

Aspectos clínicos e fisiopatológicos

da Rabdomiólise

Gabriela Carvalho Monnerat Magalhães¹

Letícia Leal Lessa¹

Prof. Dr. Gustavo de Rezende Corrêa²

Resumo: A rabdomiólise é uma síndrome clínico-laboratorial que decorre com lesão das células musculares, com consequente passagem do conteúdo intracelular para a circulação sanguínea. Por ser uma condição com alto índice de morbi-mortalidade, como Insuficiência Renal Aguda (IRA), é fundamental um diagnóstico precoce, baseado em suspeita clínica associada aos exames laboratoriais, para buscar a redução das complicações e de um mau prognóstico para o doente. Neste trabalho são relatadas principais causas e complicações da rabdomiólise, com abordagem fisiopatológica de cada uma delas.

Abstract: *Rhabdomyolysis is a clinical-laboratory syndrome that occurs with injury to muscle cells, with consequent release of the intracellular content into the blood flow. As a condition with high rates of morbidity and mortality, such as Acute Kidney Injury (AKI), is fundamental an early diagnosis, based on clinical suspect plus laboratory exams, to seek reduction of complications and of a bad prognosis for the patient. In this article are reported the main causes and complications of rhabdomyolysis, with a physiopathological approach of each one of them.*

Introdução

A rabdomiólise é definida como uma síndrome clínico-laboratorial que decorre da lise das células musculares esqueléticas, com a liberação de substâncias intracelulares para a circulação (RAPOSO et al., 2002).

As primeiras referências clínicas à rabdomiólise surgem na literatura médica alemã, com a referência à doença de Meyer Betz caracterizada pela tríade: dor, fraqueza muscular e urina castanha. Já a primeira associação causal entre rabdomiólise, até então designada por “Crush Syndrome”, e Insuficiência Renal Aguda (IRA) foi efetuada por Bywaters e Beall, médicos do Hammersmith Hospital em Londres, durante os bombardeamentos aéreos da capital inglesa, na II Guerra Mundial. Foram apresentados quatro doentes, vítimas de traumatismo com esmagamento dos membros, que faleceram por IRA e evidenciavam cilindros pigmentados nos túbulos renais após a necropsia (RAPOSO et al., 2002).

Manifestações clínicas

A manifestação clínica da doença é muito sutil, sendo necessário um alto índice de suspeita diagnóstica a partir dos dados coletados na história apresentada pelo paciente. A apresentação clássica de rabdomiólise, presente em apenas 50% dos casos, inclui mialgias, urina de coloração

¹ Graduanda do 3º ano do curso de Medicina da Escola de Medicina Souza Marques, monitora da Disciplina de Iniciação à Prática Médica 1.

² Doutor em Neuro-imunologia pela UFF e professor de Iniciação à Prática Médica 1 na Escola de Medicina Souza Marques.

vermelha a marrom devido à mioglobínúria, elevação de enzimas musculares séricas (incluindo creatina quinase) e aumento dos níveis de lactato sérico, potássio e ácido úrico. O grau de dor varia muito entre os pacientes. Além disso, fraqueza muscular pode ocorrer em pessoas com lesão muscular grave (GABOW et al., 1982).

Mialgias

Uma das principais causas de rabdomiólise é o esforço muscular exaustivo, que leva a um aumento do influxo sarcoplasmático de água, Na^+ e Cl^- . Como resultado, há inchaço celular e consequente ruptura da membrana plasmática dos miócitos, gerando autodestruição. Os níveis de Ca^{2+} intracelulares aumentam devido à troca de Ca^{2+} extracelular pelo Na^+ intracelular, que ocorre em resposta ao influxo de Na^+ . O aumento de Ca^{2+} livre no sarcoplasma ativa um processo de contração persistente, o que leva à depleção energética e morte celular (VANHOLDER et al., 2000).

A depleção de ATP em resposta à alta demanda durante o exercício físico intenso também contribui diretamente para o acúmulo de Ca^{2+} intracelular. A diminuição dos níveis de ATP leva à redução da atividade das proteínas Ca^{2+} ATPase, que são PMCA e SERCA. A PMCA está presente na membrana plasmática e funciona bombeando o Ca^{2+} para fora da célula muscular, enquanto a SERCA está presente no retículo sarcoplasmático e funciona promovendo o sequestro de Ca^{2+} para o interior do retículo (BRINI et al., 2000; MARTELLI et al., 2014). Dessa forma, a redução da atividade de ambas promove um aumento da concentração de Ca^{2+} intracelular, o que contribui para a contração persistente e consequente lise muscular.

Somado a esses efeitos, o aumento intracelular de Ca^{2+} também promove a ativação dos sistemas enzimáticos de proteases (como calpaína, uma protease de cisteína dependente de Ca^{2+}) e fosfolipases (fosfolipase A_2), resultando na lesão das miofibrilas e dos fosfolipídios da membrana celular. Isso promove a formação e liberação de radicais livres e substâncias vasodilatadoras (FERREIRA, 2012). Em seguida, os miócitos danificados são invadidos por neutrófilos, havendo amplificação do dano pela liberação de mais radicais livres e proteases. O resultado é uma reação miolítica inflamatória que se autossustenta, no lugar de um processo puramente necrótico (VANHOLDER et al., 2000).

A produção de radicais livres, contudo, depende da alta disponibilidade de oxigênio. Durante exercícios exaustivos, pode ocorrer isquemia tissular, o que diminui as disponibilidades de O_2 . Dessa forma, os radicais livres só serão produzidos quando ocorrer o reestabelecimento da perfusão sanguínea para o tecido lesado com migração de leucócitos, o que ocorre com o cessar do exercício (ROSA et al., 2005).

A necrose e o processo inflamatório que ocorrem nas células musculares promovem a liberação de citocinas pró-inflamatórias para a circulação sistêmica. Essas citocinas, juntamente com as prostaglandinas (metabólitos do ácido araquidônico, produzido pela fosfolipase A_2) e substâncias vasodilatadoras, são responsáveis por provocar sensação dolorosa (KRAYCHETE et al., 2009).

Urina escura

A lesão dos miócitos na rabdomiólise é responsável pela liberação de conteúdos que são abundantes nas células musculares. Dentre eles, há liberação de mioglobina, uma proteína globular que é o principal transportador de O_2 intracelular nos tecidos musculares e também tem função de estocar O_2 nos músculos (MURRAY et al., 2014).

O baixo pH urinário e a acidose intratubular, que surgem em consequência da liberação de ácidos orgânicos das células necrosadas e de ácido láctico durante a hipóxia celular, facilitam a precipitação dos cristais de ácido úrico e de mioglobina nos túbulos renais. A degradação da

mioglobina intratubular resulta na liberação de ferro livre, que catalisa a produção de radicais livres e piora o quadro de isquemia renal. (FERREIRA, 2012; VANHOLDER et al., 2000).

O dano imunológico causado pelos processos necróticos e inflamatórios pode levar à hemólise, aumentando assim os níveis de hemoglobina plasmática. A hemoglobina é funcional e estruturalmente similar à mioglobina. Embora seu peso molecular seja significativamente mais alto, a hemoglobina continua sendo capaz de atravessar a barreira glomerular. A presença de ambas as proteínas na urina é responsável por torná-la escura (VANHOLDER et al., 2000).

Elevação de enzimas musculares séricas

A fosfocreatina é uma molécula produzida pela creatinofosfoquinase (CK) a partir de creatina e ATP por uma reação reversível. Em tecidos que consomem ATP em taxa acelerada, como o músculo estriado esquelético, a fosfocreatina funciona como um reservatório energético para regeneração rápida e local de ATP. Além disso, funciona como transporte de energia intracelular (MURRAY et al., 2014).

Tendo em vista a grande demanda energética dos miócitos, pode-se concluir que em seu interior há grandes quantidades de CK. Por isso, quando as células musculares são desintegradas, há liberação de grandes quantidades dessa enzima no sangue, promovendo um aumento significativo de CK sérica. A degradação e remoção de CK do sangue é lenta, tendo suas concentrações séricas elevadas de forma consistente e prolongada. Dessa forma, altos níveis de CK sérica indicam a presença e intensidade de dano muscular (VANHOLDER et al., 2000).

Aumento de lactato sérico, potássio e ácido úrico

Com a perda da integridade celular, ocorre a liberação do conteúdo dos miócitos para a circulação. Assim, há liberação de ácidos orgânicos, especialmente de ácido láctico, que é produzido em grandes quantidades pelas células musculares em hipóxia. A acidose consequente provocará efeitos deletérios em numerosas funções metabólicas, levando assim ao aumento sérico de potássio (hipercalemia). Isso é de extrema importância porque, na presença de níveis aumentados K^+ , a hipocalcemia severa (em resposta ao aumento do influxo de Ca^{2+} nas células musculares) pode levar a arritmias cardíacas, contração muscular ou convulsões (VANHOLDER et al., 2000).

A hiperuricemia (aumento dos níveis séricos de ácido úrico) também é frequente e ocorre em consequência da liberação de nucleosídeos pelos músculos lesados. No fígado, esses nucleosídeos serão metabolizados em purinas, substratos para a síntese de ácido úrico a partir da enzima xantina oxidase. Os níveis elevados de ácido úrico, por sua vez, podem contribuir para o quadro de acidose (FERREIRA, 2012).

Fraqueza muscular

Exercícios exaustivos, uma das principais causas de rabdomiólise, promovem rápida depleção de ATP. Isso leva ao aumento das proporções de ADP, que funciona como modulador alostérico positivo para enzimas reguladoras da respiração celular. Dessa forma, a respiração celular é acelerada a fim de produzir mais ATP. Entretanto, durante o exercício, ocorre menor disponibilidade de oxigênio para os músculos, de forma a não suprir a demanda (MURRAY et al., 2014).

A hipóxia muscular aumenta os níveis de NADH e interrompe a cadeia respiratória, etapa da respiração celular na qual há a fosforilação oxidativa (momento de maior produção de ATP) que necessita de O_2 . Além disso, em exercícios de alta intensidade, o transporte do piruvato para o interior da mitocôndria, onde prosseguirão as reações da respiração celular, é prejudicado por ser

dependente de ATP. Assim, o piruvato produzido na glicólise durante o exercício é desviado da via aeróbia para a anaeróbia, sendo reduzido a lactato pelo NADH em uma reação catalisada pela lactato desidrogenase (LDH) (BENETTI et al., 2000; MURRAY et al., 2014).

O lactato é transportado para a circulação sanguínea. Dessa forma, quando produzido em altas quantidades, o aumento da concentração de lactato no sangue pode levar à diminuição do pH, provocando uma acidose metabólica. A acidose, por sua vez, ativa quimiorreceptores das vias aferentes que estão relacionados à sensação de desconforto presente na fadiga aguda (BERTUZZI et al., 2009).

Durante o exercício intenso, o indivíduo treinado utiliza mais glicose plasmática como substrato energético e menos glicogênio muscular do que o indivíduo não treinado. Isso sugere que o lactato é de grande importância para o metabolismo de carboidratos durante a atividade física e que a concentração de lactato plasmático é menor para qualquer intensidade de exercício para o indivíduo treinado, quando comparado ao não treinado (BENETTI et al., 2000).

Complicações

Hipovolemia

A necrose muscular e a inflamação associada vão permitir a acumulação de volumes significativos de fluido nos compartimentos musculares afetados. A expansão do volume do compartimento extracelular é necessária para prevenir o choque, a deterioração da função renal e a hipernatremia (ROSA et al., 2005).

Alterações eletrolíticas

As principais alterações eletrolíticas apresentadas pelo paciente com rabdomiólise são a hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e acidose metabólica.

A hipercalemia é resultante do aumento do efluxo do potássio intracelular, aumentando seus níveis séricos (requer abordagem agressiva, incluindo diálise) (ROSA et al., 2005).

A hipocalcemia ocorre devido ao maior influxo de cálcio para dentro das células musculares, inclusive os miócitos necrosados, sob a forma de calcificação ectópica. Esses baixos níveis séricos de cálcio, ainda mais associados ao aumento da concentração plasmática de potássio, pode levar a uma atividade pró-arritmica e convulsiva. Essa hipocalcemia pode ceder seu lugar a uma hipercalemia tardia, quando o cálcio aprisionado nos miócitos é liberado para o sangue (ROSA et al., 2005).

A hiperfosfatemia é decorrente da liberação de fosfato pelo músculo (ROSA et al., 2005).

A hiperuricemia decorre da metabolização hepática dos nucleosídeos libertados pelos núcleos dos miócitos e pode contribuir para a acidose metabólica e para a formação de cilindros tubulares (ROSA et al., 2005).

A acidose metabólica é resultante da liberação de ácidos orgânicos, como o sulfato e o lactato, pelas células musculares para a circulação (ROSA et al., 2005).

Mioglobínúria

A mioglobina é uma proteína heme, de baixo peso molecular (18,8 kDa), sem proteína de ligação plasmática específica e que é filtrada livremente pelo glomérulo. Torna-se detectável na urina com concentrações plasmáticas superiores a 300 ng/mL, mas só produz alteração da coloração da urina com concentrações urinárias de 100 mg/dL. A concentração sérica de mioglobina retorna aos valores normais, 1 a 6 horas após o fim da lesão devido ao rápido (e variável) metabolismo hepático e à excreção renal. Possui um potencial nefrotóxico amplamente reconhecido (PINTO et al., 1983).

O aparecimento de mioglobina elevada e mioglobinúria, conjugado com a acidose metabólica, vai determinar a precipitação dos cristais de ácido úrico e de mioglobina nos túbulos renais.

Enzimas musculares elevadas

Os níveis séricos de creatina quinase (CK) podem ser maciçamente elevados acima de 100.000 UI/L. A CK é total ou quase totalmente a fração muscular esquelética (MM), embora pequena quantidade da fração miocárdica (MB) possa estar presente. A presença da MB reflete a pequena quantidade desta fração encontrada no músculo esquelético e não a presença de doença do miocárdio. Elevações nas transaminases séricas são comuns e podem causar confusão se atribuída à doença hepática (ROSSI et al., 2009; GOLDONI & MIDON, 2010).

Síndrome compartimental

A acumulação de fluído e a falência dos mecanismos de drenagem dos compartimentos musculares (energia dependentes), no contexto de lesão muscular traumática, vão condicionar um aumento significativo das pressões intracompartimentais com lesão muscular adicional. Estabelece-se um ciclo vicioso de isquemia, lesão e necrose musculares com aumentos adicionais das pressões nos compartimentos musculares, que só pode ser quebrado com a descompressão cirúrgica (ROSA et al., 2005).

Dados experimentais sugerem que a pressão do tecido normal é de cerca de 0 mmHg e que o limiar isquêmico do músculo normal é alcançado quando a pressão intracompartimental sobe em torno de 20 mmHg da pressão diastólica, ou 30 mmHg da pressão arterial média. Assim, as pressões do compartimento devem ser monitoradas em pacientes com síndrome compartimental; fasciotomia usualmente deve ser realizada quando a pressão dentro do compartimento atinge 30 mmHg da pressão diastólica (ROSA et al., 2005).

Insuficiência Renal Aguda (IRA)

Os mecanismos fisiopatológicos básicos subjacentes à IRA mioglobinúrica envolvem vasoconstrição renal, formação de cilindros intraluminais e citotoxicidade direta da mioglobina. O baixo peso molecular da mioglobina permite a sua filtração através da membrana basal glomerular. Posteriormente e na presença de desidratação, vasoconstrição renal e pH urinário ácido vai ocorrer precipitação e formação de cilindros tubulares obstrutivos, como mostra a figura 1 (COSTA et al., 2013; MARTELLI et al., 2014).

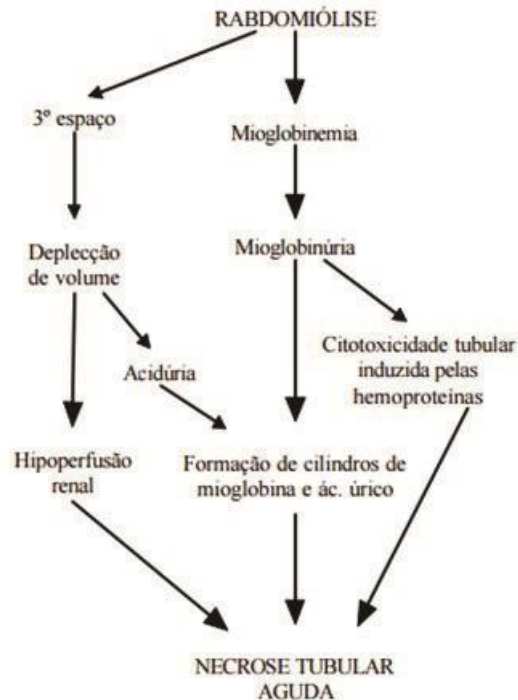


Figura 1: Insuficiência renal causada pela mioglobina. (COSTA et al., 2013).

A mioglobina vai contribuir para a lesão isquêmica renal através de diferentes vias. Intensificando a vasoconstrição renal no contexto de depleção de volume; diminuindo as reservas celulares de ATP através de um mecanismo sidero-dependente e sensibilizando as células tubulares proximais à ação de sistemas enzimáticos ativados pela isquemia. A acumulação intrarrenal de ferro-heme induz um estado de estresse oxidativo com a formação de radicais livres e é responsável por citotoxicidade renal. O centro heme da mioglobina, na ausência de ferro livre, pode por si só iniciar peroxidação lipídica e lesão renal (MARTELLI et al., 2014).

Etiologias

As causas mais frequentes de rabdomiólise são o consumo de álcool, o exercício físico intenso, a compressão muscular traumática e a utilização de determinados fármacos e drogas. No entanto é importante relembrar a natureza, muitas vezes, multifatorial desta entidade em que diferentes variáveis etiológicas convergem para uma consequência comum: a morte da célula muscular esquelética com a libertação dos seus constituintes para a circulação sistêmica (GOLDONI & MIDON, 2010).

As diversas causas de rabdomiólise podem ser divididas em três categorias: traumática ou por compressão muscular, não traumática por esforço e não traumáticas sem esforço (GOLDONI & MIDON, 2010).

Trauma ou compressão muscular

Trauma ou compressão do músculo são causas comuns de rabdomiólise. O trauma mecânico envolve não só a ruptura física das fibras musculares, mas também um processo de isquemia decorrente da oclusão da circulação muscular (FERREIRA, 2012).

Podem ser vistos nas seguintes situações: a síndrome do esmagamento em vítimas de trauma múltiplo, particularmente os indivíduos presos em viaturas ou em edifícios que desabaram em terremotos; indivíduos que lutam contra restrições, vítimas de tortura ou crianças abusadas;

imobilização de coma devido a qualquer causa ou em indivíduos conscientes forçados a deitar em uma posição por horas, como idosos vítimas de fratura do quadril; procedimentos cirúrgicos em que há qualquer compressão muscular prolongada devido ao mesmo posicionamento durante um longo processo, ou oclusão vascular devido ao uso do torniquete em procedimentos de reconstrução ortopédicas ou vasculares; síndrome compartimental em membros inferiores, sendo fraturas de tíbia a causa mais comum (FERREIRA, 2012).

Esforço

Rabdomiólise ocorre em indivíduos com musculatura normal quando o fornecimento de energia para o músculo é insuficiente para atender à demanda. Os indivíduos não treinados, hipocalêmicos (o potássio é vasodilatador da microvasculatura muscular), desidratados e que praticam exercício físico excêntrico (ex. descer escadas) ou sob condições extremas de calor e umidade apresentam ainda mais riscos para desenvolver a miólise (FERREIRA, 2012).

As miopatias metabólicas também são causas raras de rabdomiólise e decorrem da incapacidade em produzir a quantidade de ATP adequada às necessidades das células musculares, por deficiência de enzimas do metabolismo dos glicídios, lipídios ou nucleosídeos. Essa deficiência de ATP se acentua em momentos de esforço físico e podem induzir um quadro de rabdomiólise (FERREIRA, 2012).

Drogas e toxinas

Coma induzido pelo álcool, por overdose de opiáceos ou por outros depressores do SNC leva à imobilização e compressão isquêmica do músculo. Alguns medicamentos, incluindo estatinas e colchicina são miotoxinas diretas. As estatinas podem aumentar o risco de rabdomiólise em pacientes com outras condições predisponentes, como hipotireoidismo ou miopatia inflamatória. Além disso, alguns medicamentos interferem com a depuração das estatinas levando a níveis plasmáticos elevados; por exemplo, antibióticos macrolídeos, ciclosporina, gemfibrozil e alguns inibidores de protease utilizados no tratamento da infecção pelo HIV (FERREIRA, 2012).

Estados de agitação e convulsões induzidas por drogas, reações de distonia e hipertermia induzida pela cocaína estão associados com excesso de demanda de energia do músculo. Algumas substâncias, como monóxido de carbono, levam à produção insuficiente de energia muscular. Em alguns indivíduos expostos a drogas, vários mecanismos podem contribuir para danos musculares; como um exemplo, a rabdomiólise pode resultar de uma combinação de hipocalcemia, hipofosfatemia, coma, agitação e toxicidade muscular direta em situações de intoxicação alcoólica (FERREIRA, 2012).

Uma etiologia ainda mais exótica são picadas de cobra, que são mais frequentemente vistas na Ásia, África e América do Sul, e também podem levar a destruição maciça das células musculares, desencadeando a doença (FERREIRA, 2012).

Estatinas

Os inibidores da hidroximetilglutaril-coenzima-A (HMG-CoA) redutase, também conhecidos como estatinas, são o grupo de fármacos mais potentes e eficazes para reduzir o LDL colesterol. A HMG-CoA redutase é uma enzima que catalisa a conversão da HMG-CoA a ácido mevalônico, precursor do colesterol. Esta enzima é alvo para a intervenção farmacológica porque ela atua na biossíntese do colesterol. Em nível celular, portanto, as estatinas inibem a conversão da HMG-CoA para mevalonato e como consequência, a síntese celular do colesterol (LIMBERGER et al., 2013).

Desde que foram aprovadas para uso no tratamento da hipercolesterolemia pelo FDA em 1987, diversos estudos clínicos vêm demonstrando que esses medicamentos são capazes de

reduzir eventos cardiovasculares, quer na prevenção primária quer na prevenção secundária da doença arterial coronariana (SHEPHERD et al., 1995).

São muito utilizados na prática médica, contudo alguns pacientes podem desenvolver toxicidade hepática e/ou muscular (em diferentes graus). Com relação aos efeitos tóxicos sobre a musculatura esquelética, a complicação mais séria observada com o uso dessas medicações é a rabdomiólise (sendo o percentual de ocorrência de miopatia grave de 0,1%) (GAMA et al., 2005; MADUREIRA et al., 2011).

Recentemente o American College of Cardiology / American Heart Association definiu quatro formas sindrômicas de acometimento muscular causado pelas estatinas: a miopatia, definida como qualquer desconforto muscular; a mialgia, quando a dor muscular não é acompanhada de elevação da enzima creatinofosfoquinase (CK); a miosite, quando os sintomas musculares se associam com aumento da CK; e a rabdomiólise, quando há importante elevação da CK (usualmente mais que 10 vezes o limite superior da normalidade) associada com aumento da creatinina sérica, mioglobínúria e insuficiência renal aguda (PASTERNAK et al., 2002).

O mecanismo pelo qual as estatinas causam danos ao músculo é explicado por diversas hipóteses: depleção de metabólitos intermediários da síntese do colesterol, indução da apoptose celular e alterações nos canais de condutância ao cloro dentro dos miócitos.

A diminuição da síntese de colesterol é concomitante à menor síntese de ubiquinona (Q10). A coenzima Q é um composto isoprenoide que atua na oxidação de nutrientes para produzir ATP, cuja principal função é servir como transportador de elétrons para a mitocôndria. Tem-se sugerido que as estatinas causam deficiência intracelular de ubiquinona, mais especificamente bloqueando um intermediário, o farnesil pirofosfato, necessário para a síntese da CoQ10. A redução da CoQ resulta em diminuição da fosforilação oxidativa, necessária para o processo normal de respiração celular do miócito. A alteração desse processo produz hipóxia e diminuição dos níveis de ATP, levando à lesão muscular típica da rabdomiólise (MAGALHÃES et al., 2005).

A apoptose, ou morte celular programada, é um mecanismo fundamental na manutenção e remodelação das estruturas tissulares. Quando inapropriadamente ativada, entretanto, a apoptose pode levar a condições patológicas. Os mecanismos pelos quais as estatinas (principalmente a atorvastatina, a lovastatina e a sinvastatina) levam a apoptose são dose-dependentes e ainda pouco claros (MAGALHÃES et al., 2005).

Os canais de cloro musculares são responsáveis pela hiperpolarização da célula, que resulta em seu relaxamento. Modificações na permeabilidade da membrana celular também podem resultar do bloqueio desse sistema. Têm sido descritas alterações nas propriedades da membrana celular com a utilização desses medicamentos. Algumas estatinas, mais lipofílicas (como a sinvastatina), podem atravessar mais facilmente a membrana celular em função dessas alterações e, por conseguinte, resultar em maior potencial para o desenvolvimento de agressão muscular (MAGALHÃES et al., 2005).

Infecções

A rabdomiólise pode estar associada a infecções virais, bacterianas, parasitárias ou fúngicas. A infecção pelos vírus *Influenza A* e *B* é provavelmente a causa mais frequente de rabdomiólise neste contexto. O vírus *Influenza* pode condicionar destruição muscular após infecção do tecido muscular ou através da formação de miotoxinas. A infecção pelo HIV aparentemente provoca rabdomiólise através de um processo de lesão imunológica, uma vez que não foi possível demonstrar infecção das fibras musculares pelo vírus. Os pacientes afetados geralmente apresentam sintomas típicos de infecção viral quatorze dias antes do início de mialgias intensas e pigmentúria, níveis séricos de CK podem elevar-se até valores superiores a 100.000 UI/L. O

diagnóstico de miosite viral é suspeitado com a apresentação clínica. Provas sorológicas de uma infecção viral recente podem auxiliar no diagnóstico (FERREIRA, 2012).

As bactérias mais frequentemente associadas à rabdomiólise são as pertencentes aos gêneros *Legionella*, *Streptococcus*, *Salmonella* e a *Francisella tularensis*. A infecção direta (e.g. *Salmonella*), a produção de toxinas (e.g. *Legionella*) e a resposta imunológica à infecção (e.g. produção de citocinas) poderão contribuir para a necrose muscular observada nestes tipos de infecções. A instabilidade hemodinâmica, com diminuição da perfusão, será outro fator contribuinte para a lesão muscular, no contexto de sepse bacteriana. Outros agentes infecciosos, frequentemente associados à rabdomiólise, são os pertencentes aos gêneros *Rickettsia* e *Plasmodium* (FERREIRA, 2012).

Distúrbios eletrolíticos

A rabdomiólise tem sido associada com uma variedade de distúrbios eletrolíticos, especialmente hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperosmolaridade devido à cetoacidose diabética ou hiperglicemia não cetótica (FERREIRA, 2012).

Em situações de hipocalcemia (potássio sérico inferior a 2,5 mEq/L), ocorre redução da liberação de potássio para os músculos, promovendo rabdomiólise pela diminuição do fluxo sanguíneo para os músculos em resposta ao esforço. Rabdomiólise associada à hipofosfatemia foi descrita em pacientes alcoolistas e naqueles que recebem hiperalimentação sem suplementação de fosfato. Hipofosfatemia também pode contribuir a doença raramente descrita em pacientes com cetoacidose diabética ou hiperglicemia não cetótica. Em ambas as situações de hipocalcemia e hipofosfatemia, os níveis séricos de potássio e fosfato podem estar elevados ou normais devido à liberação desses eletrólitos das lojas intracelulares com a mionecrose. Um nível normal de fósforo sérico nessas situações pode sugerir que a hipofosfatemia seja a causa da rabdomiólise, pois deveria ocorrer hiperfosfatemia (FERREIRA, 2012).

A hiponatremia, a hipocalcemia e, sobretudo, os distúrbios metabólicos que podem cursar com um aumento da osmolaridade plasmática também podem estar associados à rabdomiólise (FERREIRA, 2012).

Outras causas

Causas mais incomuns de rabdomiólise incluem: doenças endócrinas (cetoacidose diabética, hipotireoidismo, hipertireoidismo e feocromocitoma), miopatias inflamatórias (dermatomiosite e polimiosite), pacientes asmáticos (em que a lesão muscular pode ser decorrente do excesso de esforço dos músculos respiratórios e/ou hipóxia muscular generalizada), síndrome do choque tóxico, retirada abrupta do ácido gama-aminobutírico (GABA) – particularmente se dado intratecal pode levar à espasticidade muscular grave e necrose muscular – e envenenamento por algumas espécies de cogumelo (FERREIRA, 2012).

Diagnóstico

A suspeita de rabdomiólise ocorre primariamente a partir dos dados coletados na anamnese do paciente, mas como as manifestações clínicas são muitos sutis, é definitiva a confirmação diagnóstica por meio da realização dos exames complementares laboratoriais (ROSA et al., 2005).

Creatinofosfoquinase sérica (CK)

É um marcador sensível, mas inespecífico de rabdomiólise. A CK é libertada para a circulação sistêmica após a morte das células musculares esqueléticas (sobretudo a isoenzima muscular), podendo atingir concentrações séricas da ordem das 100.000 UI/mL (ROSA et al., 2005).

Mioglobina sérica e urinária

Tem um metabolismo hepático e excreção renal rápidos e não previsíveis, o que a torna um marcador de necrose muscular pouco sensível. A mioglobinúria pode ser esporádica e resolver-se nas fases iniciais da rabdomiólise (figura 2) (ROSA et al., 2005).

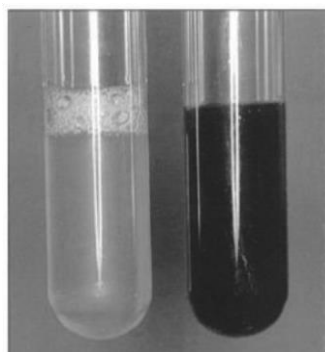


Figura 2: Um dos sinais clínicos observados na rabdomiólise, urina escura em comparação com uma amostra de urina normal. (MARTELLI et al., 2014).

Outras alterações laboratoriais

Elevação inespecífica da AST, ALT e LDH; hipercalemia; hiperuricemia; hipocalcemia e hiperfosfatemia; acidose metabólica (aumento do lactato sérico); prolongamento dos tempos de protrombina, tromboplastina parcial ativado e diminuição do número de plaquetas; elevação da creatinina e ureia séricas; cilindros pigmentados no sedimento urinário (ROSA et al., 2005).

Biópsia muscular

A biópsia do músculo afetado não é necessária, embora seja utilizada para confirmar o diagnóstico de rabdomiólise. Os achados histopatológicos geralmente incluem perda de núcleo da célula muscular e estria com a ausência de células inflamatórias, como exemplificado na figura 3 (KHAN et al., 2009).

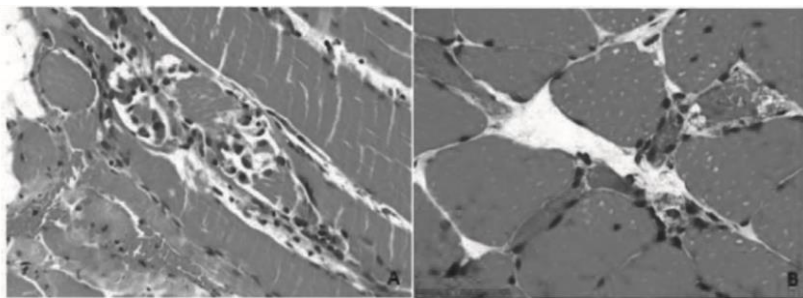


Figura 3: Miopatia necrosante do tipo rabdomiólise. Em A, perda de integridade celular e liberação do conteúdo intracelular dos miócitos. Em B, corte em aumento de x400. (MARTELLI et al., 2014).

Tratamento

O objetivo principal da terapêutica é o tratamento da etiologia que está causando a doença em cada caso específico. Além disso, são instituídos tratamentos para as complicações já existentes em decorrência da doença, além de medidas profiláticas para as possíveis complicações futuras (LOPES & COSTA, 2013).

Os objetivos gerais do manejo da rabdomiólise são dirigidos no sentido de evitar o desenvolvimento de insuficiência renal aguda (complicação mais frequente e com mau prognóstico), seja pela depleção de volume, seja pela formação de cilindros pigmentares intratubulares. Hidratação adequada é a principal conduta no manejo desses pacientes. Os objetivos da reposição de volume são tanto melhorar a perfusão renal (minimizando a lesão

isquêmica), quanto aumentar o fluxo urinário a fim de impedir a obstrução tubular pela formação de cilindros. Expansão do volume plasmático deve ser administrada logo que possível, mesmo antes de estabelecer a causa da rabdomiólise (COSTA et al., 2013; GOLDONI & MIDON, 2010).

Reposição hídrica inicial é geralmente feita com solução salina isotônica numa taxa de 1 a 2 litros por hora. Esta taxa é mantida até que a pressão arterial sistêmica normalize, a diurese seja restabelecida ou se houver evidência de sobrecarga de volume. Quando a diurese for estabelecida, os fluidos deverão ser ajustados para manter uma diurese de 200 a 300 mL/hora (GOLDONI & MIDON, 2010).

Estudos experimentais sugerem que o manitol (diurético de ação proximal) também poderia ser protetor nesses casos, principalmente por estimular a diurese, o que minimizaria a deposição de pigmentos intratubulares. Também foi proposto que o manitol poderia funcionar retirando radicais livres, minimizando a lesão celular. Embora os estudos experimentais não tenham mostrado melhora da necrose tubular proximal, alguns estudos clínicos mostraram uma tendência de melhores resultados em pacientes com níveis extremamente elevados de CK (> 30.000 U/L) tratados com bicarbonato de sódio (a alcalinização da urina pelo bicarbonato é sustentada pela evidência experimental de nefroproteção permitindo ainda a transferência para o meio intracelular do potássio sérico) e manitol (GOLDONI & MIDON, 2010).

É também fundamental tratar as alterações eletrolíticas presentes na rabdomiólise, como a hiperfosfatemia (administração de quelantes do fósforo nos doentes conscientes), a hipocalcemia (administração de suplementos de cálcio que parece ser um fator contribuinte para a elevação do cálcio sérico na fase de recuperação) e a hiperuricemia (alopurinol para reduzir a produção de ácido úrico e como captador de radicais livres) (ROSA et al., 2005).

Pentoxifilina tem sido utilizada, pois promove o fluxo sanguíneo capilar, diminui a adesão neutrofílica e a liberação de citocinas (ROSA et al., 2005).

A plasmaferese, técnica de remoção extracorpórea da mioglobina, é controversa devido ao rápido metabolismo dessa proteína. Não estão demonstrados benefícios na utilização desta técnica (ROSA et al., 2005).

Em doentes com rabdomiólise grave ocorre uma descida rápida e significativa dos níveis de mioglobina sérica. Esta alteração na cinética da remoção da mioglobina é independente da função renal e de quaisquer intervenções terapêuticas, incluindo hemofiltração, diálise peritoneal e hemodiálise. As indicações para diálise são a IRA estabelecida, a hipercalemia e acidose metabólica, refratárias ao tratamento conservador. A hemodiálise e a diálise peritoneal não estão indicadas como terapêuticas de remoção de mioglobina (ROSA et al., 2005).

Referências bibliográficas

- BENETTI, M.; SANTOS, R. T.; CARVALHO, T. Cinética de lactato em diferentes intensidades de exercícios e concentrações de oxigênio. *Rev Bras Med Esporte*, v. 6, n. 2, 2000.
- BERTUZZI, R. C. M.; SILVA, A. E. L.; ABAD, C. C. C.; PIRES, F. O. Metabolismo do lactato: uma revisão sobre a bioenergética e a fadiga muscular. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*, v. 11, n. 2, p. 226-234, 2009.
- BRINI, M.; BANO, D.; MANNI, S.; RIZZUTO, R.; CARAFOLI, E. Effects of PMCA and SERCA pump overexpression on the kinetics of cell Ca^{2+} signalling. *The EMBO Journal*, v. 19, n. 18, p. 4926-4935, 2000.
- COSTA, R.; CASTRO, R.; COSTA, A.; TAIPA, R.; VIZCAÍNO, R.; MORGADO, T. Lesão renal aguda e rabdomiólise como apresentação da doença de mcarrle. *Acta Med Port*, v. 26, n. 4, p. 463-6, 2013.
- FERREIRA, D. G. *Causas, efeitos e tratamento da rabdomiólise*. 2012. 38 f. Monografia (Especialista em Enfermagem em Emergência)-Universidade Castelo Branco e Atualiza – Associação Cultural, Salvador, 2012.
- GABOW, P. A.; KAEHNY, W. D.; KELLEHER, S. P. The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)*, v. 61, n. 3, p. 141-52, 1982.

- GAMA, M. P. R.; PELLEGRINELLO, S.; ALONSO, S. S. Q.; COELHO, J. F.; MARTINS, C. F. L.; BIAGINI, G. L. K. Rabdomiólise devido ao uso de estatina em altas doses: relato de caso. *Arq Bras Endocrinol Metab.* v. 4, p. 604-9, 2005.
- GOLDONI, F.; MIDON, M. E. *Rotinas Clínicas em Urgência e Emergência no HRMS.* 22. ed. Campo Grande: UFMS, 2010.
- KHAN, F. Y. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *The Journal of Medicine.* v. 67, n. 9, 2009.
- KRAYCHETE, D. C.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; BACELLAR, O.; JESUS, R. S.; CARVALHO, E. M. Citocinas Pró-Inflamatórias em Pacientes com Dor Neuropática Submetidos a Tratamento com Tramadol. *Rev Bras Anesthesiol*, v. 59, n. 3, p. 297-303, 2009.
- LIMBERGER J. B. et al. Tratamento farmacológico com estatinas: uma revisão sistemática. *Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria*, v. 14, n. 2, p. 175-187, 2013.
- LOPES C. G.; COSTA, L. P. Rabdomiólise induzida pelo exercício: biomarcadores, mecanismos fisiopatológicos e possibilidades terapêuticas. *Laboratório de Atividade Física e Promoção da Saúde, IEFD, UERJ*, 2013.
- MADUREIRA J. M. F. Lesão muscular induzida por estatinas. *Medportal*, 2011.
- MAGALHÃES M. E. C. Mecanismos de rabdomiólise com estatinas. Setor de Hipertensão Arterial e Lípidos do Hospital Universitário Pedro Ernesto - Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ. *Arq. Bras. Cardiol.* v. 85, n. 5, 2005.
- MARTELLI A.; ZAVARIZE, S. F.; HUNGER, M. S.; DELBIM, L. R. Aspectos Clínicos e Fisiopatológicos da Rabdomiólise após Esforço Físico Intenso. *Persp online: biol & saúde, Campos dos Goytacazes*, v. 13, n. 4, p. 13-22, 2014. MURRAY, R. K.; BENDER, D. A.; BOTHAM, K. M.; KENNELLY, P. J.; RODWELL, V. W.; WEIL, P. A. *Bioquímica ilustrada de Harper.* 29. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- PASTERNAK R. C., et al., ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*, v. 40, p. 567-72, 2002.
- PINTO, J. P.; RIND, D.; RUSSELL, G. L.; LERNER, J. A.; HANSEN, J. E.; YUNG, Y. L.; HAMEED, S. A general circulation model study of atmospheric carbon monoxide. *J. Geophys. Res.*, v. 88, p. 3691-3702, 1983.
- RAPOSO, J. N.; JOÃO, A.; NAMORA, J.; CARVALHO, A. Rabdomiólise - breve revisão, a propósito de um caso. *Medicina Interna*, v. 9, n. 2, 2002.
- ROSA, N. G.; SILVA, G.; TEIXEIRA, A.; RODRIGUES, F.; ARAÚJO, J. A. Rabdomiólise – artigo de revisão. *Acta Méd Port.*, v. 18, p. 271-82, 2005.
- ROSSI L. F. et al., Rabdomiólise induzida por esforço físico intenso com altos níveis de creatinoquinase. *Revista da AMRIGS*, v. 53, n. 3, p. 269-272, 2009.
- SHEPHERD J., et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, v. 333, p. 1301-7, 1995.
- VANHOLDER, R.; SEVER, M. S.; EREK, E.; LAMEIRE, N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol*, v. 11, p. 1553-1561, 2000.

Imagens coloridas



Figura 1: Microcefalia e artrogripose em caso de ZIKV (cortesia Dra Adriana Melo, Paraíba).



Figura 2: Um dos sinais clínicos observados na rabdomiólise, urina escura em comparação com uma amostra de urina normal. (MARTELLI et al., 2014). Pág. 290

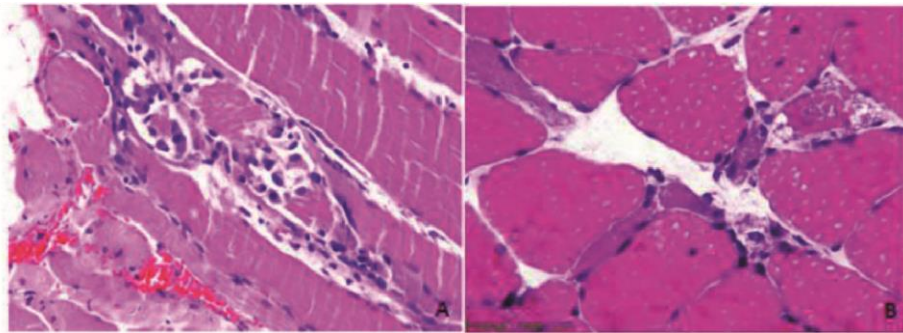


Figura 3: Miopatia necrosante do tipo rabdomiólise. Em A, perda de integridade celular e liberação do conteúdo intracelular dos miócitos. Em B, corte em aumento de x400. (MARTELLI et al., 2014). Pág. 290