

Rabdomiólise com altos níveis de creatinofosfoquinase, sem evolução para insuficiência renal

Rhabdomyolysis with high levels of creatine kinase, without progression to renal failure

Iara Baldim Rabelo¹, Caio Pasquali Dias dos Santos¹, Eduardo Mares Caldeira¹, Fernando Amaral Junqueira Nóbrega¹, Flávia Ferreira Martins¹, Maísa Ribeiro de Souza¹, Mariana Martins Ferreira¹, Moara dos Santos Oliveira Rodrigues¹, Rafaela Dias Machado¹, Taís Justimiano¹

Recebido da Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Alfenas, MG, Brasil.

RESUMO

Rabdomiólise é uma condição aguda com lesão muscular esquelética e liberação de toxinas produzidas pelos miócitos. A apresentação clínica é variada (desde elevações assintomáticas de marcadores de injúria muscular, com a creatina fosfoquinase (CPK), até distúrbios hidroeletrólíticos graves com ou sem insuficiência renal aguda. As etiologias envolvem desde medicamentos como atividades físicas extenuantes. O diagnóstico é clínico-laboratorial, chamando a atenção para níveis aumentados de enzimas musculares, especialmente a reatinofosfoquinase. A principal complicação clínica é a insuficiência renal aguda e o diagnóstico precoce é fundamental para a instituição de medidas terapêuticas eficazes. Relatamos o caso de um paciente jovem, com rabdomiólise pós exercício físico (musculação), com altos índices de reatinofosfoquinase (239.000U/L), sem evolução para insuficiência renal aguda (IRA), contrariamente ao esperado pelos valores isolados de reatinofosfoquinase.

Descritores: Rabdomiólise; Creatina quinase; Lesão renal aguda; Relatos de casos

ABSTRACT

Rhabdomyolysis is a acute condition with muscle injury and liberation of toxins produced by myocytes. The clinical presentation is wide (from asymptomatic elevations in laboratorial

markers of muscle injury, like creatine kinase (CK), to severe electrolyte disturbances with or without acute renal failure). The etiologies involve from medications to strenuous physical activity. The diagnosis is clinical and laboratorial, which have attention to the increased levels of muscle enzymes, especially the CPK. The main clinical complication is acute renal failure and early diagnosis is critical for the establishment of effective therapeutic measures. We report the case of a young patient with rhabdomyolysis after exercise (weightlifting), with high levels of CPK (239.000U/L) without development to acute renal failure (ARF), contrary to the expected with isolated values of CPK only.

Keywords: Rhabdomyolysis; Creatine kinase; Acute kidney injury; Case reports

INTRODUÇÃO

A rabdomiólise é uma condição aguda onde há uma lesão da fibra muscular esquelética, com liberação maciça de toxinas, produzidas pelos miócitos, no sistema circulatório^(1,2). Sua apresentação varia desde elevações assintomáticas da creatina fosfoquinase (CPK), até distúrbios hidroeletrólíticos letais com ou sem insuficiência renal aguda (IRA) (ocorre em 10-50% dos casos⁽³⁻⁵⁾, com média de mortalidade de 20%⁽⁴⁾) e coagulação intravascular disseminada⁽⁴⁾. Outros sintomas são mialgia, fraqueza, mal estar generalizado, febre, taquicardia, hipovolemia e acidúria⁽⁴⁾. Arritmias pela hipercalemia também podem ocorrer^(6,7).

Possui diversas etiologias, como síndrome compartimental, doenças hereditárias, medicamentos (propofol, quetiapina, aripiprazol, ciclosporina, warfarina, amiodarona, antifúngicos, derivados azólicos, bloqueadores de canal de cálcio⁽⁷⁾, clozapina, olanzapina, haloperidol e outros antipsicóticos típicos)⁽⁸⁾, toxinas, álcool e algumas drogas ilícitas. Compressão muscular, esforço excessivo, convulsões, endocrinopatias, infecções^(1-4,6,7), oclusão arterial aguda⁽²⁾, compressão pneumática intermitente⁽⁴⁾ são outras causas.

Pode estar associada a climas quentes e úmidos^(1,6). Hipóteses de predisposição genética foram descritas⁽⁶⁾, relacionadas à deficiência de adenosina trifosfato sintetase, que resulta em prejuízo no uso e consumo do trifosfato de adenosina (ATP) (em inglês: *Adenosine Triphosphate*), o que causa um acúmulo intracelular de cálcio devido a interrupção no funcionamento das bombas de sódio/potássio e sódio/cálcio⁽¹⁾.

1. Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Alfenas, MG, Brasil.

Data de submissão: 30/11/2015 – Data de aceite: 06/03/2016
Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Dra. Iara Baldim Rabelo
Rod. MG 179, Km 0 – Campus Universitário
CEP: 37130-000 – Alfenas, MG, Brasil
Tel.: 55 (35) 3299-3000
E-mail: iarauni@yahoo.com.br

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa
Plataforma Brasil
Número CAAE: 36503414.6.0000.5143

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

O diagnóstico consiste nos achados clínicos e laboratoriais de mioglobínúria e CPK elevadas (mais que 5 vezes o limite superior da normalidade). Os níveis de CPK se elevam a partir de 12 a 24 horas da injúria, com picos entre 1 e 3 dias, e declínio após 3 a 5 dias da cessação da lesão muscular^(2,4). A dosagem de mioglobina ou mioglobínúria é menos sensível que a dosagem de CPK para diagnosticar a rabdomiólise⁽²⁾, no entanto, é a primeira substância muscular a se elevar e a primeira que contribui para o dano renal^(2,3,7). O cálcio inicialmente encontra-se em quantidade reduzida^(1,3,4) e aumenta progressivamente pós lesão muscular intensa. A anidrase carbônica 3, aldolase e ácido úrico estarão elevados, assim como o desidrogenase láctica (DHL), aspartato aminotransferase (AST), fósforo, potássio⁽⁴⁾. Edema muscular associada à história de abuso de álcool, overdose de drogas, lesões musculares traumáticas, imobilizações prolongadas ou perda de consciência corroboram com o diagnóstico⁽⁷⁾.

Um importante diagnóstico diferencial é a síndrome neuro-léptica maligna ou hipertermia maligna, relacionada a anestésicos voláteis, num contexto relacionado a drogas, especialmente antipsicóticos e succinilcolina^(6,8).

O tratamento deve ser instituído imediatamente. A principal medida é iniciar uma reposição volêmica vigorosa para prevenção de IRA. Níveis de CPK acima de 5.000U/L estão altamente associados à IRA.

O bicarbonato pode ser utilizado para fazer a alcalinização da urina, e desta forma reduzir os riscos de obstrução tubular pela mioglobina. Manitol e diuréticos podem ser utilizados, porém apresentam poucas evidências científicas^(3,4).

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 21 anos e 11 meses, natural e residente de Alfenas-MG, foi admitido no Hospital Universitário Alzira Vellano (HUAV) com queixa de mialgia generalizada, de forte intensidade, iniciada após esforço físico – sessão de musculação, com duração de 1h, por dois dias consecutivos anteriores ao da admissão. Notou urina de coloração acastanhada, com noctúria na noite anterior. Na manhã do dia de admissão no HUAV, o paciente colheu por iniciativa própria amostra da sua urina e levou ao laboratório. Após análise do material, foi orientado procurar um hospital devido à mioglobínúria. Afirmava não ter usado qualquer suplemento. Referia que essa foi a primeira vez que fez exercícios anaeróbicos. Usou relaxante muscular com analgésico comum para alívio da mialgia, em dose única, mas negava o uso de qualquer outra medicação previamente, de forma contínua ou esporádica. Negava trauma. Não havia antecedentes pessoais patológicos relevantes. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, corado, hidratado, eupneico, anictérico, afebril. PA: 140x90mmHg, estável hemodinamicamente. Musculatura normotrófica e normotônica, dolorosa à palpação difusamente. Sem outras alterações detectadas.

Os exames laboratoriais solicitados e seus respectivos valores estão representados na tabela 1.

As dosagens de CPK foram realizadas inicialmente no laboratório de análises clínicas do HUAV, no aparelho de bioquímica HumaStar 300, Human, série A520527, lote 13008, com dupla checagem e confirmação em laboratório de referência em

Belo Horizonte-MG. Os controles de CPK do dia, bem como as dosagens em outros pacientes, foram normais.

O esquema terapêutico introduzido foi de alcalinização da urina (manutenção do pH urinário >7,5) e hidratação rigorosa (30mL/Kg/dia).

Não houve alteração da função renal apesar do aumento da CPK. O paciente evoluiu muito bem, sem intercorrências, com melhora da mialgia e normalização do aspecto e dos exames urinários.

Após duas semanas da alta hospitalar, o paciente foi reavaliado, sem alterações clínicas ou laboratoriais, e já havia retomado atividades físicas similares às iniciais, com a frequência de 3 vezes na semana, em menor intensidade.

DISCUSSÃO

O caso supracitado destaca-se primeiramente pela discrepância entre o esforço físico e os níveis elevados de CPK, já que não há medicações ou substâncias ilícitas envolvidas no caso. Curioso, também, o fato de que níveis tão altos de CPK não afetaram a função renal do paciente. Os valores de CPK relacionados à insuficiência renal variam de 5.000U/L⁽⁴⁾ (sepse, desidratação e acidose associadas) a 20.000U/L⁽⁵⁾. A CPK do paciente chegou a 239.000U/L enquanto a creatinina plasmática basal sofreu acréscimo de apenas 0,2mg/dL. O quadro de IRA associado à rabdomiólise cursa com oligúria, anúria, redução da fração de excreção de sódio (<1%) talvez pela vasoconstricção preglomerular e oclusão tubular antes da necrose⁽⁵⁾. As alterações hidroeletrólíticas parecem preceder a lesão renal e estão diretamente relacionadas à IRA já instalada, devendo, portanto, ser monitorizadas durante toda a internação⁽⁵⁾. As alterações hidroeletrólíticas mais descritas foram encontradas em nosso paciente sem, no entanto, terem evoluído com IRA.

É importante destacar que os resultados dos exames de CPK e concentração sérica da isoenzima MB (CKMB) realizados no laboratório do Hospital Universitário Alzira Vellano devem ser acreditados de forma que exames realizados para outras hipóteses diagnósticas como infarto agudo do miocárdio (IAM) em outros pacientes na mesma época, com o mesmo kit e pelos mesmos profissionais não apresentaram exacerbações exageradas dessas enzimas e foram compatíveis com a clínica para que foram pedidos. As dosagens também foram repetidas na mesma amostra para confirmação. Além disso, amostra do sangue do paciente com a data de internação foi enviada para um laboratório de renome em Belo Horizonte – MG ainda com viabilidade, com confirmação dos valores elevados de CPK, bem como a variação pequena de creatinina plasmática.

Ensaios clínicos randomizados (base de dados Medline/Pubmed) que elucidem a melhor terapia para a rabdomiólise e sua principal complicação, a IRA, ainda são escassos. Um estudo multicêntrico demonstrou em 2007 que, apesar de amplamente utilizados na IRA, os diuréticos de alça ainda necessitam de evidências e critérios mais claros para seu uso, independente da etiologia da IRA, o que inclui rabdomiólise⁽⁹⁾. Peltonematal concluíram que a combinação de hemofiltração intermitente com diurese alcalina forçada é superior à última isoladamente no tocante à redução da mioglobina plasmática na rabdomiólise⁽¹⁰⁾.

Tabela 1. Evolução dos exames laboratoriais

	Admissão	D2 internação	D4 internação	D5 internação	D6 internação	D7 internação	Alta hospitalar	30 dias pós alta hospitalar
Hemácias	5,54	5,69	-	-	-	-	-	-
Hemoglobina	16,2	16,2	-	-	-	-	-	-
Hematócrito	48,7	50,6	-	-	-	-	-	-
Leucócitos	10100	8.100	-	-	-	-	-	-
Segmentados	75%	71%	-	-	-	-	-	-
Linfócitos	21%	22%	-	-	-	-	-	-
Plaquetas	327.000	412.000	-	-	-	-	-	-
Sódio	140	138	-	-	-	-	-	-
Potássio	4,2	4,2	-	-	-	4,23	4,74	-
Fósforo	-	-	-	-	-	3,1	4,2	-
Cálcio	1,32	-	-	-	-	-	-	-
Uréia	35	16,4	32	-	-	36	36	-
Creatinina	0,94	0,73	0,75	-	-	0,93/1,02*	0,9/1,07*	0.77
Urina I	Sem alterações	-	-	-	-	-	-	-
CPK	129000	239000	9600	42400	11790	5660/5074*	2000/2593*	172
CKMB	-	-	1300	370	142	73	36	19
TGO	-	159	-	-	-	-	96	-
TGP	-	470	-	-	-	-	211	-

*Valor da mesma amostra em segundo laboratório.

Em trabalho randomizado sobre o manejo da rabdomiólise secundária ao uso de Doxilamina, foi demonstrado que o grupo tratado com Ringer lactato obteve maior pH sérico e urinário com menos distúrbios dos íons sódio e cloreto, quando comparado ao grupo tratado com solução salina 0,9%⁽¹¹⁾.

O paciente recebeu hidratação vigorosa com solução salina fisiológica isotônica e a alcalinização da urina foi mantida durante toda a internação. Embora seus níveis séricos de CPK tenham chegado a valores acima de 200.000U/L, não houve evolução para IRA, o que ainda não está descrito na literatura específica.

A instituição da terapêutica eficaz e de forma rápida pode ter sido o fator decisivo para o sucesso da condução do caso, especialmente pela não evolução para IRA. Apesar de os valores de CPK terem sido duplamente checados e conferidos em outro laboratório, não podemos descartar que os valores mais elevados tenham sido superestimados por algum viés analítico, já que níveis de CPK acima de 20.000U/L têm altíssima relação com IRA.

REFERÊNCIAS

- Banasik M, Kuzniar J, Kusztal M, Porazko T, Weyde W, Klingler M. Myoglobinuria caused by exertional rhabdomyolysis misdiagnosed as psychiatric illness. *Med Sci Monit.* 2008;14(1):CS1-4.
- HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J.* 2013;34(17):1279-91. Comment in: *Curr Atheroscler Rep.* 2013; 15(6):332; *Eur Heart J.* 2013;34(17):1254-7; *Cleve Clin J Med.* 2014; 81(5):275-7.
- Daher EF, Silva GB, Brunetta DM, Pontes LB, Bezerra GP. Rhabdomyolysis and acute renal failure after strenuous exercise and alcohol abuse: case report and literature review. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(1):33-7.
- Hong JY, Nam EM, Lee J, Park JO, Lee SC, Song SY, et al. Randomized double-blinded, placebo-controlled phase II trial of simvastatin and gemcitabine in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(1):125-30.
- Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009;361(1):62-72. Comment in: *N Engl J Med.* 2009;361(14):1422-2; author reply 1412-3. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1412; author reply 1412-3.
- Carsana A. Exercise-induced rhabdomyolysis and stress-induced malignant hyperthermia events, association with malignant hyperthermia susceptibility, and RYR1 gene sequence variations. *Scientific World Journal.* 2013;2013:53145.
- Zimmerman J, Shen M. Rhabdomyolysis. *Chest.* 2013;144(3): 1058-65. Comment in: *Chest.* 2014;145(2):415; *Chest.* 2014; 145(2):415-6.
- Packard K, Price P, Hanson A. Antipsychotic use and risk of rhabdomyolysis. *J Pharm Pract.* 2014;27(5):501-12.
- Bagshaw SM, Delaney A, Jones D, Ronco C, Bellomo R. Diuretics in the management of acute kidney injury: a multinational survey. *Contrib Nephrol.* 2007;156:236-49.
- Peltonen S, Ahlström A, Kylävaio V, Honkanen E, Pettilä V. The effect of combining intermittent hemodiafiltration with forced alkaline diuresis on plasma myoglobin in rhabdomyolysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(5):553-8.
- Cho YS, Lim H, Kim SH. Comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% saline in the treatment of rhabdomyolysis induced by doxylamine intoxication. *Emerg Med J.* 2007;24(4):276-80.