

Rabdomiólise Devido ao Uso de Estatina em Altas Doses: Relato de Caso

***Mirnaluci P. Ribeiro Gama
Silviane Pellegrinello
Sheyla Santos Quelle Alonso
Juliana Filus Coelho
Caroline F. Luz Martins
Glyne Lopes Kujew Biagini***

*Serviço de Endocrinologia e
Diabetes do Hospital
Universitário Evangélico de
Curitiba, Vinculado à
Faculdade Evangélica do
Paraná, Departamento de
Medicina Interna, Curitiba, RS.*

*Recebido em 21/01/05
Revisado em 05/03/05 e 19/04/05
Aceito em 09/08/05*

RESUMO

A rabdomiólise tem sido motivo de publicação na literatura médica há mais de 50 anos. Nas últimas décadas, com o advento das estatinas, usadas na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular, este assunto volta como importante complicação, muitas vezes fatal, do uso desta classe de drogas. A rabdomiólise associada ao uso das estatinas ocorre principalmente devido a associações medicamentosas. A seguir, descreveremos um caso de uma paciente em uso de altas doses de Sinvastatina, devido à doença aterosclerótica difusa, que desenvolveu quadro compatível com rabdomiólise resultando em óbito. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:604-609)

Descritores: Rabdomiólise; Estatinas; Miopatia; Hipercolesterolemia; Sinvastatina

ABSTRACT

High Doses Statins Administration Causing Rhabdomyolysis: Case Report. Rhabdomyolysis has been the theme in medical literature for the last fifty years. In these last decades, with statins being used in primary and secondary cardiovascular prevention events, this theme returns and statins are now pointed as the trigger to this almost always fatal complication. Rhabdomyolysis due to statins administration occurs mainly in association with other drugs. Our case reports on a patient with fatal statin-induced rhabdomyolysis whose medical history included diffuse atherosclerotic disease. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/4:604-609)

Keywords: Rhabdomyolysis; Statins; Myopathy; Hypercholesterolemia; Simvastatin

EM 1941, DURANTE A 2^A GUERRA MUNDIAL, Bywaters e Beall (1) descreveram os quatro primeiros casos de vítimas que, depois de expostas a bombardeios, desenvolveram insuficiência renal aguda (IRA) resultando em óbito no decurso de uma semana. Durante a necrópsia foram encontrados, nos túbulos renais, cilindros pigmentados que, na época, não puderam ser explicados, apesar de atualmente estar claro que estavam relacionados a lesão muscular maciça. Este quadro foi mais tarde denominado rabdomiólise. Três décadas depois, novos casos de rabdomiólise foram descritos, expandindo o conhecimento sobre a etiologia do dano muscular (2).

As estatinas são drogas usadas no tratamento das dislipidemias, com estudos comprovando sua ação na redução da mortalidade por doença cardiovascular (DCV). Seus benefícios são independentes de sexo ou idade, sendo usados tanto na prevenção primária quanto na secundária de DCV (3).

Em 2001, o *National Cholesterol Education Program* (NCEP), *Adult Treatment Panel III* (7) divulgou novas diretrizes para o tratamento do LDL colesterol, diminuindo o seu valor-alvo, aumentando assim o número de usuários de estatina (4-10).

Após a retirada do mercado, em 2001, da cerivastatina, médicos e pacientes têm demonstrado uma maior preocupação quanto aos possíveis efeitos deletérios desta classe de medicamentos (4-6).

A rabdomiólise é um possível efeito colateral do uso das estatinas, e consiste em necrose muscular com liberação de constituintes musculares na circulação (2,11-13). A severidade dos casos varia desde elevações enzimáticas leves sem mialgia, assim como dores musculares sem elevações enzimáticas, até casos severos de insuficiência renal aguda e óbito. Além da estatina, a rabdomiólise pode ser causada por politrauma, exercícios físicos extenuantes, doenças metabólicas, viroses, toxinas ou induzidas por outras drogas (11,12,14).

A seguir, apresentamos um caso de uma paciente feminina de 71 anos, com diagnóstico de rabdomiólise induzida por sinvastatina.

RELATO DO CASO

Paciente de 71 anos, do sexo feminino, procedente de Matinhos, PR, foi admitida no pronto-socorro do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba com quadro de dispnéia importante. Familiares referiam que ela sofreu queda do mesmo nível há 10 dias, piorando uma dor muscular já existente há alguns dias em região de coxas e quadril. Apresentou piora progressiva do quadro com dificuldade de deambulação. Após quatro dias, consultou um neurologista em sua cidade, que sugeriu o diagnóstico de miosite e prescreveu medicações sintomáticas. Após 2 dias, a paciente ficou restrita ao leito e a família recebeu orientação de nosso serviço para trazê-la em consulta, realizar exames laboratoriais e descontinuar o uso da sinvastatina, o que levou a melhora discreta da dor muscular. A paciente não foi trazida para avaliação médica naquele momento e realizou apenas os exames solicitados pelo neurologista de sua cidade. Após 48 horas, iniciou com dispnéia, que teve piora progressiva até a sua chegada em nosso pronto-socorro.

A paciente tinha história pregressa de *diabetes mellitus* (com microalbuminúria positiva= 78mg/dL), hipertensão arterial e aterosclerose difusa com espessamento de carótidas e estenose de artérias renais (40% e 50%), diagnosticada recentemente por ecodoppler após piora da função renal com uso de captopril (creatinina: 0,4 foi a 1,5mg/dL e retornou a 0,87mg/dL com retirada do captopril). Apresentava um índice de massa corpórea de 29,7Kg/m². Estava em uso de glimepirida 6mg/d, acarbose 50mg 2x/d, 12UI de

insulina NPH humana à noite, indapamida 2,5mg/d, atenolol 50mg/d, amlodipina 10mg/d e sinvastatina 80mg/d. A estatina foi usada por 2 anos na dose 20mg/d e havia sido aumentada há 6 meses para 40mg/d, pois o LDL-colesterol permanecia com valores entre 190 e 220mg/dL. Como o LDL permanecia alto, entre 150 e 170mg/dL e a paciente tinha aterosclerose difusa, a sinvastatina foi novamente aumentada de 40 para 80mg há cerca de 40 dias.

O exame físico da admissão mostrava uma paciente em mau estado geral e torporosa. Dados vitais: frequência cardíaca (FC): 40 batimentos por minuto, pressão arterial (PA): 160 x 110mmHg, frequência respiratória (FR): 36 incursões por minuto. Ao exame do tórax apresentava estertores em bases, principalmente à direita, bulhas cardíacas regulares e bradicárdicas. Em membros inferiores havia edema de +/4+. Foram realizados exames complementares e comparados com exames prévios da paciente realizados há 5 dias da admissão.

Exames prévios à admissão: uréia: 26,2mg/dL, creatinina: 0,97mg/dL, AST: 21U/L, ALT: 16U/L, VG: 35%, Hb: 12g/dL, leucócitos: 10.900mm³, bastões: 10%, plaquetas: 250.000mm³, glicose: 133mg/dL, colesterol: 171mg/dL, triglicerídios: 103mg/dL, VHS: 98mm/s. Uma dosagem de CPK de 103U/L havia sido feita há 40 dias da admissão.

Exames realizados na admissão em nosso pronto-socorro: uréia: 406mg/dL, creatinina: 8,98mg/dL, AST: 372U/L, ALT: 38U/L, VG: 32,5%, Hb: 11,1g/dL, leucócitos: 24.500mm³, bastões: 10%, plaquetas: 286.000mm³, glicose: 180mg/dL, CKMB: 429U/L, CPK: 13.000U/L, potássio: 8,1mEq/L, sódio: 130mEq/L, gama-GT: 175U/L, LDH: 962U/L, bicarbonato: 8mmo/l, pH: 7,36. Fita urinária: coloração amarronzada, densidade= 1.010, pH= 8, glicose= negativo, bilirrubinas= negativo, proteínas= +, hemáceas= 4+.

Apresentava cardiomegalia e congestão pulmonar ao RX de tórax e bradicardia sinusal ao eletrocardiograma.

Foi feita a hipótese diagnóstica de rabdomiólise com quadro de insuficiência renal aguda, congestão pulmonar por sobrecarga de volume e insuficiência respiratória, levando a quadro de bradicardia sinusal não responsiva a drogas. Houve tentativa de passar marca-passo cardíaco sem sucesso. Evoluiu com parada cárdio-respiratória, sendo reanimada 4 vezes, mas permanecia com instabilidade hemodinâmica apesar do uso de drogas vasoativas, indo a óbito 4 horas após o atendimento inicial. A família não autorizou a necropsia.

DISCUSSÃO

Síndromes de miopatia associadas ao uso de estatinas variam desde mialgias simples até rabdomiólise associada à insuficiência renal aguda.

Os sintomas musculares geralmente começam de uma semana a quatro meses do início do uso da droga (2), podendo ocorrer a qualquer momento do tratamento. A melhora dos sintomas musculares e normalização da CPK (creatino fosfoquinase) normalmente ocorrem de 3 a 30 dias após a retirada da droga (2,11).

Os fatores de risco já descritos de miopatia associada às estatinas são: idade avançada (> 80 anos), sexo feminino, baixo índice de massa corpórea, doença crônica sistêmica, uso de múltiplas drogas (fibrato, ácido nicotínico, ciclosporina, antifúngicos, antibióticos macrolídeos, inibidores de proteases, antidepressivos como o netazodone, verapamil, amiodarona), períodos pré e pós-operatórios, grande ingestão de suco de *grapefruit*, uso de álcool, exercício físico extenuante e vítimas de acidentes graves (2,11,12,15-17).

Manifestações Clínicas Relacionadas à Doença Muscular

A miopatia é definida como qualquer patologia muscular, adquirida ou herdada, que pode ocorrer durante toda a vida (3). As miopatias metabólicas podem ser diagnosticadas diante de eventos agudos desencadeados por fármacos, ou de patologias associadas a dano muscular. Miopatias mais graves, como síndrome da deficiência da carnitina, defeito no transporte dos ácidos graxos, defeitos de enzimas envolvidas na beta oxidação, glicogenoses lisossômicas ou não lisossômicas, apresentam clínica florida e específica (18). Se houver suspeita de uma patologia de base causadora de miopatia, a estatina de preferência deve ser a pravastatina ou a rosuvastatina (11,19).

A mialgia é definida como envolvimento muscular variando desde fraqueza de apenas um seguimento até acometimento generalizado. Na maioria dos casos, no início, não há elevação da CPK (2,7,16).

A incidência de mialgias em estudos com estatinas é de 2 a 11%, geralmente com caráter benigno. Em grupos tratados com placebo ou sinvastatina, a elevação de CPK ocorreu em cerca de 30%, sem diferença entre os grupos (2,14,15,19). Nos pacientes em uso de estatina, a mialgia foi resolvida quando a droga foi descontinuada (2,15,17,19). A paciente descrita no caso teve como clínica dor e fraqueza muscular 30 dias após o aumento da dose da sinvastatina, que evoluiu com dificuldade de deambulação, e após a descontinuação da estatina obteve pequeno alívio da mialgia.

A miosite é descrita como dor e fraqueza muscular associados a elevação de CPK maior que 10 vezes o normal. Ocorre em até 0,5% dos pacientes em uso de estatina, principalmente com o uso de altas doses (11,16,17). A porcentagem de dano muscular com sinvastatina 20mg é de 0,02% e de 0,3% com 80mg. No caso descrito, a paciente estava em uso contínuo de 40mg de sinvastatina há 6 meses. Após o diagnóstico de estenose de artéria renal, a dose da estatina foi dobrada (80mg/dia) devido ao comprovado efeito pleiotrófico da estatina em altas doses (20,21) e à falta de recursos financeiros da família para realização de angioplastia ou outro procedimento invasivo, além do fato de a paciente permanecer com LDL elevado.

Nos Estados Unidos, mortes por rabdomiólise induzidas por estatina perfazem cerca de 0,15 por milhão de prescrições da droga (2,14,22). O maior risco foi com o uso da cerivastatina, que foi retirada do mercado em 2001 após relato de 31 mortes por rabdomiólise em pacientes idosos que a usavam em associação com o genfibrozil (3,23).

A suscetibilidade à injúria muscular parece variar entre as diferentes estatinas (16,17,19). Com exceção da pravastatina, que é transformada enzimaticamente no citosol hepático, as demais estatinas são metabolizadas pelo citocromo P450 e suas isoformas. A isoforma CYP3A4 metaboliza a maioria das estatinas (3,24). A fluvastatina tem atividade mínima CYP3A4 e seu metabolismo ocorre via CYP2C9 (26). As mais importantes interações entre drogas ocorrem devido à concorrência com as estatinas pelo uso do CYP3A4 (25) (tabela 1).

O risco de miopatia nos pacientes em uso de verapamil e sinvastatina nas doses de 20 a 80mg/d é de 0,6%. É importante notar que no caso relatado não havia associação de estatinas com drogas com perfil de risco para a associação. A paciente fazia uso de amlodipina, que também é um bloqueador do canal de cálcio, no entanto não há dados específicos sobre tal associação na literatura (2,3).

O mecanismo pelo qual as estatinas causam dano muscular é desconhecido. Uma das hipóteses seria a diminuição da síntese de colesterol concomitante à menor síntese de ubiquinona (Q10). A deficiência de ubiquinona leva a mudança na cadeia respiratória mitocondrial, podendo causar alterações de funções cardíaca e musculares (24). A suplementação de ubiquinona em usuários de sinvastatina tem sido recomendada caso exista persistência de sintomatologia sem elevações importantes de CPK. Também tem sido proposto o uso de carnitina, principalmente nos casos suspeitos de miopatia metabólica (27,28). Maior

Tabela 1. Drogas que interferem no metabolismo das estatinas.

Drogas	Efeitos	Mecanismo de Ação
Antifúngicos, macrolídeos e ciclosporina	Diminuem metabolização das estatinas	Concorrência pelo uso CYP3A4
Warfarina	Estatinas aumentam efeito anticoagulante da Warfarina	Concorrência pelo uso CYP3A4 e CYP2C9
Fibratos, niacina e digoxina	Estatinas aumentam níveis plasmáticos destas drogas	Concorrência na excreção pelo uso das P glicoproteínas

suscetibilidade ao dano muscular pode ocorrer também devido a doenças metabólicas, como alterações no metabolismo dos lipídios, da glicogenólise, da glicose e das purinas (2,17). Apesar de raras, as miopatias metabólicas devem fazer parte de diagnóstico diferencial quando a miosite ou rabdomiólise forem diagnosticadas, principalmente após exercício físico. Acredita-se que este contribua para a depleção de adenosina trifosfato (ATP) e creatino fosfato em um músculo predisposto a alterações metabólicas e ainda submetido a diminuição da Q10 pelo uso da estatina. Portanto, não deve ser recomendada a prática de exercícios extenuantes concomitante ao uso de estatina em pacientes propensos a mialgias (29,30).

O uso das estatinas com fibratos é desaconselhável e, caso seja necessário, dá-se preferência à associação da pravastatina ou fluvastatina com o fenofibrato, pois esta é a droga que menos inibe a glucoronidação, etapa importante para a eliminação renal das estatinas lipofílicas (2). A aplicabilidade destas orientações não tem nenhuma base em estudos conduzidos por longo tempo (2,17,24,26,30).

O uso de estatinas em patologias como insuficiência renal, hepatopatia e hipotireoidismo, predispõe ao dano muscular. No hipotireoidismo, alguns pacientes não melhoram com a retirada da droga e com instituição da hormonioterapia, o que leva a crer que a hipofunção da tireóide predispõe à miopatia e que a estatina só desencadeia o processo (2,15,24).

Apesar do risco aumentado de miopatia com o uso das estatinas, a monitorização de rotina com CPK e aminotransferases não é recomendada, porém os pacientes devem ser alertados em relação à fraqueza muscular e mialgias (15,16). No caso que relatamos, a paciente apresentava mialgias há alguns dias, que foi agravada após traumatismo por queda de mesmo nível; neste momento a sinvastatina deveria ter sido suspensa e os exames de monitorização realizados, porém houve atraso da família em procurar o serviço de referência para orientação.

O diagnóstico de rabdomiólise baseia-se no aumento das enzimas musculares. A CPK pode estar bastante elevada, acima de 100.000 IU/L. (3,24). A

elevação sérica das aminotransferases devido ao dano muscular é freqüente e pode ocorrer em 0,5 a 2% dos casos, sendo dose dependente (24). Cinquenta e oito por cento dos pacientes que evoluíram para insuficiência renal apresentaram CPK maior que 16.000UI/L, quando comparados com 11% daqueles que não apresentaram lesão renal. Em nosso caso, a paciente apresentava CPK de 13.000UI/L na admissão.

A mioglobina é um monômero e não uma proteína ligadora, sendo rapidamente filtrada e excretada, até que a falência renal limite sua excreção. A superprodução de hemoglobina ou de mioglobina produz coloração vermelha ou amarronzada à urina. A hemoglobina, devido ao seu tamanho e à sua proteína de ligação, a haptoglobina, tem uma taxa de filtração mais lenta, colaborando com a coloração castanha da urina (13,32,33).

A liberação de fosfato das células musculares lesadas, a entrada de cálcio para a célula muscular e a precipitação de fosfato de cálcio contribuem para a hipocalcemia e hiperfosfatemia (2,11,13). Na fase de recuperação, existe maior mobilização do cálcio depositado no músculo lesado, aumento da taxa de filtração glomerular com correção da hiperfosfatemia e aumento do calcitriol, levando a hipercalcemia em cerca de 30% dos casos (2,11,12). O potássio aumenta de 0,3 a 1,0mEq/dia, principalmente em estados de intenso catabolismo (2), resultado da sua liberação pelas células musculares lesadas. Pode também haver hiperuricemia, decorrente da liberação de purinas pelos miócitos (1,2).

Os níveis de creatinina aumentam rapidamente na rabdomiólise, cerca de 2,5mg/dia, devido à liberação de creatinina muscular associada à creatina, que é convertida no extracelular em creatinina. Quanto maior a massa muscular, maior a predisposição à rabdomiólise (13,22,33).

A insuficiência renal aguda é a principal causa de óbito na rabdomiólise (32). A depleção de volume resulta em isquemia renal, obstrução tubular, devido aos cilindros pigmentados e ao ferro livre e quelado (32,33). Cilindros pigmentados são observados precocemente no parcial de urina (12,13). Com a agressão

muscular, cerca de 12 litros de fluido podem ser seqüestrados dentro do músculo lesado nas primeiras 48 horas (34). A diminuição da perfusão renal é exacerbada pela ação inibitória da hemoglobina e da mioglobina no efeito vasodilatador do óxido nítrico (35). A fração de excreção de sódio é menor que 1%, refletindo maior injúria devido à obstrução do que à necrose tubular (12,13,35). Pacientes com rabdomiólise apresentam a tríade diagnóstica: cilindros pigmentados, sobrenadante na urina vermelho amarronzado e aumento da creatinoquinase. O grau de elevação da CPK não é preditor da severidade do acometimento renal (34,35).

O tratamento é efetivo quando iniciado precocemente e visa evitar ou diminuir o dano renal. Os princípios do tratamento são baseados na hidratação, indução de diurese osmótica e alcalinização da urina. A hidratação aumenta a perfusão renal, minimiza a injúria por isquemia e aumenta o fluxo urinário para tentar eliminar os cilindros hemáticos que estão obstruindo os túbulos renais.

A diurese induzida por manitol e conseqüente alcalinização com bicarbonato de sódio aumenta o pH da urina, devendo ser feito até que o pH atinja 6,5, para a completa proteção renal; porém, existe risco de piora da hipocalcemia pela precipitação do fosfato de cálcio (27,33). O fluxo urinário deve ser mantido em 300ml/hora até que a mioglobinúria tenha cessado (13,22,32-36).

No caso apresentado, o tratamento não pôde ser instituído de forma adequada, pois a paciente chegou ao pronto-socorro com instabilidade hemodinâmica e apresentou a primeira parada cardíaco-respiratória minutos depois da admissão (após atendimento inicial, anamnese e coleta de exames). Após esta parada, manteve-se com instabilidade hemodinâmica sendo submetida a várias medidas de reanimação cardíaco-respiratórias. Quando obtivemos os resultados dos exames, o serviço de nefrologia foi consultado e prontamente atendeu a paciente. O diagnóstico de rabdomiólise foi feito baseado na história contada pela família, no quadro clínico e nas alterações laboratoriais encontradas (aumento de CPK, insuficiência renal aguda e urina amarronzada). Como complemento para o diagnóstico poderia ter sido realizado, além da fita urinária, microscopia direta da urina e centrifugação da amostra para análise de sobrenadante. O caso foi discutido em reunião clínica no departamento de clínica médica de nosso hospital e o diagnóstico foi de rabdomiólise induzida por estatina.

REFERÊNCIAS

1. Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J* 1941;1:427.
2. Miller ML. Rhabdomyolysis. *Up to Date* 2004.
3. Pasternak R, and WRITING COMMITTEE MEMBERS, ACC/AHA/NHLBI. Clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Col Cardiol* 2002;40:567-71.
4. Robert HK. Drug treatment of lipid disorders. *NEJ* 1999;341:499-511.
5. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
6. Rosenson RS, Tangne CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-50.
7. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
8. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hyper-cholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990;264:3007-12.
9. Collins R. Results of the Heart Protection Study. **Oral presentation at the American Heart Association Annual Scientific Sessions**. Anaheim, CA, November 2001.
10. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
11. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD, Prendergast BD, George CF. Drug-induced rhabdomyolysis – mechanisms and management. *Postgrad Med J* 1993;69:333.
12. Vanholder R, Sever MS, Ereik E, Lameire N. Acute renal failure related to the crush syndrome: towards an era of seimo-nephrology? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1517.
13. Burton D. Clinical features and treatment of heme pigment-induced acute tubular necrosis. *UpToDate* 2004.
14. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian simvastatin survival study. *Arch Intern Med* 1996;156:2085.
15. Grundy SM. Can statins cause chronic low-grade myopathy? *Ann Intern Med* 2002;137:617.
16. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:581.
17. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004;116:408.
18. Darras BT, Friedman NR. Metabolic myopathies: a clinical approach, part I. *Pediatr Neurol* 2000;22:87.

19. Gotto AM Jr. Safety and statin therapy: reconsidering the risks and benefits. **Arch Intern Med** 2003;163:657.
20. Nchimi J, Biquet D, Brisbois W, et al. Duplex ultrasound as first-line screening test for patients suspected of renal artery stenosis: prospective evaluation in high-risk group. **European Radiology** 2003;13:1413-9.
21. McFarlane SI, Muniyappa R, Francisco R, Sowers JR. Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87:1451-8.
22. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. **Arch Intern Med** 1988;148:1553.
23. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. **N Engl J Med** 2002;346:539-40.
24. Smith CC, Bernstein LI, Davis RB, et al. Screening for statin-related toxicity: the yield of transaminase and creatine kinase measurements in a primary care setting. **Arch Intern Med** 2003;163:688.
25. Ballantyne C, Corsini A, Davidson M, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patient. **Arch Intern Med** 2003;163:553-64.
26. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. **Am J Cardiol** 1996;77:851-4.
27. Eneas JF, Schoenfeld PY, Humphreys MH. The effect of infusion of mannitol-sodium bicarbonate on the clinical course of myoglobinuria. **Arch Intern Med** 1979;139:801.
28. Warren JD, Blumberg PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. **Muscle Nerve** 2002;25:332.
29. Gadbut AP, Caruso AP, Galper JB. Differential sensitivity of C2-C12 striated muscle cells to lovastatin and pravastatin. **J Mol Cell Cardiol** 1995;27:2397-402.
30. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, Zimet RJ, Staggers J, Guyton JR. Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury. **Metabolism** 1997;46:1206-10.
31. Van Venrooij FV, van de Ree MA, Bots ML, Stolk RP, Huisman MV, Banga JD; and the DALI Study Group. Aggressive lipid lowering does not improve endothelial function in type 2 diabetes: the DALI Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Diabetes Care** 2002;25:1211-2.
32. Zager RA. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. **Lab Invest** 1989;60:619.
33. Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. **Kidney Int** 1996;49:314.
34. Odeh M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. **N Engl J Med** 1991;324:1417.
35. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. **N Engl J Med** 1990;322:825.
36. Ron D, Taitelman U, Michaelson M, et al. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. **Arch Intern Med** 1984;144:277.

Endereço para correspondência:

Mirnaluci Paulino Ribeiro Gama
Rua Augusto Stelfeld 2134
80730-150 Curitiba, PR
E-mail: m.gama@sul.com.br