



Rabdomiólise e Suas Complicações Renais: Mecanismos, Diagnóstico e Tratamento

Davi Rosalino Leoni ¹, Ana Karolline Rocha de Castro², Wedja Kauany Rodrigues Santos³, Maria Eduarda Zanette Macedo⁴, Laysa Moreira Peterle⁵, Angélica Pimenta do Amaral⁶, Natalia Bianchini Pinto⁷, Pietra Cristina Gomes Pessini⁸, Alice Sales Zampiroli⁹, Lívia Busatto Pena¹⁰, Laísa Marchette Ciciliotti¹¹

REVISÃO

RESUMO

Este artigo tem por objetivo realizar uma varredura da literatura médica vigente sobre a relação entre a rabdomiólise e suas complicações renais, incluindo os mecanismos, diagnóstico e tratamento. Trata-se de uma revisão integrativa utilizando como base de dados a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS e PubMed nos últimos 10 anos. Conclui-se que a principal complicação da rabdomiólise é a lesão renal aguda (RAI), uma vez que, os componentes musculares liberados na corrente sanguínea são nefrotóxicos e o tratamento a partir da conjugação da desferroxamina a derivados de adamantil representa uma abordagem promissora para superar os desafios associados à sua toxicidade intrínseca.

Palavras-chave: Rabdomiólise, Insuficiência Renal, Terapêutica.

Rhabdomyolysis and Its Renal Complications: Mechanisms, Diagnosis and Treatment

ABSTRACT

This article aims to scan the current medical literature on the relationship between rhabdomyolysis and its renal complications, including mechanisms, diagnosis and treatment. This is an integrative review using the Virtual Health Library (VHL), LILACS and PubMed as a database over the last 10 years. It is concluded that the main complication of rhabdomyolysis is acute kidney injury (RAI), since the muscle components released into the bloodstream are nephrotoxic and treatment based on the conjugation of deferoxamine to adamantyl derivatives represents a promising approach to overcome the challenges associated with its intrinsic toxicity.

Keywords: Rhabdomyolysis, Renal Insufficiency, Therapeutics.

Instituição afiliada – ¹Acadêmico de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ²Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ³Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ⁴Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ⁵Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ⁶Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ⁷Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ⁸Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ⁹Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ¹⁰Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix. ¹¹Acadêmica de medicina da Faculdade Brasileira Multivix.

Dados da publicação: Artigo recebido em 04 de Junho e publicado em 24 de Julho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n7p2443-2451>

Autor correspondente: Davi Rosalino Leoni davi.rleoni@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

A Rabdomiólise é uma patologia complexa causada por uma lesão direta ou indireta no músculo esquelético com o vazamento de conteúdo muscular intracelular, como a mioglobina, na corrente sanguínea, que leva a complicações sistêmicas. Isso acontece devido a diversas alterações nas células musculares que resultam na necrose das fibras do músculo e acarreta liberação desse conteúdo (Torres *et al.*, 2015). Pode afetar todos os grupos etários e ambos os sexos, sendo mais frequente em: homens, afro-americanos, crianças menores de 10 anos e adultos com mais de 60 anos (Cabral *et al.*, 2020).

A apresentação da rabdomiólise pode ser baseada em uma tríade de sintomas: mialgia, fraqueza e mioglobinúria. Entretanto, a maioria dos pacientes apresentam como sintoma inicial a urina descolorida. O médico deve obter um histórico completo do paciente, qualquer indivíduo com fatores de risco conhecidos deve ser suspeito, junto ao exame físico, para diagnosticar a rabdomiólise com precisão. O padrão ouro para o diagnóstico é feito pela observação laboratorial da creatina quinase sérica (CK), que deve se apresentar de cinco a dez vezes acima do limite superior normal, juntamente com análise de outros prováveis fatores de risco (Torres *et al.*, 2015).

As causas da rabdomiólise são classificadas em: hereditárias, que estão relacionadas à insuficiência de enzimas que quebram moléculas de energia; e adquiridas, que são separadas em: traumáticas, como acidentes e exercícios intensos, que causam lesões musculares diretas; e não traumáticas, que inclui o abuso de álcool e medicamentos, convulsões e coma (Chatzizisis *et al.*, 2008).

A principal complicação da rabdomiólise é a lesão renal aguda (RAI), uma vez que, os componentes musculares liberados na corrente sanguínea são nefrotóxicos. Esses componentes podem ser filtrados nos glomérulos e o acúmulo renal de mioglobina e heme causam a lesão dessa estrutura por diversos mecanismos, como: obstrução intratubular, vasoconstrição renal e inflamação. Sendo assim, a maioria dos pacientes conseguem recuperar a função renal após algum tempo, porém, a RAI promove alterações estruturais, aumentando o risco de desenvolver doença renal crônica (Panizo *et al.*, 2015).

De acordo com Chatzizisis et al (2008) o manejo da doença inclui o tratamento

da causa subjacente, correção de distúrbios eletrolíticos, tratamento da acidose e preservação da função renal com terapia de fluidos intravenosos, o que é essencial no tratamento da rabdomiólise. A falha no tratamento conservador com início da lesão renal, leva à submissão à hemodiálise.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no período de junho de 2024 a julho de 2024, com o objetivo de descrever sobre a rabdomiólise e suas complicações renais a partir de uma visão ampla. Ela analisa e interpreta a produção científica disponível, oferecendo uma perspectiva teórica ou contextual sobre o assunto. Para responder à questão norteadora “O que a literatura especializada em saúde, dos últimos 10 anos, traz a respeito da rabdomiólise, seu mecanismo e suas complicações renais?” foi acessada a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e na USA National Library of Medicine (PubMed). Por meio da busca avançada, utilizando-se dos seguintes termos delimitadores de pesquisa, como descritores para o levantamento de dados dos últimos 10 anos: “Rhabdomyolysis and Kidney”.

Este processo envolveu atividades de busca, identificação, fichamento de estudos, mapeamento e análise. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas português e inglês publicados no período de janeiro de 2014 a julho de 2024, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa. Foi priorizado os tipos revisões e ensaios clínicos randomizados e controlados, todos disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão: artigos duplicados e aqueles que não abordam diretamente a proposta ou não atendiam aos demais critérios de inclusão. Na primeira pesquisa foram encontrados um total de 1498 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 222 artigos na base de dados PubMed, sendo utilizados um total de 06 estudos para compor a coletânea.

RESULTADOS

A rabdomiólise é uma condição clínica caracterizada pela destruição do músculo esquelético danificado e, conseqüentemente, a liberação de seu conteúdo na circulação sanguínea. Logo, esses componentes podem ser filtrados pelos glomérulos, levando a uma possível lesão renal aguda através de diversos mecanismos de efeitos nos rins, como estresse oxidativo, inflamação, apoptose, vasoconstrição e obstrução tubular. Sendo assim, é importante considerar cada um desses efeitos prejudiciais decorrentes do acúmulo renal. Dessa forma, entende-se que o estresse oxidativo é um efeito da mioglobina filtrada, que por sua vez é endocitada por células tubulares por meio dos receptores de megalina-cubilina (Panizo *et al.*, 2015).

Sendo assim, dentro da célula, a mioglobina é transformada em mioglobina ferril (Fe 4+) pelo ciclo redox, resultando em espécies radicais, o que leva à produção de F2-isoprostanos, que são fortes vasoconstritores. Além disso, atua como um potente supressor do óxido nítrico, favorecendo assim a vasoconstrição, distúrbio endotelial e agregação plaquetária. Aditivamente, a inflamação é outro cofator liberado por células musculares no processo de rabdomiólise, secretando moléculas imunoestimulantes. O afinamento dessas células inflamatórias promove a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), sucedendo um estado pró-inflamatório (Panizo *et al.*, 2015).

Além disso, a apoptose ocorre como consequência, onde a peroxidação lipídica promove a deformação da permeabilidade da membrana mitocondrial, promovendo uma queda no controle do manejo respiratório celular. Já a vasoconstrição supracitada, está relacionada à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), que é induzida pela redução de volume secundária ao confisco de fluidos dentro do músculo deteriorado. Outro fator que contribui para a vasoconstrição é a oscilação entre os vasoconstritores e produtos vasodilatadores que ajustam o fluxo sanguíneo renal. Além disso, a obstrução tubular é um outro fator importante quando se trata de comprometimento renal. No lúmen tubular, a mioglobina pode precipitar, e esse acontecimento é determinado pela redução de volume, resultando em urina concentrada (Panizo *et al.*, 2015).

Ainda que os níveis séricos de mioglobina sejam os primeiros a aumentar após a

dano muscular, ela tem um metabolismo veloz e imprevisível. A mensuração da mioglobina sérica tem baixa excitabilidade para o diagnóstico de rabdomiólise. Desta forma, a creatina fosfoquinase sérica é o marcador enzimático mais propenso para a lesão muscular. Entretanto, não existe uma quantidade definida de CPK sérica para mensuração de uma gravidade para uma lesão renal aguda, entretanto valores superiores a 5000 U/L têm sido associados a frequência de acometimento dos rins de forma aguda (Subashri *et al.*, 2023).

Outra causa provável associada à toxicidade muscular, é o uso de diversos fármacos, com ocorrência direta ou indireta (por meio de interações medicamentosas). Um estudo retrospectivo de 8610 casos de rabdomiólise relacionada a medicamentos relatados à Food and Drug Administration (FDA) dos EUA de 2004 a 2009 descobriu que a sinvastatina, a atorvastatina e a rosuvastatina foram as mais frequentemente suspeitas e representaram 3945 casos (45%). Todos os medicamentos à base de estatinas têm o potencial de provocar maiores danos musculares de forma dependente da dose, embora variem em várias características (Chavez *et al.*, 2016).

Não obstante, o número de casos de rabdomiólise associados à cirurgia parece ter aumentado nos últimos anos. Diversos fatores de risco relacionados incluem a duração prolongada da operação e comorbidades como obesidade e diabetes. Os medicamentos usados para anestesia (propofol, barbitúricos, benzodiazepínicos e opiáceos) também foram vinculados à rabdomiólise. As causas da rabdomiólise também variam conforme a idade; trauma, drogas e infecções são as mais frequentemente relatadas em adultos, enquanto trauma, infecções virais, drogas e etiologias relacionadas ao exercício prevalecem em crianças (Chavez *et al.*, 2016).

Entretanto, independentemente da causa da rabdomiólise, a fisiopatologia da destruição muscular segue um caminho comum, sendo assim a destruição direta da membrana celular ou por esgotamento energético afeta a célula muscular acarretando a comentada rabdomiólise. Por tanto, essa diminuição de energia (ATP) bloqueia os efeitos da Na^+/K^+ ATPase, revigorando assim o sódio intracelular. Sendo assim, o trocador $2\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ aumenta o cálcio intracelular. Conseqüentemente, esta sobrecarga deste íon interrompe a capacidade mitocondrial e induz a sua morte programada, levando à necrose das células musculares. Após a necrose das células

musculares, a liberação dos pertences intracelulares citotóxicos levam a uma lesão capilar, causando espaçamento dos fluidos. Por conseguinte, a perpetuação do ciclo da morte celular viciosa é evidenciada mediante a acidose metabólica e as anormalidades eletrolíticas anteriormente mencionadas, em resultado dos edemas, isquemia e necrose sofridos (Chavez *et al.*, 2016).

Da mesma forma, as manifestações clínicas são comuns, variando de acordo com sua gravidade e intensidade. Sendo assim, pode-se citar dor muscular, urina escura, fraqueza e uma elevação acentuada da creatina quinase sérica (CK) cinco a dez vezes acima do limite superior comum. Entretanto, as etiologias diferenciam-se entre as populações adulta e pediátrica. Análogo a este raciocínio, os grupos de risco que se enquadram a incidência de rabdomiólise ainda permanecem desconhecidos, porém pacientes mórbidos obesos, pacientes pós operatórios e aqueles que fazem uso crônico de hipolipemiantes compartilham de um comum grupo de acometimento (Chavez *et al.*, 2016).

Em suma, sobre os novos tratamentos, a conjugação da desferroxamina a derivados de adamantil representa uma abordagem promissora para superar os desafios associados à sua toxicidade intrínseca, ao mesmo tempo em que mantém suas propriedades terapêuticas antioxidantes e anti-inflamatórias. Esta inovação pode potencialmente oferecer uma nova estratégia terapêutica para mitigar a lesão renal induzida por rabdomiólise, resolvendo uma lacuna significativa na gestão clínica desta condição. Em contraste, o papel do manitol no tratamento da rabdomiólise permanece controverso, com estudos retrospectivos oferecendo resultados variados quanto à sua eficácia na prevenção da formação de pigmentos heme. Mais investigações são necessárias para esclarecer o seu verdadeiro impacto clínico e determinar seu lugar na terapia padrão para rabdomiólise.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A lesão renal aguda é o principal agravante da rabdomiólise, sendo a obstrução intratubular, a vasoconstrição renal e a inflamação os principais mecanismos envolvidos no processo que culmina em estresse oxidativo. O quadro clínico se caracteriza principalmente por: dor muscular, fraqueza, mioglobínúria e elevação da creatina



fosfoquinase sérica (CPK). A mensuração da mioglobina sérica tem baixa aplicabilidade no diagnóstico devido sua alta velocidade e imprevisibilidade metabólica, sendo a CPK o marcador enzimático mais adequado para avaliar lesão muscular. A apresentação da conjugação da desferroxamina a derivados de adamantil como opção de tratamento para a toxicidade causada pela rabdomiólise mostrou-se promissora, enquanto o manitol necessita de maiores investigações.

REFERÊNCIAS

CABRAL, B. M. I. et al. Rhabdomyolysis. **Disease-a-Month**, v. 66, n. 8, p. 101015, ago. 2020.

CHATZIZISIS, Y. S. et al. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. **European journal of internal medicine**, v. 19, n. 8, p. 568–74, 2008.

CHAVEZ, L. O. et al. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. **Critical Care**, v. 20, n. 1, 15 jun. 2016.

PANIZO, N. et al. Molecular Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches to Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 40, n. 5, p. 520–532, 2015.

SUBASHRI, Mohanasundaram et al. Rhabdomyolysis-associated Acute Kidney Injury. **Indian Journal of Nephrology**, v. 33, n. 2, p. 114-118, 2023.

TORRES, P. A. et al. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. **The Ochsner Journal**, v. 15, n. 1, p. 58–69, 2015.