



MINISTÉRIO DA DEFESA
EXÉRCITO BRASILEIRO
DEPARTAMENTO-GERAL DO PESSOAL
(Diretoria Geral do Pessoal/1860)
DEPARTAMENTO BARÃO DE SURUHY

PORTARIA Nº 092-DGP, DE 2 DE JULHO DE 2012.

Aprova as Normas para Procedimento Assistencial em Rabdomiólise no Âmbito do Exército (EB30-N-20.001).

O CHEFE DO DEPARTAMENTO-GERAL DO PESSOAL, no uso das atribuições que lhe confere o art. 4º do Regulamento do Departamento-Geral do Pessoal (R-156), aprovado pela Portaria do Comandante do Exército nº 217, de 22 de abril de 2009, e de acordo com o art. 44, das Instruções Gerais para as Publicações Padronizadas do Exército (EB10-IG-01.002), aprovadas pela Portaria do Comandante do Exército nº 770, de 7 de dezembro de 2011, em cumprimento à determinação contida na Portaria do Comandante do Exército nº 129, de 11 de março de 2010 e ouvida a Diretoria de Saúde, resolve:

Art. 1º Aprovar as Normas para Procedimento Assistencial em Rabdomiólise no Âmbito do Exército (EB30-N-20.001), que com esta baixa.

Art. 2º Determinar que esta Portaria entre em vigor na data de sua publicação.

Gen Ex LÚCIO MÁRIO DE BARROS GÓES
Chefe do Departamento-Geral do Pessoal



**MINISTÉRIO DA DEFESA
EXÉRCITO BRASILEIRO
DEPARTAMENTO-GERAL DO PESSOAL
(Diretoria Geral do Pessoal/1860)
DEPARTAMENTO BARÃO DE SURUHY**

**NORMAS PARA PROCEDIMENTO ASSISTENCIAL EM
RABDOMIÓLISE NO ÂMBITO DO EXÉRCITO**

1ª Edição
2012

NORMAS PARA PROCEDIMENTO ASSISTENCIAL EM RABDOMIÓLISE NO ÂMBITO DO EXÉRCITO (EB30-N-20.001)

1. Definição

A rabdomiólise é uma síndrome clínico-laboratorial que decorre da destruição de células musculares esqueléticas (miólise), com liberação de substâncias intracelulares para a circulação sanguínea, o que pode provocar danos em alguns órgãos do corpo, principalmente nos rins.

A rabdomiólise pode ser causada por diferentes fatores, como consumo excessivo de álcool e traumas, porém no meio militar está mais relacionada com a atividade física intensa em condições climáticas desfavoráveis.

Ressalta-se a importância do médico militar fazer o diagnóstico da doença e iniciar a terapêutica precocemente para evitar a progressão para insuficiência renal aguda (IRA) e a necessidade de diálise. Isto é fundamental.

Apresentação clássica da rabdomiólise:

- mialgia em intensidades variáveis;
- mioglobinúria (evidenciada clinicamente pelo escurecimento da urina);
- elevações nos níveis séricos das enzimas musculares;
- IRA; e
- desequilíbrio eletrolítico.

2. Etiologia

Para diagnosticar a rabdomiólise, torna-se importante conhecer as principais causas de rabdomiólise:

a. Atividade muscular excessiva

A prática de exercícios físicos em excesso pode provocar necrose muscular e rabdomiólise em indivíduos com os seguintes perfis:

- falta de condicionamento físico adequado para a atividade;
- baixos índices de concentração de potássio na circulação sanguínea (hipocalêmicos);
- desidratados;
- aqueles que praticam atividade física sob condições adversas, principalmente calor extremo e elevado índice de umidade relativa do ar (ex. treinamento e provas de maratonistas e treinamento e cursos operacionais de militares).

b. Trauma mecânico e compressão muscular

A rabdomiólise pode ser desencadeada por trauma mecânico, em acidentes ou catástrofes naturais, por ruptura de fibras musculares e/ou por isquemia decorrente da oclusão da circulação muscular.

Imobilidade por longo período de tempo decorrente de queda do estado de consciência, intervenções cirúrgicas ou patologias ortopédicas, também pode produzir compressão muscular e, conseqüentemente, rabdomiólise.

c. Alterações da temperatura corporal

Em relação a alterações de temperatura corporal, a rabdomiólise pode estar associada aos dois extremos: hipertermia e hipotermia.

A hipertermia é mais frequente em ambientes quentes e úmidos, onde o corpo não tem capacidade de manter uma adequada temperatura corporal. A exposição excessiva ao sol ou a

ambientes de intenso calor provoca desidratação e eleva a temperatura corporal. A temperatura corporal aumentada e sem controle, além da desidratação, causa lesão celular.

A hipotermia pode afetar os mecanismos celulares, como a difusão e a osmose. Próximo aos 4°C ou 5°C, parte da água intracelular cristaliza e o líquido restante se torna hiperosmótico, produzindo edema celular e rotura das membranas celulares. Estas lesões são irreversíveis e determinam a morte celular.

d. Miopatias metabólicas

Deficiência de enzimas dos metabolismos dos glicídios, lipídeos ou nucleosídeos impedem a produção suficiente de Adenosina Trifosfato (ATP) para ação dos miócitos, o que pode causar rbdomiólise. Normalmente são doenças da infância, que provocam dor, fraqueza muscular e mioglobínúria em situações que não deveriam levar à necrose muscular (ex. atividades físicas leves e viroses).

e. Substâncias Farmacológicas

A utilização de substâncias farmacológicas pode ser correlacionada com o desencadeamento de rbdomiólise. Como exemplos, podem ser citados, anfetaminas, anfotericina B, antimaláricos, cocaína, colchicina, corticosteróides, depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), diuréticos, estatinas, fibratos, heroína, isoniazida, laxantes, monóxido de carbono.

As estatinas são os principais fármacos causadores de rbdomiólise. Provocam fraqueza ou dor muscular, associado à elevação de Creatinofosfoquinase (CPK).

f. Toxinas

O consumo excessivo de álcool está relacionado com risco de rbdomiólise. O indivíduo que consome bebida alcoólica tem predisposição para traumatismos, convulsões, compressão muscular prolongada por diminuição do nível de consciência, além do efeito miotóxico direto e de alterações eletrolíticas (ex. hipofosfatemia e hipocalcemia).

A rbdomiólise, como complicação do consumo de drogas (ex. álcool, cocaína e ecstasy), é relativamente frequente e tem multifatores precipitantes.

A exposição ao veneno de insetos (ex. abelhas e vespas) e de serpentes também podem provocar rbdomiólise tóxica.

g. Alterações eletrolíticas

A rbdomiólise pode estar associada a alterações eletrolíticas.

Estudos demonstram que a hipofosfatemia contribui para a necrose de células musculares estriadas na presença de alguma lesão prévia, porém, somente produz rbdomiólise, na coexistência de álcool.

O potássio é essencial para dilatação dos vasos sanguíneos da musculatura durante a atividade física, o que aumenta o aporte de oxigênio. A deficiência de potássio (hipocalcemia) pode causar rbdomiólise pela diminuição das reservas de glicídios e pela hipóxia associada.

A hiponatremia, a hipocalcemia e, sobretudo, os distúrbios metabólicos que cursam com aumento da osmolaridade plasmática, também estão associados à rbdomiólise.

h. Infecções

A rbdomiólise pode ser desencadeada por infecções virais, bacterianas, parasitárias ou fúngicas.

As infecções produzidas pelos vírus *Influenza A* e *B*, por meio de miotoxinas, destroem os miócitos após infecção do tecido muscular.

As infecções por *Legionellae*, *Streptococcus*, *Salmonella* e *Francisella tularensis* estão associadas mais frequentemente à rbdomiólise. Estas bactérias provocam necrose muscular por

infecção direta (ex. *Salmonella*), produção de toxinas (ex. *Legionella*) ou resposta imunológica à infecção (ex. produção de citocinas).

Importante salientar que, devido ao processo infeccioso, ocorre diminuição da perfusão sanguínea, o que contribui para o desenvolvimento de lesão muscular, favorecendo a disseminação bacteriana e evolução para septicemia.

3. Fisiopatologia

Para pensar em rabdomiólise é necessário que os militares de saúde tenham conhecimento dos mecanismos de ação da doença.

a. A lesão das células musculares (miócitos) conduz a uma alteração na capacidade de manutenção de condições internas estáveis (homeostasia) do cálcio e à depleção de ATP. O acúmulo de cálcio é a principal consequência da lesão muscular. Os mecanismos relacionados ao aumento da concentração de cálcio intracelular são:

1) lesão da membrana celular, permitindo influxo de sódio e cálcio para o interior do miócito;

2) baixos níveis de ATP que diminuem o efluxo de cálcio ATP-dependente, mantendo maior concentração deste no citoplasma;

3) fluxo de cálcio para o interior de reservatórios intracelulares rompidos (exemplo: mitocôndrias)

4) o influxo de sódio estimula a troca sódio/cálcio, contribuindo também para a diminuição do ATP e o aumento do cálcio intracelular.

O aumento dos níveis de cálcio nos miócitos desencadeia contração muscular persistente, provocando déficit de reservas energéticas e a conseqüente morte celular.

b. O principal mecanismo de lesão muscular, traumática ou não-traumática, está associado ao processo de reperfusão. O restabelecimento da perfusão sanguínea para o tecido lesado condiciona a migração de leucócitos e a disponibilidade de oxigênio necessário para a produção de radicais livres, estabelecendo reações inflamatórias miolíticas, que levam a perda da integridade celular, com liberação de toxinas intracelulares para a circulação sistêmica.

c. O edema muscular produzido e o aumento progressivo das pressões intracompartimentais, onde se localizam os músculos estriados, causam lesão e necrose muscular adicionais, caracterizando a síndrome compartimental.

Os militares de saúde devem saber que o aparecimento de hipercalemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia, mioglobulinemia, mioglobulinúria e elevação da CPK evidenciam destruição muscular.

A evolução para IRA depende de uma associação de mioglobulinúria e hipovolemia e/ou hipoperfusão renal.

d. Fisiopatologia das complicações da rabdomiólise

1) Hipovolemia

É resultante da saída de fluidos da circulação sanguínea para os compartimentos musculares afetados pela necrose muscular e pela inflamação no local de lesão.

2) Alterações eletrolíticas

A hipercalemia decorre da liberação de potássio intracelular e, conseqüente excreção renal.

A hipocalcemia está associada ao acúmulo de cálcio pelos músculos necrosados, por vezes com calcificação. Os baixos níveis séricos de cálcio provocam arritmia e convulsão.

A hipercalcemia tardia tem sido descrita em alguns casos de IRA mioglobinúrica. Durante o período de recuperação, o cálcio acumulado é liberado pelos músculos lesados.

A hiperfosfatemia decorre da liberação de fosfato pelo músculo e do seu acúmulo após o estabelecimento da insuficiência renal.

A hiperuricemia decorre da metabolização hepática dos nucleosídeos liberados pelos miócitos, provocando acidose metabólica e formação de cilindros tubulares nos rins.

3) Síndrome compartimental

Principalmente em casos de traumas, a síndrome compartimental pode ser uma causa ou, então, uma complicação da rabdomiólise. O acúmulo de fluido e a falência dos mecanismos de drenagem dos compartimentos musculares, por falta de energia, produzem aumento significativo das pressões intracompartimentais, piorando o quadro.

4) Coagulação intravascular disseminada (CID)

A CID é produzida pela liberação de tromboplastina pelas fibras musculares lesadas.

5) IRA mioglobinúrica

A rabdomiólise é uma causa importante de IRA mioglobinúrica, que apresenta os seguintes mecanismos fisiopatológicos básicos: vasoconstrição renal, formação de cilindros intraluminais e citotoxicidade direta da mioglobina.

Nesse caso, a elevação da creatinina plasmática é mais rápida e de maior magnitude, quando comparada com outros tipos de IRA.

É descrito que os fatores preditivos de IRA na rabdomiólise são: creatinina elevada; potássio e fosfato séricos elevados; baixo nível de albumina; presença de desidratação, inicialmente, e septicemia (complicação).

4. Diagnóstico

a. Manifestações clínicas

A suspeita clínica é essencial para chegar ao diagnóstico de rabdomiólise.

Os sinais e sintomas mais freqüentes são: mialgias, hipersensibilidade, fraqueza, rigidez e contraturas musculares.

Outros achados clínicos podem estar presentes, como: mal-estar geral, náuseas, vômitos, febre, palpitações, diminuição do débito urinário e alteração da coloração da urina (castanho-avermelhada).

b. Exames laboratoriais

O diagnóstico de rabdomiólise é definido por avaliação laboratorial.

Devem ser solicitadas dosagens de potássio, fosfato, ácido úrico e CPK, além de verificar a presença de mioglobina no sangue e na urina.

Observações:

- o CPK é um marcador sensível, porém inespecífico de rabdomiólise. Com a morte dos miócitos, a enzima é liberada para a circulação sanguínea, podendo atingir concentrações séricas na ordem de 100.000 U/L.

- elevações persistentes da CPK apontam para lesão muscular continuada, sendo particularmente relevante excluir a presença de um síndrome compartimental.

- tanto o metabolismo hepático, quanto a excreção renal da mioglobina, são rápidos e imprevisíveis, o que a torna um marcador de necrose muscular pouco sensível.

- a mioglobinúria pode ser esporádica e ocorrer apenas nas fases iniciais da rabdomiólise.

c. Outros exames de interesse para rabdomiólise:

- dosagem de transaminases (TGO e TGP) e de colesterol HDL, que podem estar elevados;
- dosagem de cálcio;
- determinação do pH sanguíneo, pelo risco de acidose metabólica;
- verificação do tempo de protrombina (TP) e do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), que podem estar prolongados;
- dosagem do número de plaquetas, que pode estar diminuído;
- dosagem da creatinina e da uréia séricas, que podem estar elevadas; e
- verificar presença de cilindros pigmentados no sedimento urinário.

Salienta-se que os testes urinários rápidos não distinguem a mioglobina, hemoglobina e eritrócitos.

d. Exames complementares de interesse:

- eletrocardiograma na hipercalemia;
- biópsia muscular nas doenças musculares metabólicas e inflamatórias; e
- eletromiograma e Ressonância Magnética na polimiosite.

5. Protocolo Assistencial

a. Medidas Preventivas

Considerando que grande parte dos casos de rabdomiólise no âmbito da Força é causada por atividade muscular excessiva, associada ou não à alteração de temperatura corporal, são consideradas como imprescindíveis as seguintes medidas abaixo:

1) estabelecer, no âmbito das Organizações Militares, a realização de palestras sobre rabdomiólise, disseminando conhecimento;

2) obedecer os parâmetros estabelecidos de temperatura ambiental e de umidade relativa do ar adequados para a prática de atividades físicas e de instrução no âmbito dos quartelamentos e campos de instrução;

3) estimular a prática do Treinamento Físico Militar (TFM) para adquirir condicionamento adequado;

4) estabelecer períodos de repouso aos militares durante atividades físicas ou exercícios militares intensos, particularmente em ambientes insalubres, com altas temperaturas e elevada umidade relativa do ar;

5) estabelecer períodos e orientar sobre a necessidade de hidratação;

6) ter apoio de saúde, pelo médico da OM ou de equipe de Atendimento Pré-Hospitalar (APH), em atividades de maior intensidade e risco;

7) estimular o condicionamento físico progressivo em treinamentos para cursos operacionais; e

8) respeitar o período necessário para a aclimação nos diferentes tipos de clima.

b. Medidas Terapêuticas

Os principais objetivos da terapêutica são o tratamento de causas específicas de lesão muscular (ex. alterações da temperatura corporal, infecções, toxicofilias, síndrome compartimental) e a prevenção e tratamento das complicações da rabdomiólise.

1) Protocolo de Atendimento:

Deverão ser adotadas as seguintes medidas aos militares com sinais clínicos de exaustão física, como mialgia, fraqueza muscular e urina escura, de acordo com o nível de consciência observado:

a) Consciência preservada: hidratação oral ou endovenosa, repouso, controle da temperatura corporal, retirando a roupa e aplicando compressas umedecidas, se for o caso, e observação durante 1 (uma) hora.

Observações:

- no caso de recuperação total do militar, o mesmo deverá ser liberado para retornar às suas atividades.

- no caso de não ocorrer melhora clínica, deverá ser efetivada apenas a hidratação endovenosa e o militar deverá ser evacuado para um ambiente hospitalar, tendo continuidade da hidratação e realizando os exames laboratoriais necessários.

b) Alteração do nível de consciência: evacuação imediata do militar para uma Organização Militar de Saúde (OMS), utilizando-se da evacuação aeromédica, se for o caso.

2) Tratamento das complicações eletrolíticas da rabdomiólise

Hipercalemia: frequentemente refratária às terapêuticas conservadoras. Se ocorrerem alterações eletrocardiográficas ou disritmias, e na ausência de resposta satisfatória à terapêutica convencional, deve ser considerado o uso de suporte dialítico. É o fator preditivo mais importante para o início de diálise.

Hiperfosfatemia: podem ser administrados quelantes do fósforo nos doentes conscientes.

Hipocalcemia: a administração de suplementos de cálcio deverá ser restringida à hipocalcemia sintomática (crise convulsiva) ou na hipocalcemia grave, pois parece ser um fator contribuinte para a elevação do cálcio sérico na fase de recuperação.

Hiperuricemia: o alopurinol pode ser utilizado para reduzir a produção de ácido úrico e como captador de radicais livres.

3) Prevenção e tratamento da IRA mioglobinúrica

Tendo em vista a influência da hipovolemia no desenvolvimento da IRA mioglobinúrica, a hidratação endovenosa agressiva e precoce (pré-nefrotoxicidade) é uma das medidas terapêuticas mais importantes na abordagem da rabdomiólise.

Recomenda-se a administração de volumes de até 12 L/dia, na ausência de oligúria, associados a uma diurese alcalina forçada (manitol).

Observações em relação ao Manitol:

- apesar da utilização clínica de Manitol ser controversa, existe evidência experimental do efeito protetor do manitol contra a IRA mioglobinúrica.

- estão descritos os seguintes mecanismos nefroprotetores do Manitol:

* é um diurético de ação proximal, facilitando a excreção de proteínas heme e diminuindo a formação de cilindros tubulares;

* tem propriedades vasodilatadoras renais; e

* é um captador de radicais livres, diminuindo o stress oxidativo, embora a contribuição desta capacidade antioxidante seja mínima.

- o Manitol atua como agente osmótico na transferência de fluido para o compartimento intravascular diminuindo o edema intersticial e o risco de síndrome compartimental.

4) Diminuição dos efeitos nefrotóxicos da mioglobina.

Expansão do volume plasmático: aumenta a perfusão renal, melhora o filtrado glomerular, aumenta a diurese e contribui para a diluição da mioglobina, diminuindo a formação de cilindros tubulares.

Administração de bicarbonato de sódio (NaHCO_3): a terapêutica sistêmica com NaHCO_3 é recomendada com o objetivo de ser atingido um pH urinário de 6,537. A alcalinização da urina é sustentada pela evidência experimental de nefroproteção, permitindo, ainda, a transferência de potássio sérico para o meio intracelular. Pode agravar a hipocalcemia pré-existente, precipitando atividade convulsiva, particularmente deletéria no contexto de lesão muscular prévia. Está contra-indicada no contexto de oligúria com sobrecarga hídrica associada.

Diuréticos como, os de alça e os inibidores da anidrase carbônica, podem ser utilizados. Os diuréticos de alça têm propriedades vasodilatadoras, aumentando o filtrado glomerular e o fluxo tubular e diminuindo a formação de cilindros de mioglobina, no entanto, estão associados à acidificação urinária e apresentam um efeito hipercalcúrico.

A furosemida é utilizada em alguns esquemas terapêuticos associada ao manitol.

A acetazolamida poderá estar indicada se ocorrer alcalose metabólica, após terapêutica com o bicarbonato ou se a acidúria persistir com alcalose. Este inibidor da anidrase carbônica III corrige a alcalose metabólica e aumenta o pH urinário.

A pentoxifilina tem sido utilizada no tratamento da rabdomiólise. Promove o fluxo sanguíneo capilar, diminui a adesão dos neutrófilos e a liberação de citocinas.

Em doentes com rabdomiólise grave ocorre uma diminuição rápida e significativa dos níveis de mioglobina sérica. Esta alteração na cinética da remoção da mioglobina independe da função renal e de quaisquer intervenções terapêuticas, incluindo hemofiltração, diálise peritoneal e hemodiálise.

As indicações para diálise são:

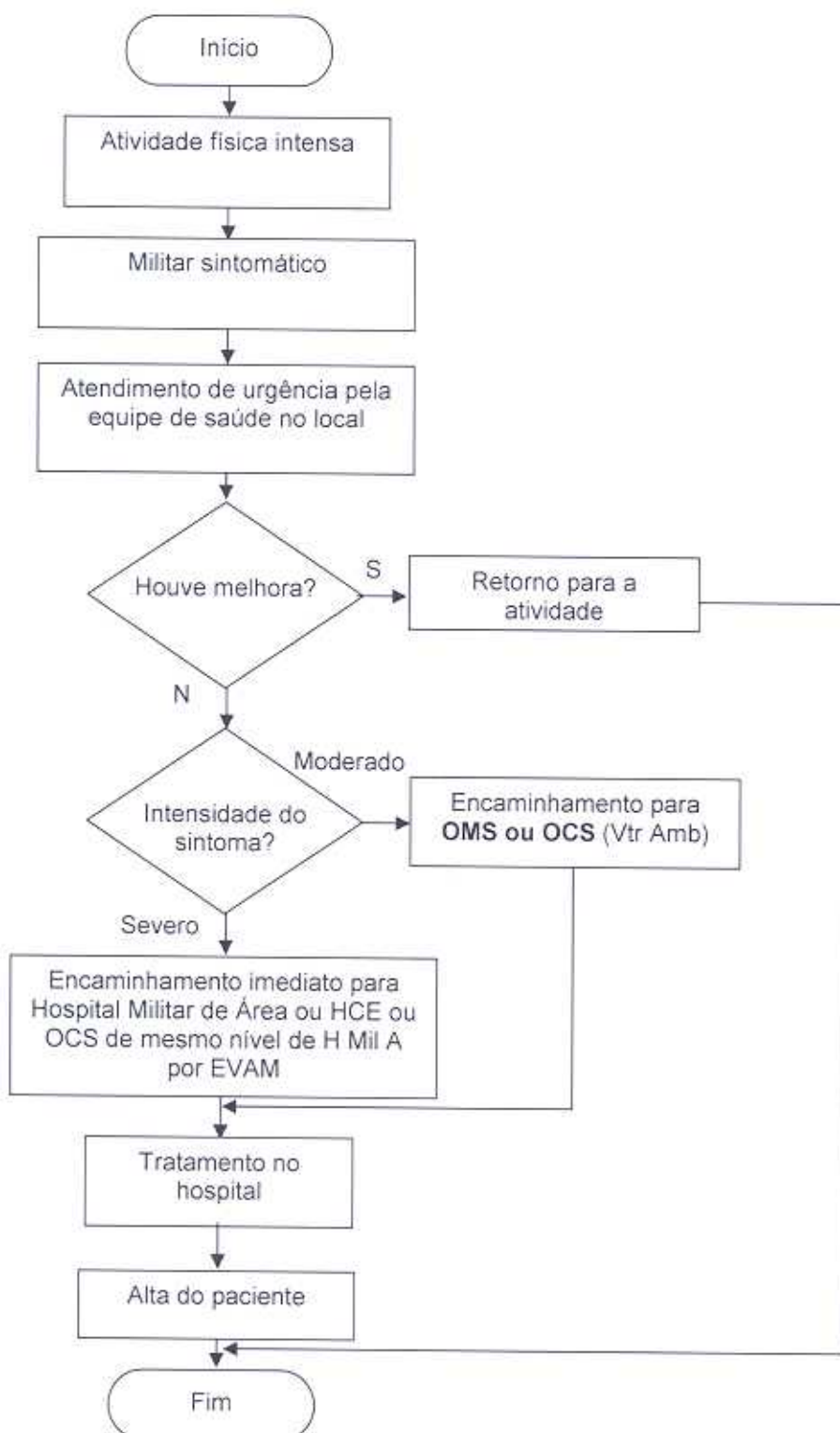
- IRA estabelecida;
- hipercalemia e acidose metabólica, refratárias ao tratamento conservador.

A hemodiálise e a diálise peritoneal não estão indicadas para a remoção de mioglobina, porém, a primeira apresenta vantagens na rabdomiólise traumática ao permitir a remoção eficiente de potássio, prótons e fosfato, sem o recurso da anticoagulação, e a segunda é uma alternativa a ser considerada na ausência de outras técnicas que permitam a remoção destes solutos acumulados.

5) Critério de Admissão em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI)

Os pacientes admitidos nas Unidades de Emergência das OMS com sinais clínicos e laboratoriais de rabdomiólise, com evolução para IRA, associada ou não a falências de órgãos ou sistemas, devem ser internados em UTI.

6. Algoritmo de Atendimento e Evacuação:



7. BIBLIOGRAFIA

1. GABOW PA, KAEHNY WD, KELLEHER SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61:141-152.
2. GLYNE P, ALLEN A, PUSEY C: Acute renal failure in practice. Imperial College Press 2002; Chapter 12: 296-306
3. RIZZI D, BASILE C, DI MAGGIO A et al: Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning: Neurotoxic manifestations, rhabdomyolysis and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6: 939-943
4. BETTER OS: History of the crush syndrome: from the earthquake of Messina, Sicily 1909 to Spitak, Armenia 1988. *Nephrol* 1997; 17(3-4): 3923-4.
5. BYWATTERS EGL, BEALL D: Crush injuries with impairment of renal function. *BMJ* 1941; 1: 427-432.
6. GRAVES EJ, GILLUM BS: Detailed diagnoses and procedures, National Hospital Discharge Survey, 1995. *Vital health Stat* 1997;13: 1-146.
7. VISWERSWARAN P, GUNTUPALLI J: Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 1999;15:415-428.
8. LAMEIRE N, MATTHYS E, VANHOLDER R et al: Causes and prognosis of acute renal failure in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2:316-22.
9. MCCORD JM, FRIDOVICH I: The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med* 1978; 68: 122-127.
10. VANHOLDER R, SEVER MS, EREK E, LAMEIRE N: Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1553-1561.
11. ODEH M: The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1417-1422.
12. MARKS AD: Myoglobinuria. *Am J Med Sci* 1971; 261:351--353.
13. LOPEZ JR, ROJAS B, GONZALEZ MA, TERZIC A: Myoplasmic Ca²⁺ concentration during exertional rhabdomyoly- NUNO GUIMARÃES ROSA et al sis. *Lancet* 1995; 345: 424-425.
14. CRAIG S. Rhabdomyolysis (citado a 20 Junho 2004). Disponível no endereço: <http://emedicine.com/emerg/topic508.htm>
15. KNOCHEL JP: Catastrophic medical events with exhaustive exercise: "White collar rhabdomyolysis". *Kidney Inter* 1990; 38: 709-719.
16. MCARDLE B, VERDI D: Myopathy due to defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 1951; 10:13-35.
17. THOMPSON PD, CLARKSON P, KARAS R: Statin-Associated Myopathy. *JAMA* 2003; 289:1681-1690.
18. STAFFA JA, CHANG J, GREEN L: Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 539-540.
19. PASTERNAK RC, SMITH SC Jr, BAIREY-MERZ CN, GRUNDY SM, CLEEMAN JI, LENFANT C: ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Am Coll Cardiol* 2002;40: 567-72.
20. LAYNE RD, SEHBAY AS, STARK LJ: Rhabdomyolysis and renal failure associated with gemfibrozil monotherapy. *Ann Pharmacother* 2004;38: 232-4.

21. KAMALIAH MD, SANJAY LD: Rhabdomyolysis and acute renal failure following a switchover of therapy between two fibric acid derivatives. *Singapore Med J* 2001 ;42:368-72.
22. SINGHAL PC, KUMAR A, DESROCHES L, GIBBONS N, MATTANA J: Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Med* 1992 ;92: 458-64.
23. WELTE T, BOHNERT M, POLLAK S: Prevalence of rhabdomyolysis in drug deaths. *Forensic Sci Int* 2004;139:21-5.
24. BUCHOLZ U, MOUZIN E, DICKEY R, MOOLENAAR R, SASS N, MASCOLA L: Haff disease: from the Baltic Sea to the U.S. shore. *Emerg Infect Dis* 2000;6:192-5.
25. GROB D : Rhabdomyolysis and drug –related myopathies. *Curr Opin Rheumatology* 1990; 2: 908-915.
26. KNOCHEL JP: Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opinions Reumatology* 1993; 5: 725-731.
27. KNOCHEL JP: Clinical effects of potassium deficiency on skeletal muscle, in *Potassium in cardiovascular and renal medicine*, edited by Whelton P, Whelton A, Walker W, New York, Marcel Dekker 1986; 97-109.
28. KNOCHEL J, SCHLEIN E: On the mechanisms of rhabdomyolysis in potassium depletion. *J Clin Invest* 1972; 51: 1750-1758.
29. PARTIN JC, PARTIN JS, SCHUBERT WK et al: Isolation of Influenza virus from the liver and muscle of a surviving case of Reye's syndrome. *Lancet* 1976; 2: 599-602.
30. WAKABAYASHI Y, NAKANO T, KIKUNO T, OHWADA T, KIKAWADA R: Massive rhabdomyolysis associated with influenza A infection. *Intern Med* 1994;33: 450-3.
31. ILLA L, NATH A, DALAKAS M: Immunocytochemical and virologic characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: Similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol* 1991; 29: 474-481.
32. SINNIAH R, LYE W. Acute renal failure from myoglobinuria secondary to myositis from severe falciparum malaria. *Am J Nephrol.* 2000; 20:339-43.
33. DUVIC C, RABAR D, DIDELOT F, NEDELEC G: Acute renal failure during severe malaria: physiopathology and therapeutic management. A propos of 2 cases. *Med Trop* 2000;60: 267-70.
34. MENEGHINI LF, OSTER JR, CAMACHO JR, GNOKOS PJ, ROOS BA: Hypercalcemia in association with acute renal failure and rhabdomyolysis. Case report and literature review. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 1-16.
35. LANE JT, BOUDREAU RJ, KINLAW WB: Disappearance of muscular calcium deposits during resolution of prolonged rhabdomyolysis-induced hypercalcemia. *Am J Med* 1990; 89: 523--525.
36. SHIEH SD, LIN YF, LIN SH, LU KC: A prospective study of calcium metabolism in exertional heat stroke with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Nephron* 1995; 71 428-432.
37. BETTER OS, STEIN JH: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990; 322: 825-829.
38. SCHWARTZ JT, BRUMBACK RJ, LAKATOS R, POKA A, BATHON GH, BURGESS AR: Acute compartment syndrome of the thigh. A spectrum of injury. *J Bone Joint Surg [Am]* 1989;71:392-400
39. SEVER MS, EREK E, VANHOLDER R et al: Clinical findings in the renal victims of a catastrophic disaster: the Marmara earthquake. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1942-9.

40. ZAGER RA: Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney International* 1996; 49: 314-326
41. OH MS: Does serum creatinine rise faster in rhabdomyolysis? *Nephron* 1993; 63: 255-57.
42. WARD MM: Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1553-7.
43. BYWATERS EGL, STEAD JK: The production of renal failure following injection of solution containing myohaemoglobin. *Q J Exp Physiol* 1944; 33: 53-70.
44. SHAH SV, WALKER PD: Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in glycerol-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 1988; 255: F539-F544.
45. HOLT S, MOORE K: Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol* 2000; 8: 72-76.
46. SYRIALA H, ZYUORI J, HUTTUNEN K, VAANANEN HK: Carbonic anhydrase 111 as a marker for diagnosis of rhabdomyolysis. *Clin Chem* 1990;36: 696
47. SEVER MS, EREK E, VANHOLDER R et al: Marmara Earthquake Study Group. Serum potassium in the crush syndrome victims of the Marmara disaster. *Clin Nephrol* 2003; 59:326-
48. BETTER OS: The crush syndrome revisited (1940-1990). *Nephron* 1990; 55: 97-103.
49. ENEAS F, SCHOENFELD, HUMPHRIES MH: The effect of infusion of mannitol-sodium bicarbonate infusion on the clinical course of myoglobinuria. *Arch Int Med* 1979; 139: 801-805.
50. ZAGER RA, FOERDER C, BREDL C: The influence of manitol on myohemoglobinuric acute renal failure: functional, biochemical, and morphological assessments. *J Am Soc Nephrology* 1991; 2: 848-855.
51. HOMSI E, BARREIRO MF, ORLANDO JM, HIGA EM: Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Renal Failure*; 19: 283-8,1997.
52. GUNAL AI, CELIKER H, DOGUKAN A et al: Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephro* 2004 Jul;15: 1862-7
53. KNOCHEL JP, DOTIN LN, HUMBURGER RJ: Heat stress, exercise, and muscle injury: Effects on urate metabolism and renal function. *Ann Intern Med* 1974; 81:321.
54. WAKABAYASHI Y, KIKUNO T, OHWADA T, KIKAWADA R: Rapid fall in blood myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure. *Intensive Care Med* 1994; 20: 109-112.