

ARTIGO REVISÃO

Acta Méd Port 2005; 18: 271-282

RABDOMIÓLISE

NUNO GUIMARÃES ROSA, GIL SILVA, ALVES TEIXEIRA, FERNANDO RODRIGUES, JOSÉ AUGUSTO ARAÚJO
Serviço de Nefrologia. Hospital Central do Funchal.Funchal.

RESUMO

A rabdomiólise é uma entidade comum e, não raras vezes, de etiologia multifactorial. Ocorre normalmente em indivíduos saudáveis, na sequência de traumatismo, actividade física excessiva, crises convulsivas, consumo de álcool e outras drogas ou infecções.

A acumulação de cálcio intracelular, a activação de proteases e lipases, a produção de radicais livres e a infiltração por células inflamatórias são alguns dos processos responsáveis pela necrose muscular. Para o estabelecimento de uma insuficiência renal aguda (IRA) mioglobínúrica concorrem dois factores: a libertação de mioglobina pelo tecido muscular esquelético e a existência de um estado de hipovolémia/diminuição da perfusão renal. As alterações electrolíticas (hipercaliémia, hipocalcémia e acidose metabólica), agravadas ou não pela IRA, são das principais complicações desta entidade. O diagnóstico de rabdomiólise é laboratorial e assenta na determinação da actividade da creatina-fosfoquinase e na presença de mioglobinúria.

A abordagem terapêutica envolve a remoção dos factores precipitantes, o tratamento das complicações bioquímicas, a prevenção e o tratamento da IRA com o recurso a terapêutica substitutiva da função renal quando indicada.

O diagnóstico e tratamento precoces assumem particular relevância em formas “epidémicas” de rabdomiólise (*e. g.* pós-terramotos), complicadas frequentemente por IRA. Neste contexto o rápido acesso aos equipamentos e recursos humanos associados à diálise pode estar comprometido e medidas gerais, como uma hidratação precoce e vigorosa associada ou não a uma diurese alcalina forçada, podem obviar a morbidade e mortalidade associadas ao desenvolvimento desta complicação.

Palavras-Chave: Rabdomiólise; Mioglobina; Insuficiência renal aguda; Síndrome de esmagamento.

SUMMARY

RHABDOMYOLYSIS

Rhabdomyolysis is a common entity that often has a multifactorial etiology. It usually affects healthy individuals, following trauma, excessive physical activity, convulsive crisis, alcohol and other drugs consumption or infections. Accumulation of intracellular calcium, activation of proteases and lipases, production of free radicals and the infiltration by inflammatory cells, are some of the mechanisms responsible for muscular necrosis. Myogloninuric acute renal failure (ARF) is only possible in the presence of myoglobin, liberated by the muscle cells, and of hypovolemia/renal hypoperfusion. One of the most important complications of this entity is electrolyte disturbance (hyperkalemia, hypocalcemia, metabolic acidosis), that can be aggravated by the

establishment of ARF. The diagnosis of rhabdomyolysis relies on the elevation of creatine kinase and on the presence of myoglobinuria. The main therapeutic goals are removal of precipitating factors, handling of biochemical complications, prevention and treatment of ARF using renal replacement techniques when necessary. Early diagnosis and treatment are of critical importance in epidemic forms of rhabdomyolysis (e. g. earthquakes) often associated with ARF. In this setting, the quick access to the dialysis equipment and human resources can be compromised and conservative measures, as an early and vigorous hydration associated with a forced alkaline diuresis, can improve the prognosis of this complication.

Key-Words: Rhabdomyolysis; Myoglobin; Acute renal failure; Crush syndrome.

INTRODUÇÃO

A rabdomiólise é definida como uma síndrome clínico-laboratorial que decorre da lise das células musculares esqueléticas, com a libertação de substâncias intracelulares para a circulação.

A maioria dos casos de rabdomiólise está relacionada com o consumo de álcool, actividade convulsiva e compressão muscular, por imobilização prolongada e depressão do estado de consciência¹.

O *crush syndrome* é outra causa importante de miólise. Neste caso, a destruição muscular decorre da compressão traumática e sobretudo da lesão de reperfusão, no contexto de acidentes de viação ou grandes catástrofes naturais (e.g. terremotos).

O diagnóstico e a terapêutica precoces são fundamentais para evitar a progressão para insuficiência renal aguda (IRA) oligúrica e a necessidade de terapêutica dialítica que se associa a morbilidade e custos não desprezíveis².

Aspectos históricos

Esta síndrome é reconhecida há milhares de anos. É clássica a referência na Bíblia à praga sofrida pelos Hebreus, durante o êxodo do Egipto, após o consumo de codornizes (coturnismo)³.

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^{2,4}.

Já a primeira associação causal entre rabdomiólise, na altura designada por *crush syndrome*, e IRA foi efectuada 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 esmagamen-

to dos membros, que faleceram por IRA e evidenciavam cilindros pigmentados nos túbulos renais após a necrópsia⁵.

Aspectos epidemiológicos

Nos EUA são descritos cerca de 26.000 casos anuais de rabdomiólise⁶. A IRA mioglobínica ocorre em cerca de 30% dos casos de rabdomiólise².

Estima-se que 10%-15% das IRA são provocadas por rabdomiólise⁷. A IRA induzida por pigmentos (hemólise, rabdomiólise traumática e não-traumática) é relativamente rara em idosos (≥ 65 anos), comparativamente a grupos etários mais jovens (>17 e <65 anos), representando respectivamente 4% e 12,8% das causas de IRA (n=287)⁸.

A taxa de mortalidade global dos doentes com rabdomiólise ronda os 5% existindo uma maior incidência no sexo masculino, sobretudo no grupo associado ao trauma.

Fisiopatologia

Miólise

A lesão das células musculares conduz a uma alteração na homeostasia do cálcio e à depleção de Adenosina Trifosfato (ATP). A acumulação de cálcio é a principal consequência da lesão muscular. Os quatro mecanismos subjacentes ao aumento da concentração de cálcio intracelular são: 1) a lesão directa da célula, de natureza física ou tóxica, que permite o influxo de sódio e cálcio para o citoplasma; 2) a diminuição do ATP que condiciona uma diminuição do efluxo de cálcio ATP-dependente e aumenta, ainda mais, a concentração de cálcio intracelular e 3) o compromisso do fluxo de cálcio, para os seus reservatórios intracelulares, podendo mesmo associar-se à disrupção destes (e.g. mitocôndrias)^{4,7} o influxo de Na^+ estimula a troca $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ contribuindo também para a diminuição

do ATP e o aumento do Ca^{2+} intracelular³. A subida dos níveis de cálcio livre intracelular vai desencadear uma contracção muscular persistente, com esgotamento das reservas energéticas e morte celular. Simultaneamente vai ocorrer uma activação de diferentes sistemas enzimáticos, nomeadamente proteases (*e.g.* calpaína) e fosfolipases (fosfolipase A2) resultando na lesão das miofibrilhas e dos fosfolípidos da membrana celular⁹ condicionando a formação e libertação de radicais livres e substâncias vasodilatadoras. Subsequentemente, e após restabelecimento da perfusão sanguínea (e na presença de oxigénio), há uma amplificação da lesão muscular através da libertação de citocinas e radicais livres por leucócitos activados¹⁰.

O principal mecanismo de lesão muscular, traumática e não-traumática, está associado ao processo de reperfusão¹¹. Só após o restabelecimento da perfusão para o tecido lesado é que vai ocorrer a migração dos leucócitos e a disponibilidade de oxigénio necessários para a produção de radicais livres. Estabelece-se assim uma reacção inflamatória miolítica que se auto-perpetua e que culmina na morte celular, com libertação das toxinas intracelulares para a circulação sistémica.

Os músculos estriados estão contidos em compartimentos rígidos. Quando os sistemas de transporte de fluido transcelulares (energia-dependente) falham vai ocorrer edema muscular e aumento progressivo das pressões intracompartimentais (síndrome compartimental), condicionando frequentemente lesão e necrose muscular adicionais. Com a perda da integridade celular ocorre a libertação do conteúdo dos miócitos para a circulação. A hipercaliémia, hiperfosfatémia, hiperuricémia, elevação da creatina-fosfocinase e o aparecimento de mioglobina no plasma e urina são o corolário laboratorial da destruição muscular.

Mioglobina

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/dl¹². 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 renal¹³. O potencial nefrotóxico da mioglobina é amplamente reconhecido. No entanto, em estudos efectuados em modelos animais, a administração endovenosa de mioglobina não é condição suficiente para originar IRA. É necessária a coexistência de mioglobinúria com depleção da volémia e/

ou hipoperfusão renal para ocorrer IRA.

Causas de rabdomiólise

Vários autores procuraram categorizar causas e factores de risco de rabdomiólise. 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 lembrar a natureza, muitas vezes, multifactorial 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 sistémica.

Podemos agrupar as causas de rabdomiólise em 10 grandes grupos: 1) traumáticas; 2) relacionadas com a actividade muscular excessiva; 3) alterações da temperatura corporal; 4) oclusão ou hipoperfusão dos vasos musculares; 5) tóxicas; 6) farmacológicas; 7) alterações electrolíticas e endócrinas; 8) infecciosas; 9) doenças musculares inflamatórias e 10) miopatias metabólicas (Quadro I).

As características etiopatogénicas específicas, das causas mais frequentes de rabdomiólise, serão discutidas posteriormente.

Trauma mecânico e compressão

A rabdomiólise traumática é tipicamente um evento isolado (acidente de viação ou ocupacional) podendo no entanto assumir formas epidémicas no contexto, por exemplo, de terremotos como ocorreu na Arménia (1988), Japão (1995) e, mais recentemente, na Turquia (1999 e 2003). O trauma mecânico envolve não só a disrupção física das fibras musculares, mas também um processo de isquémia decorrente da oclusão da circulação muscular⁷.

A compressão muscular também pode resultar da imobilização prolongada associada: a depressão do estado de consciência; às intervenções cirúrgicas, carecendo de posições específicas por longos períodos de tempo, e a patologia ortopédica.

Actividade muscular excessiva

O exercício físico excessivo pode provocar necrose muscular e rabdomiólise. Os indivíduos não treinados; hipocaliémicos (o potássio é vasodilatador da microvasculatura muscular)⁷; desidratados e que praticam exercício físico excêntrico (*ex.* descer escadas) ou sob condições extremas de calor e humidade¹⁵ estão em risco acrescido para miólise.

Alterações da temperatura corporal

Tanto a hipotermia como a hipertermia podem estar

Quadro 1 – Etiologia da rabdomiólise (adaptado de Vanholder et al¹⁰ e Craig S.¹⁴)

Causas de rabdomiólise	Exemplos
1. Traumáticas	Trauma mecânico; lesão por corrente eléctrica de alta-voltagem; queimaduras extensas; pré-afogamento e imobilização prolongada.
2. Actividade muscular excessiva	Exercício físico intenso; <i>status epilepticus</i> ; <i>status asmaticus</i> ; distonia grave e psicose aguda.
3. Alterações da temperatura corporal	Hipertermia e hipotermia.
4. Hipoperfusão muscular	Trombose; embolismo; choque e clampagem de vasos.
5. Tóxicas	Etanol, metanol, etilenoglicol e isopropanol Heroína e metadona Cocaína, barbitúricos, anfetaminas, MDMA (<i>Ecstasy</i>), LSD Monóxido de carbono Tolueno Coturnismo Peixe búfalo (doença de Haff) Mordedura de serpentes, aranhas (viúva negra) e abelhas
6. Farmacológicas	Inibidores da HMG CoA redutase Fibratos Antihistamínicos Salicilatos Cafeína Neurolépticos Agentes anestésicos (Hipertermia Maligna), propofol Anfotericina B Corticosteroides Teofilina Antidepressivos tricíclicos, inibidores do reuptake da serotonina
7. Alterações electrolíticas e endócrinas	Ácido Aminocaproico Hiponatremia e hipernatremia Hipocaliémia Hipofosfatémia Cetoacidose diabética Coma hiperosmolar diabético Hipotiroidismo ou hipertiroidismo
8. Infecciosas	Virais – Influenza A e B; HIV; Coxsackie; Ebstein-Barr; Echovírus; CMV; Adenovírus; Herpes simplex; Parainfluenza e Varicella-zoster. Bacterianas – <i>Francisella tularensis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , Streptococci grupo B, <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , Viridans streptococci, <i>Escherichia coli</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Rickettsia species</i> , <i>Salmonella species</i> , <i>Listeria species</i> , <i>Legionella spe</i> , <i>Mycoplasma species</i> , <i>Vibrio species</i> , <i>Brucella species</i> <i>Bacillus species</i> , <i>Leptospira species</i> , <i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium tetani</i> Parasitas - <i>Plasmodium species</i> Fúngicas – <i>Candida species</i> ; <i>Aspergillus species</i>
9. Miopatias inflamatórias	Polimiosite e dermatomiosite
10. Miopatias metabólicas	Enzimopatias do metabolismo dos lípidos e hidratos de carbono (e.g. Doença de McArdle) Distrofias musculares

associadas a rabdomiólise. A exposição ao calor, sobretudo se acompanhada por exercício físico intenso, pode originar um quadro de rabdomiólise grave.

O síndrome maligno dos neurolépticos e a hipertermia maligna são causas de hipertermia que podem coexistir com rabdomiólise.

Miopatias metabólicas

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 glícidos, lípidos ou nucleósidos.

Normalmente surgem na infância, sob a forma de dor, fraqueza muscular e mioglobínúria recorrentes após exposição a estímulos que em condições normais não condicionam necrose muscular (ex. exercício físico ligeiro, infecções virais ou jejum).

Há uma plétora de deficiências enzimáticas que podem condicionar miólise após exercício físico mínimo. A deficiência de miofosforilase (doença de McArdle), descrita pela primeira vez em 1951, é o paradigma destas doenças. Tem subjacente um compromisso da glicólise anaeróbica nas fibras musculares tipo II, levando à depleção de ATP durante o exercício físico e mionecrose¹⁶.

Farmacológicas

Há um grande número de substâncias susceptíveis de causar rabdomiólise (Quadro II). Os inibidores da hidroximetil-CoA-redutase (estatinas) são das principais causas de rabdomiólise provocada por fármacos.

A miosite grave e a rabdomiólise associadas às estatinas são definidas pela presença de sintomas musculares (fraqueza ou dor muscular) associados a uma elevação da creatininafosfoquinase (> 10 vezes o limite superior normal)¹⁷. O *FDA MEDWATCH Reporting System* refere 3339 casos de rabdomiólise associada às estatinas (Jan 1990 e Março 2002) sendo a cerivastatina o agente implicado com maior frequência¹⁸.

As taxas de incidência de rabdomiólise fatal estimadas para as diferentes estatinas, oscilam entre os 0 -3,16 (por 1000000 de prescrições)^{18,19}.

O risco de miopatia grave é maior com doses elevadas de estatinas, se existir compromisso das funções hepática ou renal, no hipotiroidismo, quando associamos a estatina a um fibrato, na administração concomitante com metabolitos ou inibidores dos diferentes sistemas Citocromo-P450 (e.g. macrólidos, alguns antifúngicos azólicos, gemfibrozil, ciclosporina). Os fibratos *per se* podem condicionar miotoxicidade, nomeadamente na presença de insuficiência renal^{20,21}.

Quadro II – Fármacos e drogas responsáveis por rabdomiólise (adaptado de Vanholder et al¹⁰)

Agente	Mecanismos			
	Compressão	Miotoxicidade	Hipocaliémia	Outros
Álcool	+	+	+	Hipofosfatémia
Anfetaminas				Agitação
Anfotericina B			+	
Antimaláricos		+		
Cocaína				Hipertermia Agitação
Colchicina		+		
Corticosteroides		+		
Depressores do SNC	+			
Diuréticos			+	
Ecstasy				Agitação
Estatinas		+		
Fibratos		+		
Heroína	+	+		
Isoniazida		+		
Laxantes			+	
Monóxido de Carbono	+			Hipóxia Deficiência de energia
Outros opiáceos	+			
Zidovudina		+		

Tóxicas

A necrose muscular após o consumo de codornizes (coturnismo), durante a sua migração na Primavera, não é mais que o resultado da intoxicação com cicuta venenosa (*Conium maculatum*) ou cicuta aquática (*Cicuta maculata*). A ingestão de bagas destas duas plantas pelas codornizes, condiciona quadros fisiopatológicos e clínicos distintos, sendo a rabdomiólise uma das complicações possíveis¹.

O consumo de álcool é um dos principais factores de risco de rabdomiólise¹. A miólise, induzida pelo álcool, pode ser atribuída à combinação de: predisposição para traumatismos, convulsões, compressão prolongada, por depressão do nível de consciência, efeito miotóxico directo e alterações electrolíticas (e.g. hipofosfatémia e hipocaliémia). A hipofosfatémia crónica pode originar miopatia²² mas raramente produz rabdomiólise isoladamente.

A rabdomiólise, como complicação do consumo de drogas, é relativamente frequente e tem subjacentes múltiplos factores precipitantes²³.

A ingestão de determinadas espécies de peixes, nomeadamente o peixe-búfalo (*Ictioobus cyprinellus*), prevalente na bacia do rio Missouri²⁴ e a exposição ao veneno de insectos (e.g. abelhas, vespas) e serpentes²⁵ são outras causas de rabdomiólise tóxica.

Alterações electrolíticas

A hipofosfatémia e a hipocaliémia são factores de risco para a miotoxicidade alcoólica.

A hipofosfatémia crónica raramente condiciona um quadro de rabdomiólise, na ausência de consumo de álcool.

ol. É provável que a depleção de fosfato contribua para a mionecrose na presença de lesão muscular prévia²⁶.

A hipocaliémia pode causar rabdomiólise através do compromisso da síntese de glicogénio²⁶. Por outro lado, o ião potássio é essencial para a vasodilatação muscular reactiva ao aumento das necessidades em oxigénio, como ocorre durante o exercício^{2,28}. A combinação da diminuição das reservas de glúcidos e o compromisso da perfusão (e hipóxia associada) podem culminar na morte das fibras musculares.

A hiponatrémia, a hipercalcémia e sobretudo os distúrbios metabólicos que podem cursar com um aumento da osmolaridade plasmática (*e.g.* hipernatrémia, coma hiperosmolar diabético, cetoacidose diabética) podem estar associados a rabdomiólise.

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^{29,30} ou através da formação de miotoxinas. A infecção pelo VIH aparentemente provoca rabdomiólise através de um processo de lesão imunológica, uma vez que não foi possível demonstrar infecção das fibras musculares pelo vírus³¹.

As bactérias mais frequentemente associadas a rabdomiólise são as pertencentes aos géneros *Legionellae*, *Streptococcus*, *Salmonella* e a *Francisella tularensis*⁷. A infecção directa (*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 neste tipo de infecções. A instabilidade hemodinâmica, com diminuição da perfusão, será outro factor contribuinte para a lesão muscular, no contexto de sépsis bacteriana. Outros agentes infecciosos, frequentemente associados a rabdomiólise, são os pertencentes aos géneros *Rickettsia* e *Plasmodium*^{32,33}.

Fisiopatologia das complicações da rabdomiólise

Hipovolémia – A necrose muscular e a inflamação associada vão permitir a acumulação de volumes significativos de fluído nos compartimentos musculares afectados. A expansão do volume do compartimento extracelular é necessária para prevenir o choque, a deterioração da função renal e a hipernatrémia.

Alteração electrolíticas – A hipercaliémia, decorren-

te da libertação do potássio intracelular e do compromisso da excreção renal, é uma complicação precoce, potencialmente fatal e que requer uma abordagem terapêutica agressiva que poderá incluir diálise.

A **hipercalcémia** está associada à acumulação de cálcio pelos músculos necrosados por vezes sob a forma de calcificação ectópica³⁴. Os baixos níveis séricos de cálcio, particularmente quando associados à hipercaliémia, podem condicionar actividade pró-arritmica e convulsiva comprometendo ainda mais a viabilidade funcional e estrutural do tecido muscular. A **hipercalcémia** tardia tem sido descrita em alguns casos de IRA mioglobínúrica. O cálcio acumulado é libertado pelos músculos lesados, estando descritos níveis elevados de PTH e Vitamina D³⁵ durante este período de recuperação, embora estas alterações hormonais não sejam observadas em todos os casos³⁶.

A **hiperfosfatémia** decorre da libertação de fosfato pelo músculo e da sua acumulação após o estabelecimento da insuficiência renal. O fósforo vai formar complexos teciduais com o cálcio, favorecendo a sua deposição tecidual, e suprimir a produção de vitamina D agravando a hipercalcémia.

A **hiperuricémia** decorre da metabolização hepática dos nucleósidos libertados pelos núcleos dos miócitos e pode contribuir para a acidose metabólica e para a formação de cilindros tubulares.

Acidose metabólica – Caracteristicamente apresenta-se com *gap* aniónico elevado¹. Decorre, numa primeira fase, da libertação pelas fibras musculares destruídas de ácidos orgânicos como o lactato e sulfato.

Síndrome compartimental - É uma causa e complicação possível da rabdomiólise, sobretudo da variante traumática. 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 isquémia, lesão e necrose muscular com aumentos adicionais das pressões nos compartimentos musculares, que só pode ser quebrado com a descompressão cirúrgica. A fasciotomia, não sendo consensual pelo aumento do risco de infecção³⁷, pode ser orientada pela medição das pressões intramusculares. A fasciotomia descompressiva deverá ser considerada se a pressão intracompartimental for > 30 mm Hg³⁸.

Coagulação intravascular disseminada (CID) – A libertação de tromboplastina pelas fibras musculares lesadas pode precipitar esta complicação. A obtenção do tem-

po de protrombina, do tempo de tromboplastina parcial activado e do número de plaquetas é fundamental no contexto de rabdomiólise. A CID foi identificada como um factor preditivo de mortalidade num estudo envolvendo 639 doentes com patologia nefrológica, vítimas do terramoto de Marmara-Turquia³⁹.

IRA mioglobinúrica (frequência, fisiopatologia e factores preditivos)

A rabdomiólise é uma causa importante de IRA, representando até 10-15% dos casos em algumas séries⁴⁰.

Na IRA mioglobinúrica a elevação da creatinina plasmática é descrita tradicionalmente como sendo mais rápida e de maior magnitude, quando comparada com outros tipos de IRA. A explicação mais provável para esta diferença reside na existência de uma maior proporção de indivíduos do sexo masculino e com maior massa muscular, nos doentes com IRA por rabdomiólise. A libertação da creatinina muscular não justifica este achado⁴¹.

Num trabalho publicado em 1988, Ward⁴² determinou um conjunto de factores preditivos de IRA no contexto de rabdomiólise: o grau de elevação da creatinina, potássio e fosfato séricos; o grau de diminuição do nível de albumina; a presença de desidratação, na apresentação, e sépsis como causa subjacente.

O papel da mioglobina na génese da IRA foi estabelecido por Bywaters e Stead. As investigações conduzidas por estes autores revelaram que as proteínas heme *per se* têm efeitos nefrotóxicos mínimos, sendo necessária a coexistência com hipovolémia/desidratação e acidúria⁴³.

Os mecanismos fisiopatológicos básicos subjacentes à IRA mioglobinúrica envolvem vasoconstrição renal, formação de cilindros intraluminais e citotoxicidade directa da mioglobina (Figura 1).

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 obstrutivos⁴⁰.

A mioglobina vai contribuir para a lesão isquémica 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 siderodependente e sensibilizando as células tubulares proximais à acção de sistemas enzimáticos activados pela isquémia (PLA2). A acumulação intrarenal de ferro-heme induz um estado de stress oxidativo⁴⁴ com a formação de radicais livres e responsável por citotoxicidade renal.

O centro heme da mioglobina, na ausência de ferro livre, pode por si só iniciar peroxidação lípídica e lesão renal⁴⁵.

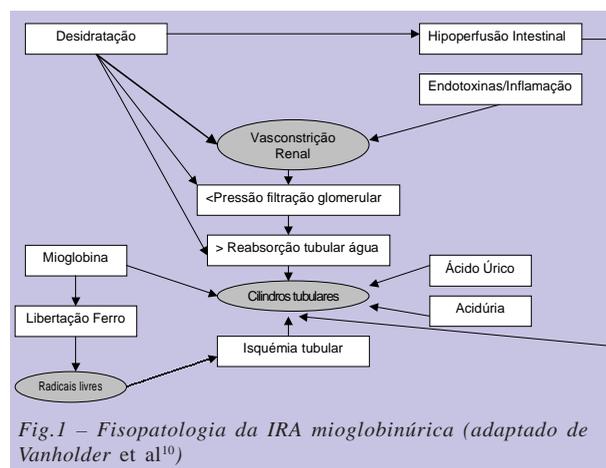


Fig.1 – Fisiopatologia da IRA mioglobinúrica (adaptado de Vanholder et al¹⁰)

Diagnóstico

Factores predisponentes para rabdomiólise

Num estudo envolvendo 87 doentes, publicado em 1982¹, cerca de 59% dos indivíduos apresentavam múltiplos factores de risco para rabdomiólise. O consumo de álcool, a compressão recente de tecidos moles, a existência de actividade convulsiva e história de trauma estavam entre os factores de risco identificados.

Numa análise retrospectiva⁴² de 157 casos de rabdomiólise (Ward, 1988) foram identificados os seguintes factores predisponentes: trauma (38%); isquémia (14%); polimiosite (8%); overdose (7%); exercício (6%); convulsões (5%); queimaduras (5%); sepsis (3%); doenças hereditárias (3%) e viroses (1%).

Manifestações clínicas

A apresentação clínica da rabdomiólise é frequentemente subtil sendo necessário um elevado índice de suspeita diagnóstica.

São descritos sintomas e sinais musculares como mialgias, hipersensibilidade, fraqueza, rigidez e contracturas musculares em apenas 50% dos casos (Gabow, 1982). A presença de sintomas constitucionais como a sensação de mal-estar geral, náuseas, vômitos, febre e palpitações, a diminuição do débito urinário e a alteração da coloração da urina (mais escura, castanho-avermelhada), são outros achados da história clínica a ter em consideração.

Exames complementares de diagnóstico

O diagnóstico definitivo de rabdomiólise é efectuado através de estudos laboratoriais.

Creatina-fosfoquinase sérica (CK) – É um marcador sensível mas inespecífico de rabiólise. É libertada para a circulação sistémica após a morte das células musculares esqueléticas (sobretudo a isoenzima muscular) podendo atingir concentrações séricas da ordem das 100.000 IU/ml. Tem um metabolismo mais lento e previsível que a mioglobina, o que a torna um marcador de presença de lesão muscular mais fiável. As elevações persistentes da CK apontam para lesão muscular continuada, sendo particularmente relevante excluir a presença de um síndrome compartimental.

Aldolase e Anidrase carbónica III (46) – No contexto de elevação da CK total confirmam, quando elevadas, a origem muscular esquelética da creatinina fosfocinase.

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 sensível¹⁰. A mioglobinúria pode ser esporádica e resolver-se nas fases iniciais da rabiólise.

Outras alterações laboratoriais

- Elevação inespecífica da AST, ALT e LDH;
- Hipercalemia;
- Hiperuricemia;
- Hipocalcemia e Hiperfosfatemia;
- Acidose metabólica;
- Prolongamento dos tempos de protrombina, trombolastina parcial activado e diminuição do n.º de plaquetas;
- Elevação da creatinina e ureia séricas;
- Cilindros pigmentados no sedimento urinário.

É importante lembrar que os testes urinários rápidos não distinguem a mioglobina, hemoglobina ou eritrócitos.

Outros exames complementares de diagnóstico têm interesse na avaliação da repercussão das complicações (ECG na hipercalemia) ou apresentam indicações diagnósticas muito específicas (biópsia muscular nas doenças musculares metabólicas e inflamatórias, electromiograma e RMN na polimiosite).

Terapêutica

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

Tratamento das complicações electrolíticas da rabiólise

• **Hipercalemia** – é frequentemente refractária às terapêuticas conservadoras. Se ocorrerem alterações electrocardiográficas ou disritmias, e na ausência de resposta satisfatória à terapêutica convencional, devemos considerar o recurso a técnicas de suporte dialítico. A hipercalemia foi identificada como o factor preditivo mais importante para o início de diálise, em doentes vítimas de *crush syndrome*⁴⁷.

• **Hiperfosfatemia** – podem ser administrados quelantes do fósforo nos doentes conscientes.

• **Hipocalcemia** – a administração de suplementos de cálcio deverá ser restringida à hipocalcemia sintomática (crise convulsiva) ou na hipercalemia grave. A administração de suplementos de cálcio, durante a fase hipocalcémica, parece ser um factor contribuinte para a elevação do cálcio sérico na fase de recuperação¹⁰.

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

Prevenção e tratamento da IRA mioglobinúrica

As pedras basilares do tratamento da IRA mioglobinúrica são:

1. Correção da hipovolémia e isquémia renal associada

Tendo em consideração o profundo impacto da hipovolémia, no desenvolvimento da IRA mioglobinúrica, a hidratação endovenosa agressiva e precoce (pré-nefrotoxicidade) é uma das medidas terapêuticas mais importantes na abordagem da rabiólise. Não obstante a inexistência de estudos prospectivos, existe evidência clínica e experimental suficiente para sustentar o recurso a esta medida na rabiólise traumática^{37,48} e não-traumática⁴⁹.

Better preconiza, nos casos de rabiólise traumática, administração de soro fisiológico (1,5 L/h) o mais precocemente possível. No ambiente hospitalar, em que é possível monitorizar o *status* hemodinâmico, é recomendada a administração de volumes de fluído até 12 L/dia, na ausência de oligúria, associados a uma diurese alcalina forçada (manitol)³⁷.

2. Promover a depuração e diminuir os efeitos nefrotóxicos da mioglobina.

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

Administração de bicarbonato de sódio (NaHCO₃) – A terapêutica sistêmica com NaHCO₃ é recomendada com o objectivo de se atingir um pH urinário de 6,5³⁷. A alcalinização da urina é sustentada pela evidência experimental de nefroprotecção permitindo ainda a transferência para o meio intracelular do potássio sérico.

A terapêutica com bicarbonato de sódio pode agravar a hipocalcémia pré-existente, precipitando actividade convulsiva, particularmente deletéria no contexto de lesão muscular prévia³⁹. Está contra-indicada no contexto de oligúria com sobrecarga hídrica associada.

Manitol – A sua utilização clínica neste contexto é controversa. Existe uma consistente evidência experimental do efeito protector do manitol contra a IRA mioglobínica. Estão descritos seguintes mecanismos nefroprotectores:

- a) É um diurético de acção proximal, facilitando a excreção de proteínas heme e diminuindo a formação de cilindros tubulares;
- b) Tem propriedades vasodilatadoras renais;
- c) É um captador de radicais livres, diminuindo o stress oxidativo, embora a contribuição desta capacidade antioxidante seja mínima.

Tem ainda um papel importante enquanto agente osmótico na transferência de fluído para o compartimento intravascular diminuindo o edema intersticial e o risco de síndrome compartimental.

Embora seja um potente vasodilatador, o manitol pode aumentar o consumo de ATP, ao nível do córtex renal, imediatamente após isquémia renal ou numa fase precoce da IRA induzida pelo glicerol⁵⁰. Por outro lado, ainda não existe uma demonstração clara da contribuição acrescida do manitol à expansão de volume⁵¹. Num estudo recente, envolvendo 16 vítimas de rabdomiólise traumática, concluiu-se que uma hidratação vigorosa e precoce, seguida de uma diurese alcalina forçada (manitol), preveniu o desenvolvimento de IRA⁵².

Utilização de outros diuréticos (diuréticos de ansa e inibidores da anidrase carbónica) – Os diuréticos de ansa têm propriedades vasodilatadoras, aumentando o filtrado glomerular e o fluxo tubular e diminuindo a formação de

cilindros de mioglobina, no entanto, estão associados à acidificação urinária e apresentam um efeito hipercalcémico. A furosemida é utilizada em alguns esquemas terapêuticos associado ao manitol⁵³.

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

Pentoxifilina – Tem sido utilizada na abordagem terapêutica da rabdomiólise. Promove o fluxo sanguíneo capilar, diminui a adesão dos neutrófilos e a libertação de citocinas¹⁰.

Plasmaferese – A mioglobina apresenta um metabolismo rápido. Esta propriedade torna a utilização de técnicas de remoção extracorporal de mioglobina, por exemplo através de plasmaferese, controversa. Não estão demonstrados benefícios na utilização desta técnica^{2,10}.

Técnica de diálise – 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 hemodiálise⁵⁴.

As indicações para diálise são a IRA estabelecida e a hipercaliémia e acidose metabólicas, refractárias ao tratamento conservador. A hemodiálise e a diálise peritoneal não estão indicadas como terapêuticas de remoção de mioglobina².

O recurso à hemodiálise apresenta vantagens óbvias na rabdomiólise traumática ao permitir a remoção eficiente de potássio, protões e fosfato, sem o recurso à anticoagulação. A utilização de técnicas contínuas ou hemofiltração tem utilidade nos doentes com instabilidade hemodinâmica, apresentando no entanto a desvantagem da necessidade de anticoagulação.

A diálise peritoneal é uma alternativa a ter em consideração na ausência de outras técnicas que permitam uma remoção mais eficiente dos solutos acumulados.

Na sequência do terramoto de Marmara, em Agosto de 1999, foram submetidos a terapêutica substitutiva da função renal 477 doentes, num total de 639 doentes com patologia nefrológica. Dos 462 doentes que efectuaram uma só modalidade de TSFR, 437 efectuaram hemodiálise intermitente, 11 técnicas contínuas e 4 diálise peritoneal. Os restantes 25 precisaram de diferentes tipos de diálise. A diálise peritoneal só foi utilizada em 8 (1,67%) doentes,

sendo que 4 também necessitaram de realizar hemodiálise ou técnicas contínuas⁵⁵.

PROGNÓSTICO

Na ausência de complicações, a lesão muscular é autolimitada com resolução do quadro em dias/semanas. Ocorre recuperação da função renal na maioria dos doentes que desenvolveram IRA mioglobinúrica, mesmo quando foi necessário o recurso a técnicas dialíticas^{2,52}. No entanto, a IRA mioglobinúrica diálise-dependente, no contexto de *crush syndrome* associado a terremotos de grande magnitude, poderá estar associada a taxas de mortalidade superiores, nomeadamente, quando comparada com a patologia nefrológica diálise-independente⁵⁵.

AGRADECIMENTOS

O autor deseja expressar o seu agradecimento aos colegas do Serviço de Nefrologia do Hospital de Santa Maria (Lisboa) Martins Prata, António Gomes da Costa e Patrícia Branco, pelo incentivo e colaboração na revisão deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

- GABOW PA, KAEHNY WD, KELLEHER SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61:141-152.
- GLYNE P, ALLEN A, PUSEY C: Acute renal failure in practice. Imperial College Press 2002; Chapter 12: 296-306
- RIZZI D, BASILE C, DI MAGGIO A et al: Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning: Neurotoxic manifestations, rhabdomyolysis and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6: 939-943
- BETTER OS: History of the crush syndrome: from the earthquake of Messina, Sicily 1909 to Spitak, Armenia 1988. *Nephrol* 1997; 17(3-4): 3923-4.
- BYWATTERS EGL, BEALL D: Crush injuries with impairment of renal function. *BMJ* 1941; 1: 427-432,
- GRAVES EJ, GILLUM BS: Detailed diagnoses and procedures, National Hospital Discharge Survey, 1995. *Vital health Stat* 1997; 13: 1-146.
- VISWERSWARAN P, GUNTUPALLI J: Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 1999;15:415-428,
- LAMEIRE N, MATTHYS E, VANHOLDER R et al: Causes and prognosis of acute renal failure in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 1987;2:316-22.
- MCCORD JM, FRIDOVICH I: The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med* 1978; 68: 122-127.
- VANHOLDER R, SEVER MS, EREK E, LAMEIRE N: Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1553-1561.
- ODEH M: The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med* 1991; 324: 1417-1422.
- MARKS AD: Myoglobinuria. *Am J Med Sci* 1971; 261:351-353.
- LOPEZ JR, ROJAS B, GONZALEZ MA, TERZIC A: Myoplasmic Ca²⁺ concentration during exertional rhabdomyolysis. *Lancet* 1995; 345: 424-425.
- CRAIG S: Rhabdomyolysis (citado a 20 Junho 2004). Disponível no endereço: <http://emedicine.com/emerg/topic508.htm>
- KNOCHEL JP: Catastrophic medical events with exhaustive exercise: "White collar rhabdomyolysis". *Kidney Inter* 1990; 38: 709-719.
- MCARDLE B, VERDI D: Myopathy due to defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 1951; 10:13-35.
- THOMPSON PD, CLARKSON P, KARAS R: Statin-Associated Myopathy. *JAMA* 2003; 289:1681-1690.
- STAFFA JA, CHANG J, GREEN L: Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346: 539-540.
- PASTERNAK RC, SMITH SC Jr, BAIREY-MERZ CN, GRUNDY SM, CLEEMAN JI, LENFANT C: ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Am Coll Cardiol* 2002;40: 567-72.
- LAYNE RD, SEHBAY AS, STARK LJ: Rhabdomyolysis and renal failure associated with gemfibrozil monotherapy. *Ann Pharmacother* 2004;38: 232-4.
- KAMALIAH MD, SANJAY LD: Rhabdomyolysis and acute renal failure following a switchover of therapy between two fibric acid derivatives. *Singapore Med J* 2001 ;42:368-72.
- SINGHAL PC, KUMAR A, DESROCHES L, GIBBONS N, MATTANA J: Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Med* 1992 ;92: 458-64.
- WELTE T, BOHNERT M, POLLAK S: Prevalence of rhabdomyolysis in drug deaths. *Forensic Sci Int* 2004;139:21-5.
- BUCHOLZ U, MOUZIN E, DICKEY R, MOOLENAAR R, SASS N, MASCOLA L: Haff disease: from the Baltic Sea to the U.S. shore. *Emerg Infect Dis* 2000;6:192-5.
- GROB D : Rhabdomyolysis and drug -related myopathies. *Curr Opin Rheumatology* 1990; 2: 908-915,
- KNOCHEL JP: Mechanisms of rhabdomyolysis. *Curr Opin Rheumatology* 1993; 5: 725-731.
- KNOCHELI JP: Clinical effects of potassium deficiency on skeletal muscle, in Potassium in cardiovascular and renal medicine, edited by Whelton P, Whelton A, Walker W, New York, Marcel Dekker 1986; 97-109.
- KNOCHEL J, SCHLEIN E: On the mechanisms of rhabdomyolysis in potassium depletion. *J Clin Invest* 1972; 51: 1750-1758.
- PARTIN JC, PARTIN JS, SCHUBERT WK et al: Isolation of Influenza virus from the liver and muscle of a surviving case of Reye's syndrome. *Lancet* 1976; 2: 599-602.
- WAKABAYASHI Y, NAKANO T, KIKUNO T, OHWADA T, KIKAWADA R: Massive rhabdomyolysis associated with influenza A infection. *Intern Med* 1994;33: 450-3.
- ILLA L, NATH A, DALAKAS M: Immunocytochemical and virologic characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: Similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol* 1991; 29: 474-481,
- SINNIH R, LYE W. Acute renal failure from myoglobinuria secondary to myositis from severe falciparum malaria. *Am J Nephrol.* 2000; 20:339-43.
- DUVIC C, RABAR D, DIDELOT F, NEDELEC G: Acute renal failure during severe malaria: physiopathology and therapeutic management. A propos of 2 cases. *Med Trop* 2000;60: 267-70.
- MENEGHINI LF, OSTER JR, CAMACHO JR, GNOKOS PJ, ROOS BA: Hypercalcemia in association with acute renal failure

- and rhabdomyolysis. Case report and literature review. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 1-16.
35. LANE JT, BOUDREAU RJ, KINLAW WB: Disappearance of muscular calcium deposits during resolution of prolonged rhabdomyolysis-induced hypercalcemia. *Am J Med* 1990; 89: 523-525.
36. SHIEH SD, LIN YF, LIN SH, LU KC: A prospective study of calcium metabolism in exertional heat stroke with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Nephron* 1995; 71: 428-432.
37. BETTER OS, STEIN JH: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990; 322: 825-829.
38. SCHWARTZ JT, BRUMBACK RJ, LAKATOS R, POKA A, BATHON GH, BURGESS AR: Acute compartment syndrome of the thigh. A spectrum of injury. *J Bone Joint Surg [Am]* 1989;71:392-400
39. SEVER MS, EREK E, VANHOLDER R et al: Clinical findings in the renal victims of a catastrophic disaster: the Marmara earthquake. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1942-9.
40. ZAGER RA: Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney International* 1996; 49: 314-326
41. OH MS: Does serum creatinine rise faster in rhabdomyolysis? *Nephron* 1993; 63: 255-57.
42. WARD MM: Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1553-7.
43. BYWATERS EGL, STEAD JK: The production of renal failure following injection of solution containing myohaemoglobin. *Q J Exp Physiol* 1944; 33: 53-70.
44. SHAH SV, WALKER PD: Evidence suggesting a role for hydroxyl radical in glycerol-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 1988; 255: F539-F544.
45. HOLT S, MOORE K: Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol* 2000; 8: 72-76.
46. SYRIALA H, ZYUORI J, HUTTUNEN K, VAANANEN HK: Carbonic anhydrase 111 as a marker for diagnosis of rhabdomyolysis. *Clin Chem* 1990;36: 696
47. SEVER MS, EREK E, VANHOLDER R et al: Marmara Earthquake Study Group. Serum potassium in the crush syndrome victims of the Marmara disaster. *Clin Nephrol* 2003; 59:326-33
48. BETTER OS: The crush syndrome revisited (1940-1990). *Nephron* 1990; 55: 97-103.
49. ENEAS F, SCHOENFELD, HUMPHRIES MH: The effect of infusion of mannitol-sodium bicarbonate infusion on the clinical course of myoglobinuria. *Arch Int Med* 1979; 139: 801-805,
50. ZAGER RA, FOERDER C, BREDL C: The influence of mannitol on myohemoglobinuric acute renal failure: functional, biochemical, and morphological assessments. *J Am Soc Nephrology* 1991; 2: 848-855.
51. HOMSI E, BARREIRO MF, ORLANDO JM, HIGA EM: Prophylaxis of acute renal failure in patients with rhabdomyolysis. *Renal Failure*; 19: 283-8,1997.
52. GUNAL AI, CELIKER H, DOGUKAN A et al: Early and vigorous fluid resuscitation prevents acute renal failure in the crush victims of catastrophic earthquakes. *J Am Soc Nephro* 2004 Jul;15: 1862-7
53. KNOCHEL JP, DOTIN LN, HUMBURGER RJ: Heat stress, exercise, and muscle injury: Effects on urate metabolism and renal function. *Ann Intern Med* 1974; 81:321.
54. WAKABAYASHI Y, KIKUNO T, OHWADA T, KIKAWADA R: Rapid fall in blood myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure. *Intensive Care Med* 1994; 20: 109-112.
55. SEVER MS, EREK E, VANHOLDER R et al: Renal replacement therapies in the aftermath of the catastrophic Marmara earthquake. *Kidney Int* 2002; 62: 2264-71.

