

Rabdomiólise - breve revisão, a propósito de um caso

Rhabdomyolysis – a clinical case study and brief theoretical revision

José N. Raposo*, Alexandre João**, João Namora***, Álvaro de Carvalho[§]

Resumo

Os A.A. apresentam o caso clínico de uma doente de 54 anos com o diagnóstico de rabdomiólise secundária a fármaco hipolipemiante.

Foram as acentuadas elevações séricas da creatinofosfoquinase e da mioglobina, a par do aumento marcado da aspartatoaminotransferase e da alaninoaminotransferase, que permitiram chegar a este diagnóstico. Apesar destas alterações enzimáticas tão importantes, não ocorreu insuficiência renal grave, provavelmente pela instituição precoce da terapêutica adequada. A propósito deste caso, efectuaram uma revisão da literatura sobre o tema.

Palavras chave: rabdomiólise, fármacos hipolipemiantes

Abstract

The authors report the case of a 54 year-old patient with rhabdomyolysis secondary to an anti-lipemic drug.

High levels of creatine kinase and myoglobin, as well as increased concentrations of aspartate transaminase and alanine transaminase, lead to the diagnosis. In spite of those laboratory findings, severe renal insufficiency did not occur, probably because of early treatment. A review of the literature on this subject is also presented.

Key words: rhabdomyolysis, antilipemic drugs

Introdução

A rabdomiólise é uma entidade patológica provocada pela necrose das células musculares esqueléticas, com a consequente libertação, para a circulação, de vários cons-

tituintes celulares. Por este motivo decorrem alterações laboratoriais e manifestações clínicas correspondentes, com gravidade variável, desde casos assintomáticos ou apenas dominados pela elevação dos enzimas musculares, sem repercussões clínicas significativas, até casos complicados de insuficiência renal grave ou, mesmo, de arritmias ventriculares devidas a alterações metabólicas e hidroelectrolíticas¹.

As primeiras referências à rabdomiólise podem ser encontradas no Antigo Testamento, onde são relatados casos muito sugestivos de miólise entre a população hebraica, após o consumo de codornizes alimentadas com plantas de cicuta, situação que ocorre ainda hoje na bacia do Mediterrâneo^{1,2,3}.

Encontram-se também referências, na literatura científica alemã, de casos de esmagamentos seguidos de insuficiência renal, durante a primeira Guerra Mundial. No entanto, é atribuída a Bywaters & Beall a primeira descrição moderna de quatro casos de rabdomiólise, no ano de 1941, em vítimas de esmagamento durante o bombardeamento de Londres, ocorrido na segunda Guerra Mundial, e que viriam a falecer uma semana depois em insuficiência renal aguda^{1,2,3}.

Nas três décadas seguintes foram sendo descritos vários casos de rabdomiólise, complicados ou não de insuficiência renal, e, no princípio da década de setenta, detectaram-se as primeiras enzimopatias com mioglobinúria. Foram, progressivamente, sendo conhecidas outras causas de rabdomiólise, embora actualmente se considerem como causas mais frequentes os traumatismos, os esmagamentos, as lesões cirúrgicas, as intoxicações e o exercício físico violento. Muitas outras etiologias foram ainda descobertas, como a provocada por fármacos, destacando-se entre estes os medicamentos antilipemiantes, actualmente tão utilizados na prevenção da aterosclerose^{1,3}.

Caso clínico

M.C.V.M., sexo feminino, 67 anos, viúva, doméstica, natural de Caminha e residente em Almada. Era uma doente com diabetes mellitus tipo 2 controlada com antidiabéticos orais, que, cerca de um mês e meio antes do internamento, notou emagrecimento progressivo de 2 Kg, seguido, alguns dias depois, de poliúria e polidipsia.

Uma semana antes do internamento surgiram mialgias intensas, localizadas inicialmente nos membros inferiores e, depois, também nos membros superiores, seguidas, alguns dias depois, de diminuição acentuada da força muscular nos membros inferiores. Para estas queixas, foi medicada com anti-inflamatórios não esteróides, sem melhoria, pelo que recorreu ao serviço de urgência do hospital.

Negava febre, artralgias, traumatismos prévios ou qualquer contacto com produtos tóxicos.

Nos antecedentes pessoais, para além da diabetes mellitus tipo 2 já referida, tratada com gliclazida e acarbose, sofria de hipertensão arterial, controlada com enalapril e

* Médico do Internato Complementar de Medicina Interna

** Médico do Internato Complementar de Dermatologia

*** Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

§ Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina do Hospital Garcia de Orta, Lisboa

Recebido para publicação a 29/10/01

isradipina, e de dislipidemia (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), medicada com gemfibrozil e cerivastatina. Salienta-se que a doente fazia toda esta medicação há mais de dois anos, excepto a cerivastatina, iniciada apenas um mês e meio antes do internamento.

Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Na observação inicial a doente estava apirética, a tensão arterial era 139-84 mmHg, o pulso 91/mn, rítmico, apresentava bom estado geral, palidez da pele e mucosas, língua seca, e a auscultação cardiopulmonar não revelava alterações. A observação abdominal era normal. A palpação das coxas era ligeiramente dolorosa e os pulsos dos membros estavam mantidos. O exame neurológico era normal.

Os exames complementares de diagnóstico revelaram hemoglobina 13,8 mg/dl, hematócrito 37%, eritrócitos 4.530.000/mm³, leucócitos 6.540/mm³ (neutrófilos 78%, eosinófilos 2%, basófilos 0%, linfócitos 14% e monócitos 6%), glicemia 428 mg/dl, ureia 139 mg/dl, creatinina 1,76 mg/dl, aspartatoaminotransferase (AST) 1009 U/L, alaninoaminotransferase (ALT) 728 U/L, creatinofosfoquinase (CPK) 37.079 U/L (com fracção MB 616), desidrogenase láctica (DHL) 3090 U/L, ionograma com sódio 131 mEq/L, potássio 4,1 mEq/L e a análise de urina detectou glicosúria 2+, cetonúria 1+, hemoglobina 4+, leucócitos 1/campo, eritrócitos 1/campo e raras células. A gasimetria arterial era normal, sem acidose. O electrocardiograma e o radiograma torácico não revelavam alterações significativas.

As serologias para os vírus Influenza, Coxsackie, Echo, VIH 1 e 2, Citomegalovírus, Epstein-Barr e vírus das hepatites A,B e C foram negativas, assim como para leptospirose, triquinose, cisticercose, toxoplasmose e sífilis.

Os estudos imunológicos também excluíram as conectivites como causa da rabdomiólise. Assim, o RA test, LE test, os auto-anticorpos antinucleares (ANA), anti-DNA, anti-RNP, anti-Sm, ANCA, antimitocôndria, antímúsculo liso, anticoagulante lúpico, anticardiolipina, anti-SSA e SSB, anticentrómero e anti-histona foram negativos. As imunoglobulinas e o complemento apresentavam valores normais.

O estudo da função tiroideia foi normal e a biopsia muscular não revelou alterações.

A introdução recente de cerivastatina no tratamento da doente, a par da exclusão sistemática das outras etiologias prováveis, levaram-nos a assentar na iatrogenia por este medicamento como a causa deste caso de rabdomiólise.

Durante o internamento a doente foi hidratada com reforço de líquidos (4 a 5 litros de soros por dia), tendo ainda sido administrado bicarbonato de sódio 1,4% (cerca de 1 litro por dia). Foi medicada com furosemide e insulina de acção rápida. A evolução clínica foi boa, tendo a doente estado sempre apirética, com boa diurese, rápido controlo da diabetes, desaparecimento das mialgias ao 3º dia de internamento e lenta recuperação da força muscular.

Do ponto de vista laboratorial, constatou-se elevação

da CPK até ao 2º dia (132.783 U/L, com fracção MB de 628), da mioglobina (433,1 ng/ml, ao 2º dia), das transaminases, até ao 3º dia (AST: 2019 U/L; ALT: 1720 U/L), e agravamento dos parâmetros da função renal até ao 3º dia (ureia: 173 mg/dl; creatinina: 2,6 mg/dl; K: 5,5 mEq/L). Os valores das bilirrubinas, fosfatase alcalina e tempo de protrombina foram sempre normais.

A partir do 5º dia de internamento verificou-se melhoria clínica e laboratorial, permitindo que a doente tivesse alta ao 15º dia, ainda com valores de ureia de 101 mg/dl, creatinina de 1,9 mg/dl e CPK de 186 U/L. A normalização laboratorial completa só ocorreu 20 dias após a alta hospitalar (Fig. 1). Actualmente está assintomática, com a hipertensão arterial, a diabetes e a dislipidemia controladas apenas com dieta, enalapril e glicazida.

Discussão

A rabdomiólise pode ser secundária a causas físicas e não físicas. Do primeiro grupo etiológico fazem parte os traumatismos e as compressões, como os politraumatizados e as vítimas de esmagamento, mas também os casos de imobilização prolongada que ocorrem durante o coma e o pós-operatório^{4,5,8}. Por outro lado, o choque prolongado, as embolias arteriais e as complicações da perfusão sanguínea, durante as cirurgias vasculares e ortopédicas, são outras causas frequentes. A actividade muscular excessiva, como no exercício físico violento, na epilepsia, no *delirium tremens* e, mais raramente, no mal asmático e no tétano, pode levar a quadros de rabdomiólise. Também a electrocussão ou, em casos pontuais, a cardioversão eléctrica, podem ter esta complicação. A hipertermia, que surge, por exemplo, no exercício físico estenuante, sob temperatura ambiente elevada, mas também na síndrome maligna dos neurolépticos e na hipertermia maligna, pode igualmente levar a rabdomiólise^{3,6}. Das causas não físicas, salientam-se as tóxicas, nomeadamente, pela frequência, o álcool, mas também a intoxicação pelo monóxido de carbono, por vários venenos (de cobra, de insectos), e por drogas como a cocaína, a heroína, o LSD, o ecstasy e as anfetaminas, entre outras. Têm vindo a ser reconhecidos como responsáveis pelo aparecimento de rabdomiólise um número crescente de fármacos (*Quadro I*), como as estatinas e os fibratos⁷. Também a etiologia infecciosa é frequente, nomeadamente as infecções pelos vírus Influenza, Echo, Coxsackie, Adeno, Herpes, Varicela-Zooster, Epstein-barr, Citomegalovirus e, ainda, o VIH 1 e 2. As infecções bacterianas localizadas (piomiosite), as focalizações de septicémias, como a estafilococemia, e também as infecções por *Legionella*, *Salmonella*, *Rickettsia*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma*, a tularémia e a malária por *Plasmodium falciparum*, podem ser responsáveis por quadros de rabdomiólise^{1,3,9}. Certas endocrinopatias, como o hipotireoidismo, o hipertireoidismo, a cetoacidose diabética e o feocromocitoma, têm sido associadas a esta patologia. As mio-

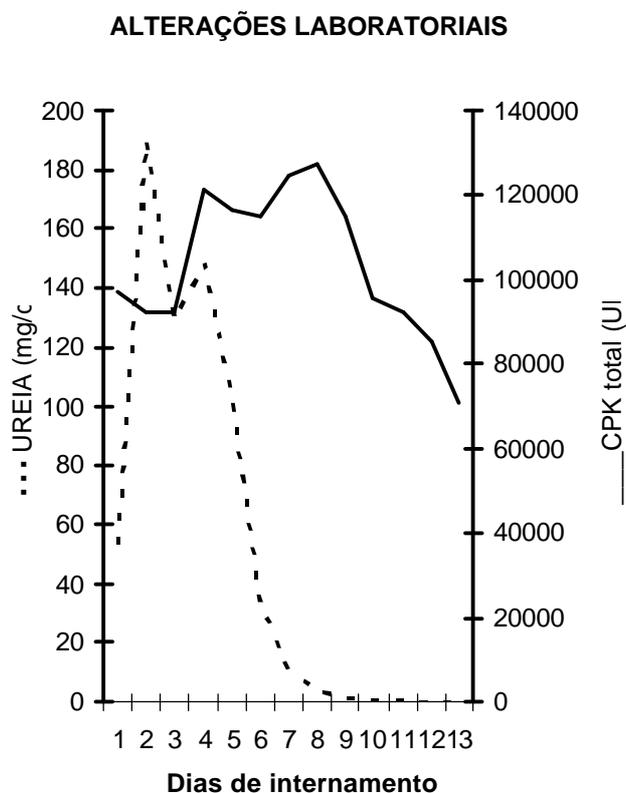


Fig. 1 - Alterações laboratoriais mais importantes durante o internamento

patias inflamatórias, sobretudo a polimiosite e a dermatomiosite, são outras causas de rabdomiólise. Algumas alterações hidroelectrolíticas, quando acentuadas, também levam a destruição muscular, como é o caso da hiponatremia, da hipocaliemia, da hipocalcemia, da hipofosfatemia e da hiperosmolaridade. Têm vindo a ser descobertas doenças metabólicas hereditárias em que há alteração da glicogénólise, da glicólise, do metabolismo lípidico, do metabolismo das purinas, entre outras, podendo os portadores destas anomalias desenvolver rabdomiólise grave quando submetidos a esforços mínimos³.

A fisiopatologia da rabdomiólise é complexa. Sabe-se que o estiramento muscular ou o esforço excessivo levam, por um lado, à entrada de sódio para o interior da célula e, secundariamente, ao edema e à morte desta. Por outro lado, dá-se um influxo de cálcio para o seu interior, por troca com o sódio, o que provoca uma contração muscular persistente, com consequente perda de energia e morte celular. Esta lesão muscular acarreta uma chamada de neutrófilos, a libertação de radicais livres e de proteases, originando assim uma reacção inflamatória miolítica. O excessivo edema celular, sobretudo durante a reperfusão de zonas traumatizadas, condiciona grandes aumentos de volume

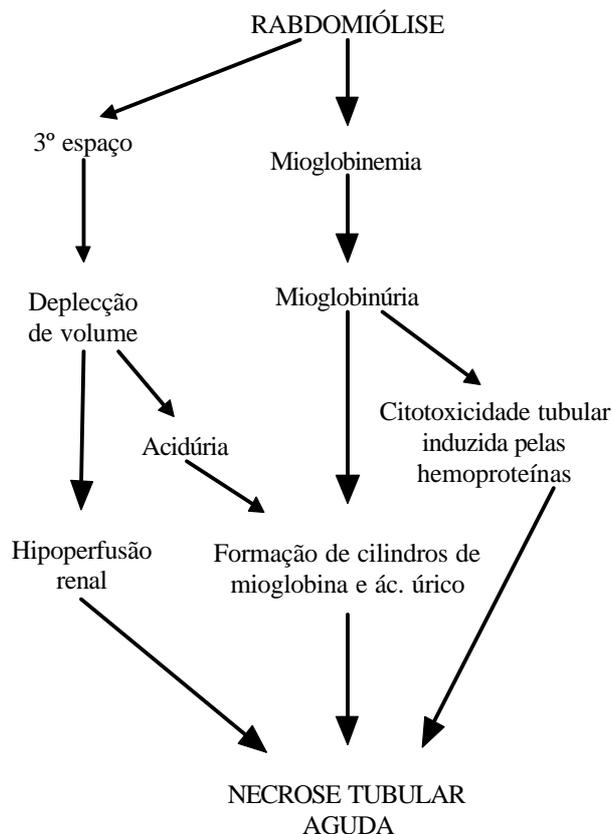


Fig. 2 - Insuficiência renal aguda causada pela mioglobina

muscular (MM), da desidrogenase láctica (DHL), da aspartatoaminotransferase (AST) e da alaninoaminotransferase (ALT).

O aparecimento de mioglobina elevada e de mioglobínúria, conjugado com a acidose metabólica (de “anion gap” elevado) que surge em consequência da libertação de ácidos orgânicos das células necrosadas e de ácido láctico, durante a hipoxia celular, vai determinar a precipitação dos cristais de ácido úrico e de mioglobina nos túbulos renais.

A hipercalemia é outra complicação. É secundária à libertação de potássio pelas células musculares lesadas, potenciada pela diminuição de eliminação renal e pela acidose metabólica. Esta alteração iónica deve ser rapidamente corrigida, pelo risco de arritmias ventriculares, e consequente morte súbita, que acarreta.

Outra alteração iónica, menos importante e que habitualmente não necessita de tratamento, é a hipocalcemia. Esta surge nas fases iniciais, em que ocorrem depósitos de cálcio nos músculos (calcificações heterotópicas), e é posteriormente compensada pelo aumento da actividade da hormona paratiroideia que, numa fase posterior, pode até levar a ligeira hipercalemia. A hiperfosfatemia, devida à libertação de fósforo pelos músculos lesados e à menor

eliminação renal, não necessita geralmente de tratamento.

A hiperuricemia é frequente e consequência da libertação de nucleósidos pelos músculos lesados e da sua posterior metabolização hepática em purinas.

Se nas fases iniciais da doença, devido à desidratação, podem ocorrer valores elevados de albumina no soro, eles vão posteriormente descendo, pela desnutrição, inflamação e edema.

Ocasionalmente, há ainda alterações laboratoriais sugestivas de coagulação intravascular disseminada, mas que, geralmente, não têm tradução clínica.

O tratamento da rabdomiólise, para além da eliminação dos factores etiológicos subjacentes, consiste fundamentalmente no tratamento agressivo da hipovolemia, podendo haver necessidade de administrar mais de 10 litros de soros por dia. Naturalmente que esta administração é condicionada por uma eventual patologia cardíaca associada, devendo ainda ser evitados os preparados com lactato e potássio.

A prescrição de bicarbonato de sódio endovenoso é fundamental para se conseguir uma rápida alcalinização da urina, evitando assim a precipitação da mioglobina nos túbulos renais. Há autores que defendem mesmo a administração de 50% do sódio como bicarbonato.

Concomitantemente, é importante aumentar a diurese, quer com manitol, quer com os diuréticos de ansa. O efeito benéfico do manitol advém-lhe do aumento do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular que provoca, por mobilização de fluidos do espaço intersticial para o compartimento vascular. Com este efeito diminui o edema e as compressões musculares e nervosas. Funciona ainda como diurético osmótico, prevenindo a formação de cilindros oclusivos e aumentando a eliminação de radicais livres.

Os diuréticos de ansa, como o furosemide, também aumentam o fluxo tubular, diminuindo o risco de precipitação da mioglobina, e aceleram a eliminação de cálcio.

O alopurinol pode estar indicado para controlar a hiperuricemia e por também contribuir para a eliminação de radicais livres.

A administração de pentoxifilina, que aumenta o fluxo sanguíneo capilar e diminui a adesão dos neutrófilos e a libertação de citoquinas, é controversa.

É fundamental controlar os níveis séricos de potássio, se necessário com a diálise, que está indicada na hipercalemia grave e refratária, nas subidas rápidas do potássio e na insuficiência renal aguda com grave acidose metabólica².

Isoladamente, o gemfibrozil pode ocasionar dores musculares, o que não se enquadra no presente caso, e são bem conhecidos os quadros clínicos de rabdomiólise provocados pela sua associação com estatinas, nomeadamente com a cerivastatina, terapêutica combinada usada na dislipidemia mista e grave^{6,11}. Esta complicação acontece porque a maior parte das estatinas (inibidores da hidroximetilglutaril-Co A redutase) é metabolizada pela via do Citocro-

Quadro I - Rabdomiólise - fármacos responsáveis:

ANALGÉSICOS: opióides

ANSIOLÍTICOS: benzodiazepinas; barbitúricos

ANTIBACTERIANOS: co-trimoxazole; isoniazida

ANTIDEPRESSIVOS: tricíclicos; inibidores da MAO; inibidores da recaptção da 5HT

ANTIDISLIPÉMICOS: fibratos; estatinas

ANTIEPILÉPTICOS: valproato de sódio

ANTIFIBRINOLÍTICOS: ácido aminocapróico

ANTIFÚNGICOS: anfotericina B

ANTIISTAMÍNICOS: hidroxizina

ANTIPROTOZOÁRIOS: pentamidina

ANTIPSICÓTICOS: fenotiazina; butirofenonas; lítio

BRONCODILATADORES: terbutalina; teofilina

DIURÉTICOS: furosemide

DROGAS DE ABUSO: álcool; anfetaminas; cafeína; cocaína; LSD; ecstasy

FIBRINOLÍTICOS: estreptoquinase; alteplase

OUTROS: cimetidina; vasopressina; retinóides; colchicina ...

mo P 450, nomeadamente pela isoenzima CY P3 A4, e a fluvastatina pela isoenzima CY P2C9. Assim, a concentração destes fármacos, que determina a eventual toxicidade ou efeito subterapêutico, fica dependente da administração, em simultâneo, de fármacos inibidores e indutores, respectivamente destas vias enzimáticas¹³.

A cerivastatina, metabolizada pelo CY P3 A4, foi recentemente retirada do mercado, já que foram identificados casos de rabdomiólise grave, quer associada ao gemfibrozil, quer inclusivamente em monoterapia¹⁴.

A pravastatina é a única estatina que não é primordialmente metabolizada por estas vias, pelo que, na ponderação de uma associação terapêutica com fibrato, deverá ser, em princípio, a estatina a utilizar, embora a segurança não seja absoluta e obrigue a vigilância clínica e laboratorial¹³.

No caso apresentado impressionam os valores tão elevados da CPK, configurando as situações clínicas do grande traumatizado, como as vítimas de esmagamento, em que a CPK atinge, com frequência, valores desta ordem.

Também as transaminases, sobretudo a ALT, estavam muito elevadas. Embora tal possa acontecer durante a rabdomiólise, determinou a investigação de eventual lesão hepática concomitante, que não se confirmou.

Apesar destas alterações enzimáticas tão marcadas, a função renal da doente foi relativamente preservada, provavelmente pela rapidez com que foram instituídas as medidas terapêuticas adequadas¹².

Bibliografía

1. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1553 - 1561.
2. Gabow PA, Haehny WD, Kelleher SP. The Spectrum of Rhabdomyolysis. *Medicine* 1982; 61: 141-152.
3. Miller ML. Rhabdomyolysis. 2000 Up to Date Inc (800). 998 - 6374 : (781)237-4788.
4. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Eng J Med* 1990. 22;322(12):825-829.
5. Odeh M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the Crush-syndrome. *N Eng J Med* 1991; 324(20):1417-1422.
6. Guzé BH, Baxter LR. Neuroleptic Malignant Syndrome. *N Eng J Med* 1985; 313(3): 163-166.
7. Marais GE, Larson KK. Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by combination of lovastatin and gemfibrozil therapy. *Ann Intern Med* 1990;112: 228-230.
8. Knochel JP. Mechanisms of Rhabdomyolysis. *Current Op Rheum* 1993;5:725-731.
9. Knochel JP, Moore GE. Rhabdomyolysis in malaria. *N Eng J Med* 1993; 329: 1206.
10. Woolfson RG, Hillman K. Causes of Acute Renal Failure. *in Comprehensive Clinical Nephrology*. Harcourt Publishers Limited, 1st Ed 2000;16:16.8-16.11.
11. Ron D, Taitelman U, Michelson M, Bar-Joseph G, Bursztein S, Better OS. Prevention of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1984; 144: 277-280.
12. Murdock DK, Murdock AK, Murdock RW et al. Long-term safety and efficacy of combination gemfibrozil and HMG-Co A reductase inhibitors for the treatment of mixed lipid disorders. *Am Heart J* 1999;138:151-158.
13. Pogson GW, Kindred LH, Carper BG. Rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin-gemfibrozil combination therapy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1146.
14. Baird SL. HMG-Co A Reductase inhibitors: Assessing Differences in Drug Interactions and Safety Profiles. *J Am Pharm Assoc* 2000;40(5): 637-644.
15. Gemici G, Toprak A, Oktay A. Rhabdomyolysis due to cerivastatin monotherapy. *Am J Med* 2000; 110 (9): 742.