

# Insuficiência renal e rabdomiólise induzidas por exercício físico

José Galvão, Luís Gusmão, Marília Possante

Serviço de Nefrologia e Hemodiálise  
Departamento de Medicina do Hospital Militar Principal de Lisboa

## RESUMO

A rabdomiólise é uma situação ocasionalmente induzida pelo exercício físico, sendo o treino militar uma das situações mais conhecidas neste domínio. A insuficiência renal aguda é comum nestas situações, mas existem alguns factores susceptíveis de diminuir a sua incidência, designadamente a programação do treino e as condições climatéricas em que o exercício é desenvolvido. A correcção destes factores de agravamento constitui um objectivo fundamental.

Os autores abordam neste artigo os mecanismos de lesão renal, a evolução clínica, o

tratamento das complicações e a prevenção da rabdomiólise induzida pelo exercício físico.

**Palavras-chave:** Exercício físico; Hemoglobi-núria; Insuficiência renal aguda; Rabdomiólise.

## Acute renal failure and rhabdomyolysis induced by physical exercise

Rhabdomyolysis is a well known complication of vigorous exercise, such as in military recruits undergoing basic training.

Acute renal failure is a not uncommon complication, mainly if training is not well performed, or if the exercise takes place in adverse environmental conditions such as heat or humidity, and if there is dehydration. Individuals in good physical shape are not at risk of this condition.

This article is a review of renal lesion mecha-

---

Recebido em 14/10/2002  
Aceite em 13/01/2003

nisms, clinical evolution, treatment of complications and preventable intervention in physical exercise induced rhabdomyolysis.

## INTRODUÇÃO

O exercício físico foi sempre intuitivamente considerado benéfico, mas só nas últimas décadas a medicina acumulou dados que o confirmam. No entanto, o exercício poderá acarretar consequências nocivas, cujo espectro é muito vasto, podendo ir desde simples fascíte plantar até quadros graves de colite isquémica ou mesmo morte súbita<sup>1</sup>. Quando muito intenso ou desenvolvido em condições adversas poderá originar lise muscular, provocando rhabdomiólise<sup>1-4</sup>.

A primeira descrição moderna da rhabdomiólise é atribuída a Bywaters e Bell<sup>4</sup>, que em 1941 descreveram quatro casos de síndrome de esmagamento durante o bombardeamento de Londres. Todos eles desenvolveram insuficiência renal aguda (IRA), tendo falecido durante a primeira semana. O exame microscópico revelou cilindros fragmentados a nível tubular renal, no entanto a relação entre a lesão muscular e a insuficiência renal não ficou esclarecida.

Nos anos subsequentes várias outras etiologias lhe foram associadas, designadamente o trauma cirúrgico, toxinas e intoxicações por drogas, tendo sido também incluído o exercício físico como causa etiológica e classificativa por Korein<sup>5</sup> *et al* em 1959. Em 1972 Rowland incluiu-o na revisão clássica da mioglobinúria<sup>6</sup>.

Nem todo o exercício físico desencadeia lesão muscular. No entanto, se desenvolvido em situações particulares, designadamente

condições de treino mal programadas, exercício muito violento, sobretudo de tipo excêntrico, ou condições climatéricas adversas (excesso de calor ou humidade) poderá ocorrer rhabdomiólise<sup>1,7</sup>. Inicialmente associada quase exclusivamente ao treino militar, esta encontra-se hoje descrita nas mais variadas situações de desempenho de exercício físico violento: maratonas, "fitness", etc.<sup>1</sup>.

Existe provavelmente um certo grau de rhabdomiólise em todo o exercício físico violento de que são consequência as dores musculares, empastamento e dificuldade de locomoção nos dias subsequentes ao desenvolvimento do mesmo<sup>1</sup>.

A rhabdomiólise é um síndrome caracterizado por necrose muscular com libertação de constituintes celulares para a circulação sanguínea<sup>1</sup>. A sua incidência no exercício físico é muito variável entre os diversos autores, dependendo das características da população estudada<sup>8-10</sup>. Do ponto de vista fisiopatológico alguns autores aceitam a existência de condicionante genética, mas esta hipótese não é aceite por todos. A necrose isquémica consequente a alterações hemodinâmicas ou de hidratação, assume papel importante no início da lesão muscular<sup>1</sup>. A hipocaliémia resultante da depleção por sudorese condiciona redução da irrigação sanguínea, tendo como resultado cãimbras e necrose isquémica, contribuindo também para rhabdomiólise<sup>11</sup>.

A lesão da membrana das células musculares resulta de lesão mecânica directa<sup>12-14</sup> ou incapacidade em manter os gradientes osmóticos, com consequente libertação de constituintes intracelulares: mioglobina, hemoglobina, endotoxinas, substâncias tóxicas vasoactivas, precursores das purinas, creatinina, potássio, ácido úrico, cálcio, fosfato e creatinoquinase (CK)<sup>2, 15</sup>. Se algumas destas substâncias não impõem qualquer atitude, outras, acima de

determinados níveis, terão de ser corrigidas, devido às consequências nefastas que originam. Estas substâncias poderão ser recicladas, metabolizadas ou excretadas por via renal, hepática ou intestinal<sup>1</sup>.

## MECANISMO DE LESÃO RENAL

### 1 – Citotoxicidade ao nível do tubo proximal

A hemoglobina e a mioglobina, contrariamente ao que inicialmente se pensava, parecem não ter só por si carácter nefrotóxico<sup>(1)</sup>. Ambas circulam ligadas a proteínas (hemoglobina com haptoglobina e mioglobina com globulina), aparecendo na urina apenas após saturação da sua capacidade de ligação proteica. Existem no entanto diferenças substanciais entre as duas. O poder de ligação da mioglobina é menor (acima de 23 mg/dl liga-se apenas em 50%). Este monómero é também mais facilmente filtrável porque o seu peso molecular (PM) é menor (17.000 d), dando à urina a cor tipicamente escura<sup>1</sup>. Em contrapartida a hemoglobina é fracamente filtrada, devido à sua grande dimensão (PM = 69.000 d na forma de tetrámero e 34.000 d na forma de dímero). Consequentemente a existência de hemoglobinúria pressupõe elevada concentração sérica, o que confere ao plasma coloração tipicamente vermelha ou castanha. Ao contrário, a mioglobina não produz alteração da coloração do soro. As duas proteínas são reabsorvidas a nível tubular por endocitose.

O aparecimento dos hemes pigmentados na urina está assim dependente dos seguintes factores:

- Quantidade de proteínas de ligação existente (comprometida se existir doença hepática).
- Taxa de filtração glomerular na altura da libertação dos hemes.
- Poder de reabsorção a nível tubular.
- No entanto, uma vez presentes na urina, e em determinadas situações, estas substâncias adquirem capacidade nefrotóxica<sup>16</sup>:
- Coexistência de desidratação, choque, hipovolémia, febre, acidose.
- Lesão renal prévia, por isquémia ou anóxia.
- Administração concomitante doutro agente nefrotóxico.

Ambas podem ser dissociadas em hematina (ferrihemato) na presença de pH urinário <5,6, sendo esta hematina directamente nefrotóxica<sup>17</sup>.<sup>18</sup>. Enquanto a hemoglobina só penetra nas células se elas tiverem sido lesadas previamente por isquémia, anóxia ou hematina, a mioglobina, dado o seu PM mais baixo, penetra nas células mais facilmente e alguns autores atribuem-lhe carácter nefrotóxico directo, mesmo que presente em meio alcalino.

### 2- Obstrução intratubular

Contrariamente a outras situações de necrose tubular aguda (NTA), a excreção fraccional de sódio é muitas vezes inferior a 1, facto que poderá reflectir a existência preponderante de obstrução tubular<sup>19</sup>.

### 3- Outros factores que contribuem também para a lesão renal são:

Isquémia por depleção de volume. No modelo animal, as alterações hemodinâmicas que induzem IRA poderão ser devidas a activação do sistema renina-angiotensina, redução do volume extracelular provocando hipoperfusão renal e alteração da síntese das prostaglandinas.

A própria lesão muscular provoca sequestro de fluidos que podem atingir 12 l nas primeiras 48 horas. Esta redução da perfusão renal pode ainda ser exacerbada pela inibição do efeito vasodilatador do óxido nítrico induzida pela hemoglobina, já que aquele é o principal factor de relaxamento endotelial. A alteração da permeabilidade da membrana por deposição de fibrina e a oxidação celular com libertação de radicais livres, também podem contribuir. A hiperuricémia em situações de hipovolémia com diminuição da diurese, e em presença de urina ácida, pode provocar deposição de cristais de urato a nível tubular renal.

### QUADRO CLÍNICO E LABORATORIAL

A apresentação clássica da rabdomiólise<sup>1,20</sup> é constituída pela tríade:

- Mialgias.
- Fraqueza muscular.
- Urina escura.

Estes sintomas são extraordinariamente inconstantes e não específicos, podendo estar ausentes em cerca de 50% dos casos, sobretudo na fase inicial da doença, pelo que o diagnóstico precoce exige quase sempre um alto índice de suspeição clínica e posterior confirmação laboratorial<sup>21</sup>.

O exercício físico decorre frequentemente

com mioglobínemia, mioglobinúria e aumento de CK<sup>22, 23</sup>. A urina escura poderá aparecer após exercício físico também devido a outras causas: hemólise, hepatite, malária, drogas, traumatismo genito-urinário ou nefropatias<sup>1, 21</sup>. Outras vezes a pigmentúria poderá não existir, se a quantidade de mioglobina for insuficiente para provocar alteração perceptível da coloração da urina, ou se eventualmente passou despercebida na fase prévia à observação clínica. A clearance da mioglobina é mais rápida do que a dos enzimas, não sendo invulgar a elevação dos níveis séricos do CK não acompanhada de presença da mioglobina. De igual modo a mialgia é também muito variável de doente para doente e se no síndrome de esmagamento a lesão muscular é óbvia, noutras situações esta pode nunca se tornar evidente, ou decorrer com sintomas mínimos.<sup>25</sup>

A libertação dos constituintes intracelulares provoca hipercalcémia, hiperfosfatémia e hiperuricémia, no entanto o aumento do CK é a marca da lesão muscular, encontrando-se aumentada em todos os casos de rabdomiólise, podendo atingir valores >100.000 UI/ l. A fracção do CK aumentada é quase exclusivamente a MM, no entanto a fracção MB poderá também encontrar-se acima do normal, o que se explica devido à libertação da fracção existente a nível do músculo esquelético, embora em pequenas quantidades, se comparada com a existente ao nível do músculo cardíaco<sup>1</sup>.

Frequentemente existem também elevação da desidrogenase láctica e da transaminase glutámico oxalacética, bem como da aldolase, sendo esta específica da lesão muscular, porém de difícil determinação laboratorial. Na fase inicial é característica a hipocalcémia, não só por deposição de fosfato de cálcio a nível do músculo lesado com entrada do cálcio nas células musculares, mas também por diminuição dos níveis de 1,25 - dihidrocolecalciferol

induzido pela hiperfosfatemia. Porém nas fases mais tardias a reabsorção destes depósitos e/ou a tentativa de correção dos valores de cálcio para níveis óptimos poderá provocar hipercalcemia. Existem ainda outros factores implicados no equilíbrio fosfocálcico, designadamente resistência óssea à paratormona, que contribui para a hipocalcemia. A hipercalcemia, característica da fase diurética, deve-se também ao aumento dos níveis de 1,25 – dihidrocolecalciferol por recuperação da função renal.

Lopes *et al* encontraram aumento substancial do cálcio intracelular ao nível do músculo do doente com rabdomiólise, não se sabendo se este aumento sucede ou precede o quadro de rabdomiólise<sup>1, 26</sup>.

A presença de mioglobínúria estabelece o diagnóstico de rabdomiólise, no entanto esta poderá não estar presente à data da observação<sup>1, 20-23</sup>. A sua pesquisa através do teste Dipstick (ortotuloidina) é de fácil determinação. No entanto este reage também com o fragmento globina, pelo que constitui diagnóstico apenas na ausência de hematúria ou hemólise<sup>1</sup>. Algumas séries referem este teste positivo em 74% de doentes com rabdomiólise sem hematúria. No entanto a determinação por RIA tem maior sensibilidade e especificidade<sup>18, 23</sup>.

A mioglobina pode ser detectada na urina quando os níveis de soro excedem valores de 1.500 a 3.000 mg/ml. O doseamento da mioglobina sérica é de difícil determinação laboratorial, e nem sempre é um teste disponível.

A libertação de creatinina intracelular e também de creatina, com conseqüente conversão em creatinina a nível do fluido extracelular provoca um aumento desproporcional relativamente aos níveis da ureia, desta forma a relação ureia/creatinina é mais baixa do que o normal, podendo atingir valores <10, o que, na ausência de azotemia pré-renal, é também muito sugestivo de rabdomiólise<sup>27, 28</sup>.

Laboratorialmente podemos também encontrar<sup>17</sup>:

- Acidose metabólica por acumulação sérica de hidrogénio e sulfato devido a libertação de proteínas excedendo a capacidade de excreção renal;
- Acidose láctica e urémica;
- Leucocitose;
- Cilindros granulosos pigmentados;
- Aumento de bilirrubina;
- Trombocitopenia e descida de fibrinogénio, existindo muitos casos que decorrem com coagulação intravascular disseminada (CID).

Embora laboratorialmente seja característica a tríade: elevação do CK, urina escura e cilindros granulosos pigmentados, o diagnóstico assenta fundamentalmente na suspeição clínica na altura da avaliação inicial da doença, dado que muitas das situações se encontram decapitadas<sup>21</sup>.

O despiste poderá ser efectuado com a ajuda do teste Dipstick que, sendo positivo na ausência de hematúria, é fortemente sugestivo de mioglobínúria, não dispensando contudo a restante avaliação laboratorial<sup>29</sup>.

## COMPLICAÇÕES

As complicações da rabdomiólise advêm dos efeitos locais da lise muscular e dos efeitos sistémicos das substâncias libertadas. A lesão do sarcolema induz várias trocas entre os compartimentos extra e intracelulares. Estas mudanças hidroelectrolíticas podem causar alterações bioquímicas e hemodinâmicas significativas nas horas e dias subsequentes à lesão muscular<sup>30</sup>.

A nível sistémico existe habitualmente depleção de volume por sequestro de fluidos a

nível muscular que pode motivar hipovolémia (por vezes com choque), e alterações bioquímicas (hipercaliémia, hiperfosforémia, hiperuricémia, hipocalcémia e acidose metabólica), carecendo de intervenção terapêutica<sup>20, 25</sup>. A CID é resultante da activação da cascata da coagulação por factores libertados a nível muscular e a insuficiência renal é devida a múltiplos factores já atrás abordados, podendo atingir uma incidência de 17% a 40%<sup>1</sup>, sendo no entanto menor no caso de rabdomiólise consequente ao exercício físico, quando comparada com outras etiologias, provavelmente devido a inexistência de cofactores nefrotóxicos<sup>8, 9, 31</sup>.

A IRA oligúria é frequente no início da doença sendo a lesão renal devida a contribuição conjunta da isquémia, da obstrução tubular pelos hemes pigmentados (mioglobínúria devido a rabdomiólise ou hemoglobínúria devida a hemólise intravascular), e ainda da lesão tubular pelo ferro livre<sup>30-33</sup>.

Localmente pode ocorrer edema com síndrome de compartimento, que pode necessitar de fasciotomia<sup>27, 34</sup>. Tardamente pode existir hipercalcémia pelas razões atrás referidas.

## INTERVENÇÃO TERAPÊUTICA

O objectivo fundamental deve consistir na prevenção das complicações. Assim, na presença de mioglobínúria ou se os níveis de CK forem superiores a 5.000UI/ L, torna-se indispensável:

- Hidratação agressiva e precoce, inicialmente com necessidades que podem ser superiores a 10l/dia. Deve iniciar-se com soro fisiológico (2.000 – 3.000 ml/h) até estabilidade hemodinâmica, convertendo-se a 300 – 500 ml/h para manter uma diurese mais ou menos 300 ml/h<sup>1, 10, 35-37</sup>.

Dado que o maior erro nestas situações é a não hidratação conveniente, a avaliação do estado hídrico deve ser efectuada através da medição da PVC ou monitorização hemodinâmica através de cateter de Swan-Ganz.

- Forçar diurese com manitol: a diurese osmótica pode prevenir a precipitação tubular e aumentar a clearance dos pigmentos. Após correcção da hipovolémia, administrar manitol na dose de 25 gr/6h até desaparecimento da mioglobínúria, excepto se houver contraindicação por excesso hídrico ou de osmolaridade<sup>35, 37</sup>. No caso de não obtenção de resposta diurética iniciar furosemida.
- Administrar bicarbonato de sódio para alcalinização da urina mantendo um Ph urinário > 6 < 7,45. Se o Ph for > 7,45 suspender bicarbonato ou administrar acetazolamida (10, 35)
- A hipercaliémia deve ser corrigida se o potássio for > 6 mEq/l ou se existirem alterações da condução ventricular. A terapêutica convencional com insulina e glicose não é eficaz, tal como os beta agonistas ou bicarbonato de sódio, por lesão da membrana celular, podendo exigir utilização de resina permutodara de iões ou mesmo recurso a depuração extrarenal.
- A hiperuricémia deve ser corrigida, se for severa, com administração de allopurinol; no entanto a hidratação adequada é suficiente para prevenir complicações dos níveis elevados do ácido úrico.
- A hiperfosfatémia deve ser corrigida com quelantes, de forma a evitar deposição tecidual e produção de 1–25 dihidrocolecalciferol. A administração de cálcio pode agravar a deposição a nível muscular sob a forma de fosfato de cálcio, e

provocar agravamento da hipercalemia na fase diurética de recuperação da IRA. Desta forma a administração de cálcio deve ser reservada apenas para a hipercalemia severa ou hipoperfusão por disfunção ventricular.

O síndrome de compartimento pode ser agravado pela hidratação, carecendo de fasciotomia<sup>(38)</sup>. A IRA impõe muitas vezes recurso a técnicas dialíticas. No entanto há alguns aspectos que se revelam de importância para a sua prevenção, embora por vezes controversos:

- A oligúria e acidúria potenciam o início de lesão renal.
- A alcalinização da urina com bicarbonato protege a lesão renal pela mioglobínúria. No entanto a administração de bicarbonato pode também ser deletéria, já que a alcalose metabólica pode agravar a hipocalcemia<sup>20</sup>. O aumento da diurese só por si pode aumentar o Ph urinário, não carecendo portanto de administração de bicarbonato.
- A administração de manitol é também controversa. Pode reduzir o consumo de oxigénio a nível tubular renal por reduzir a reabsorção de sódio, o que pode diminuir a isquémia renal. No entanto a administração de manitol deve ser efectuada com prudência, já que a diurese osmótica pode, se não se proceder a reposição adequada de volume, agravar a hipovolemia.

## INTERVENÇÃO PREVENTIVA E EVOLUÇÃO

É fundamental proporcionar adequada hidratação pré, intra e pós-exercício, e ter em atenção as condições ambientais onde este se

desenvolve, designadamente calor e humidade<sup>22</sup>.

Promover treino prévio e progressivo<sup>1,17</sup> dado que este tem os seguintes benefícios:

- Melhora o fluxo renal por reduzir a activação do sistema nervoso simpático, com diminuição de angiotensina II, norepinefrina, dopamina, neuropeptidos e endotelinas.
- Melhora o metabolismo da glicose.
- Aumenta o reflexo cardiaco que por sua vez diminui o reflexo simpático.
- Melhora a redistribuição da irrigação sanguínea por aumento do débito cardíaco provocando vasodilatação e promovendo "roubo" vascular dos órgãos inactivos.
- Aumenta os substratos neoglicogénicos no fígado (lactato, alanina, glicerol) e diminui também a neoglicogénese devido a aumento de oxidação do lactato pelo músculo esquelético.
- Atenua em cerca de 20% a redução da perfusão renal que acontece durante o exercício.

O prognóstico destas situações, em termos de sobrevivência, é favorável em cerca de 78% dos casos, verificando-se uma recuperação total da função renal<sup>27</sup>. Os níveis do CK deverão descer 50% de 48 em 48 horas. Em caso contrário suspeitar da eficácia terapêutica ou de fenómeno de «second wave» consequente a mioedema, acidose e hiperuricémia, que agravam a isquémia inicial. Embora nem sempre os níveis enzimáticos sejam preditivos do desenvolvimento de IRA, existe contudo uma boa correlação: 58% dos doentes que desenvolvem IRA apresentam níveis de CK > 16.000 g/l enquanto, apenas 11% dos doentes que não desenvolvem IRA apresentam estes níveis<sup>39</sup>.

Em conclusão podemos afirmar que:

- As repercussões renais motivadas pelo exercício não são infrequentes e por vezes assumem gravidade.
- A maioria das situações decorrem com mioglobínúria subclínica, tornando difícil o seu diagnóstico.
- Existe relação directa destas lesões e a intensidade do exercício.
- Alguns aspectos são fundamentais para a sua prevenção: boa hidratação, programação de treino adequado beneficiando o aumento gradual da intensidade do exercício, e ainda as condições ambientais em que o mesmo se desenvolve.

#### **CORRESPONDÊNCIA:**

Dr. José Galvão  
Serviço de Nefrologia e Hemodiálise do Hospital  
Militar Principal  
Rua de S. António à Estrela  
1350 - 291 Lisboa

#### **Referências**

1. HAMER R. When exercise goes awry : Exertional rhabdomyolysis. *Scotch Med J* 1997; 90:548-51.
2. KNOCHEL. Catastrophic medical events with exhaustive exercise "white collar rhabdomyolysis. *Kidney Int* 1990; 38: 709-19.
3. KEAST D, CAMERON K, MORTON AR. Exercise and the immune response. *Sports Med* 1988; 5: 248-67.
4. BYWATERS EGL, BELL D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J* 1941; 1: 427-32.
5. KOREIN J, CODDON DR, MOWREY FH. The clinical spectrum of paroxysmal paralytic myoglobinuria. *Neurology* 1959; 9: 767-85.
6. ROWLAND LP, PENN AS. Myoglobinuria. *Med Clin North Am* 1972; 56:1233-54.
7. KNOCHEL JP. Exertional rhabdomyolysis. *N Engl Med* 1972; 287: 927-9.
8. SINERT R, KOHL L, RAINONE T *et al.* Exercise induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 1301-6.
9. KNOTTENBELT JD. Traumatic rhabdomyolysis from severe beating. Experience of volume diuresis in 200 patients. *J Trauma* 1994; 37: 214-9.
10. SONI SN. Rhabdomyolysis after exercise. *Postgrad Med* 1993; 94: 128-32.
11. LONKA L, PEDERSEN RS. Fatal rhabdomyolysis in a marathon runner. *Lancet* 1987; 1: 857-8.
12. DEMOS MA, GITIN EL, KAGEN LJ. Exercise myoglobinemia and acute exertional rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1974; 134: 669-73.
13. HOLLOSZY JO, MAC Seearraigh ET, Kallmeyer JC. Myoglobinuria, Rhabdomyolysis, and marathon running. *QJ Med* 1978; 463-72.
14. HOLLOSZY JO: Biochemical adaptations in muscle, effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem* 1967; 242:2278-82.
15. DUDLEY GA, TESCH PA, MILLER BJ *et al.* Importance of concentric actions in performance adaptations to resistance training. *Aviat Space Environ Med* 1991; 62: 543-50.
16. HONDA N, KUROKAWA K. Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Kidney Int* 1983; 23: 888-98.
17. VISWESWARAN P, GUNTUPALLI. Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 1999; 15: 415-28.
18. ZAGER RA, BURKHART KM, CONRAD DS, GMUR DJ. Iron, heme oxygenase, and glutathione: Effects on myohemoglobinuria proximal tubular injury. *Kidney Int* 1995; 48: 1624-34.
19. ZAGER RA. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. *Lab Invest* 1989; 60: 619-29.
20. GABOW PA, KAEHNY WD, KELLEHER SP. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982; 61:141-52.
21. MOGHTADER J, BRADY WJ JR, BONADIO W. Exertional rhabdomyolysis in a adolescent athlete. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13: 382-5.
22. SCHWABER MJ, LISS HP, STEINER I, BREZIA M. Hazard of sauna use after strenuous exercise. *Ann Intern Med* 1994; 120: 441
23. OLERUD JE, HOMER LD, CARROLL NW. Incidence of acute exertional rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1976; 136: 692-7.
24. CAPT JOHN K. HURLEY, MC USNR – R. Severe rhabdomyolysis in Well Conditioned Athletes. *Mil Med* 1989; 154: 244-5.
25. GROSSMAN RA, HAMILTON RW, MORSE BM *et al.* Non traumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. *N Engl J Med* 1974; 291: 807-11.
26. LOPEZ JR, ROJAS B, GONZALEZ M *et al.* Myoplasmic calcium concentration during exertional rhabdomyolysis. *Lancet* 1995; 345: 424-5.
27. WOODROW G, BROWNJOHN AM, TURNEY JH. The clinical and biochemical features of acute renal failure due to rhabdomyolysis. *Renal Fail* 1995; 17 (4): 467-74.
28. OH MS. Does serum creatinine rise faster in rhabdomyolysis. *Nephron* 1993; 63:255-7.
29. HAMILTON RW, GARDNER LB, PENN AS, *et al.* Acute tubular necrosis caused by exercise-induced myoglobinuria. *Ann Intern Med* 1972;77:77-82.
30. DERSTAPPEN T, MATHIAS K, LOSSE B. Complications of acute exertional rhabdomyolysis (Meyer-Betz Syndrome). *Dtsch Med Wochenschr* 1995; 120: 245-51.



31. SINERT R , KOHL L, RAINONE T, SCALEA T. Exercise-induced rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med* 1994; 23: 1301-6.
32. ZAGER RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1996; 49: 314-26.
33. LUSCHER TF, BOCK HÁ, YANG Z, DIEDERICH D. Endothelium-derived relaxing and contracting factors: Perspectives in nephrology. *Kidney Int* 1991; 39: 575-90.
34. ODEH, M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1417-22.
35. BROWN J A, ELLIOT M J, SRAY WA. Exercise-induced upper extremity rhabdomyolysis and myoglobinuria in shipboard military personnel. *Mil Med* 1994; 159: 473-5.
36. SCHULZE VE. Rhabdomyolysis as a cause of acute renal failure. *Postgrad Med* 1982; 72: 145-58.
37. BETTER OS, STEIN JH. Early Management of Shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990; 322: 825-9.
38. WHITESIDES TE, HANEY TC, MORIMOTO K, HARADA H. Tissue Pressure measurements as a determinant for the need of fasciotomy. *Clin Orthop* 1975; 113: 43-51.
39. WARD MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988;148: 1563-67.