Virgilio, C., Cappellani, A., Veroux, P., & Veroux, M. (2009). Low-intensity body building exercise induced rhabdomyolysis: A case report. *Cases Journal*, *2*(1). <https://doi.org/10.1186/1757-1626-2-7>
- García-Trabanino, R., Jarquín, E., Wesseling, C., Johnson, R. J., González-Quiroz, M., Weiss, I., Glaser, J., José Vindell, J., Stockfelt, L., Roncal, C., Harra, T., & Barregard, L. (2015). Heat stress, dehydration, and kidney function in sugarcane cutters in El Salvador--A cross-shift study of workers at risk of Mesoamerican nephropathy. *Environmental Research*, *142*, 746–755. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.07.007>
- Gardner, J. W., & Kark, J. A. (1994). Fatal rhabdomyolysis presenting as mild heat illness in military training. *Military Medicine*, *159*(2), 160–163.
- Giannoglou, G. D., Chatzizisis, Y. S., & Misirli, G. (2007). The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis. In *European Journal of Internal Medicine* (Vol. 18, Issue 2, pp. 90–100). <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2006.09.020>
- Gibala, M. J., & Mcgee, S. L. (2008). Metabolic Adaptations to Short-term High-Intensity Interval Training: A Little Pain for a Lot of Gain? In *Exerc. Sport Sci. Rev* (Vol. 36, Issue 2). www.acsm-essr.org
- Gohil, K., & Brooks, G. A. (2012). Exercise tames the wild side of the Myc network: a hypothesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *303*. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00027.2012>.-We
- Greenberg, J., & Arneson, L. (1967). Exertional rhabdomyolysis with myoglobinuria in a large group of military trainees. *Neurology*, *17*(3), 216. <https://doi.org/10.1212/WNL.17.3.216>
- Guimarães, T. T., Terra, R., & Dutra, P. M. L. (2017). Chronic effects of exhausting exercise and overtraining on the immune response: Th1 and Th2 profile. *Motricidade*, *13*(3), 69. <https://doi.org/10.6063/motricidade.10049>
- Hill, O. T., Wahi, M. M., Carter, R. 3rd, Kay, A. B., McKinnon, C. J., & Wallace, R. F. (2012). Rhabdomyolysis in the US Active Duty Army, 2004-2006. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *44*(3), 442–449. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182312745>
- Hoffman, M. D., & Weiss, R. H. (2016). Does Acute Kidney Injury From an Ultramarathon Increase the Risk for Greater Subsequent Injury? *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, *26*(5), 417–422. <https://doi.org/10.1097/JSM.0000000000000277>
- Hooda, A. K., & Narula, A. S. (2005). Exertional rhabdomyolysis causing acute renal failure. *Medical Journal Armed Forces India*, *61*(4), 395–396. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(05\)80082-6](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(05)80082-6)

- Hubal, M. J., Devaney, J. M., Hoffman, E. P., Zambraski, E. J., Gordish-Dressman, H., Kearns, A. K., Larkin, J. S., Adham, K., Patel, R. R., & Clarkson, P. M. (2010). CCL2 and CCR2 polymorphisms are associated with markers of exercise-induced skeletal muscle damage. *Journal of Applied Physiology*, 108(6), 1651–1658. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00361.2009>
- Huerta-Alardín, A. L., Varon, J., & Marik, P. E. (2005). Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis -- an overview for clinicians. *Critical Care (London, England)*, 9(2), 158–169. <https://doi.org/10.1186/cc2978>
- Hur, J., Liu, Z., Tong, W., Laaksonen, R., & Bai, J. P. F. (2014). Drug-induced rhabdomyolysis: From systems pharmacology analysis to biochemical flux. *Chemical Research in Toxicology*, 27(3), 421–432. <https://doi.org/10.1021/tx400409c>
- Keltz, E., Khan, F. Y., Mann, G., Yousef Khan, F., & Mann, G. (2013). Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 3(4), 303–312. <https://doi.org/10.11138/mltj/2013.3.4.303>
- Kenney, K., Landau, M. E., Gonzalez, R. S., Hundertmark, J., O'Brien, K., & Campbell, W. W. (2012). Serum creatine kinase after exercise: Drawing the line between physiological response and exertional rhabdomyolysis. *Muscle and Nerve*, 45(3), 356–362. <https://doi.org/10.1002/mus.22317>
- Kim, J., Lee, J., Kim, S., Ryu, H. Y., Cha, K. S., & Sung, D. J. (2016). Exercise-induced rhabdomyolysis mechanisms and prevention: A literature review. *Journal of Sport and Health Science*, 5(3), 324–333. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2015.01.012>
- Landau, M. E., Kenney, K., Deuster, P., & Campbell, W. (2012a). Exertional rhabdomyolysis: A clinical review with a focus on genetic influences. In *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* (Vol. 13, Issue 3, pp. 122–136). J Clin Neuromuscul Dis. <https://doi.org/10.1097/CND.0b013e31822721ca>
- Mayeux, R. (2004). Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 1(2), 182–188. <https://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.182>
- Meeusen, R., Duclos, M., Foster, C., Fry, A., Gleeson, M., Nieman, D., Raglin, J., Rietjens, G., Steinacker, J., & Urhausen, A. (2013). Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome: Joint consensus statement of the European College of Sport Science (ECSS) and the American College of Sports Medicine (ACSM). *European Journal of Sport Science*, 13(1), 1–24. <https://doi.org/10.1080/17461391.2012.730061>
- Melli, G., Chaudhry, V., & Cornblath, D. R. (2005). Rhabdomyolysis: An evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine*, 84(6), 377–385. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000188565.48918.41>
- Milardi, D., Grande, G., Vincenzoni, F., Pierconti, F., & Pontecorvi, A. (2019). Proteomics for the Identification of Biomarkers in Testicular Cancer—Review. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 462. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00462>
- Müller, P., Duderstadt, Y., Lessmann, V., & Müller, N. G. (2020). Lactate and BDNF: Key Mediators of Exercise Induced Neuroplasticity? In *Journal of clinical medicine* (Vol. 9, Issue 4). <https://doi.org/10.3390/jcm9041136>
- Nelson, D. A., Deuster, P. A., Carter, R., Hill, O. T., Wolcott, V. L., Kurina, L. M., & Kurina, L. M. (2016). Sick Cell Trait, Rhabdomyolysis, and Mortality among U.S. Army Soldiers. *The New England Journal of Medicine*, 375(5), 435–442. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516257>
- Nielsen, F. E., Cordtz, J. J., Rasmussen, T. B., & Christiansen, C. F. (2020). The Association Between Rhabdomyolysis, Acute Kidney Injury, Renal Replacement Therapy, and Mortality. *Clinical Epidemiology*, 12, 989–995. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S254516>
- O'Connor, F. G. (2011). *Clinical Practice Guideline for the Management of Exertional Rhabdomyolysis in Warfighters*. 1–25.
- Ohlendieck, K. (2017). Novel proteomic biomarkers for skeletal muscle diseases. In *Biomarkers*

- in Medicine* (Vol. 11, Issue 5, pp. 409–412). <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0069>
- Olerud, J. E., Homer, L. D., & Carroll, H. W. (1976). Incidence of Acute Exertional Rhabdomyolysis: Serum Myoglobin and Enzyme Levels as Indicators of Muscle Injury. *Archives of Internal Medicine*, 136(6), 692–697. <https://doi.org/10.1001/archinte.1976.03630060044010>
- Patel, D. R., Gyamfi, R., & Torres, A. (2009). Exertional Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *The Physician and Sportsmedicine*, 37(1), 71–79. <https://doi.org/10.3810/PSM.2009.04.1685>
- Paula Santos, U., Zanetta, D. M. T., Terra-Filho, M., & Burdmann, E. A. (2015). Burnt sugarcane harvesting is associated with acute renal dysfunction. *Kidney International*, 87(4), 792–799. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.306>
- Pereira, F., Moraes, R. de, Bavel, D., Lorenzo, A. R. de, & Tibirica, E. (2019). Exertional Rhabdomyolysis after Military Training Paralleled by Systemic Microvascular Dysfunction and Plasma Cytokine Increase: A Case Report. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 113, 294–298. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019000800294&nrm=iso
- Petejova, N., & Martinek, A. (2014). Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Critical Care*, 18(3), 224. <https://doi.org/10.1186/cc13897>
- Plotnikov, E. Y., Chupyrkina, A. A., Pevzner, I. B., Isaev, N. K., & Zorov, D. B. (2009). Myoglobin causes oxidative stress, increase of NO production and dysfunction of kidney's mitochondria. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1792(8), 796–803. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.06.005>
- Randall, T., Butler, N., & Vance, A. M. (1996). Rehabilitation of ten soldiers with exertional rhabdomyolysis. *Military Medicine*, 161(9), 564–566.
- Rawson, E. S., Clarkson, P. M., & Tarnopolsky, M. A. (2017). Perspectives on Exertional Rhabdomyolysis. In *Sports Medicine* (Vol. 47, Issue Suppl 1, pp. 33–49). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0689-z>
- Rizzi, D., Basile, C., Di Maggio, A., Sebastio, A., Introna Jr., F., Rizzi, R., Scatizzi, A., De Marco, S., & Smialek, J. E. (1991). Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning: Neurotoxic manifestations, rhabdomyolysis and acute tubular necrosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 6(12), 939–943. <https://doi.org/10.1093/ndt/6.12.939>
- Rojas-Valverde, D., Sánchez-Ureña, B., Crowe, J., Timón, R., & Olcina, G. J. (2020). Exertional rhabdomyolysis and acute kidney injury in endurance sports: A systematic review. *European Journal of Sport Science*, 1–14. <https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1746837>
- Rosa, N. G., Silva, G. I. L., Teixeira, A., Rodrigues, F., & Araújo, J. A. (2004). *Acta Méd Port* 2005; 18: 271-282.
- Saguin, E., Keou, S., Ratnam, C., Mennessier, C., Delacour, H., & Lahutte, B. (2018). Severe rhabdomyolysis induced by quetiapine and mirtazapine in a French military soldier. *BMJ Military Health*, 164(2), 127–129. <https://doi.org/10.1136/jramc-2018-000939>
- Sayers, S. P., Clarkson, P. M., Rouzier, P. A., & Kamen, G. (1999). Adverse events associated with eccentric exercise protocols: Six case studies. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 31(12), 1697–1702. <https://doi.org/10.1097/00005768-199912000-00002>
- Scalco, Renata S, Snoeck, M., Quinlivan, R., Treves, S., Laforét, P., Jungbluth, H., & Voermans, N. C. (2016). Exertional rhabdomyolysis: physiological response or manifestation of an underlying myopathy? *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 2(1), e000151. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2016-000151>
- Scalco, Renata Siciliani, Gardiner, A. R., Pitceathly, R. D., Zanolati, E., Becker, J., Holton, J. L., Houlden, H., Jungbluth, H., & Quinlivan, R. (2015). Rhabdomyolysis: a genetic perspective. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10(1), 51. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0264-3>
- Sherry, P. (1990). Sick cell trait and rhabdomyolysis: case report and review of the literature. *Military Medicine*, 155(2), 59–61.

- Simpson, J. P., Taylor, A., Sudhan, N., Menon, D. K., & Lavinio, A. (2016). Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *European Journal of Anaesthesiology*, 33(12). <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000490>
- Stahl, K., Rastelli, E., & Schoser, B. (2020). A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. In *Journal of Neurology* (Vol. 267, Issue 4, pp. 877–882). Springer. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09185-4>
- Tietze, D. C., & Borchers, J. (2014). Exertional rhabdomyolysis in the athlete: a clinical review. *Sports Health*, 6(4), 336–339. <https://doi.org/10.1177/1941738114523544>
- Torres, P. A., Helmstetter, J. A., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2015). Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Ochsner Journal*, 15(1), 58–69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25829882>
- U.S. Department of Health & Human Services. (2019). Rhabdomyólise | NIOSH | CDC. In *Rhabdomyolysis*.
- Update: Exertional rhabdomyolysis, active component, U.S. Armed Forces, 2011. (2012). *MSMR*, 19(3), 17–19.
- Valente-Acosta, B., Moreno-Sanchez, F., Fueyo-Rodriguez, O., & Palomar-Lever, A. (2020). Rhabdomyolysis as an initial presentation in a patient diagnosed with COVID-19. *BMJ Case Reports*, 13(6). <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236719>
- Wang, Z., Gerstein, M., & Snyder, M. (2009). RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nature Reviews Genetics*, 10(1), 57–63. <https://doi.org/10.1038/nrg2484>
- Yamin, C., Amir, O., Sagiv, M. M., Attias, E., Meckel, Y., Eynon, N., Sagiv, M. M., & Amir, R. E. (2007). ACE ID genotype affects blood creatine kinase response to eccentric exercise. *Journal of Applied Physiology*, 103(6), 2057–2061. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00867.2007>