



Clínica Universitária de Pediatria
Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Ano lectivo 2015/2016

Trabalho Final de Mestrado

***Rabdomiólise: revisão bibliográfica com base num caso clinico
de etiologia rara***

Discente: Frederico Lage de Oliveira

Orientador: Dr. Pedro Nunes

INDICE

| | |
|--|----|
| Resumo..... | 4 |
| Abstract | 4 |
| Introdução | 6 |
| Epidemiologia | 6 |
| Fisiopatologia..... | 7 |
| Miólise..... | 7 |
| Mioglobina | 8 |
| Etiologia | 8 |
| Trauma mecânico e compressão: | 9 |
| Atividade muscular excessiva: | 9 |
| Alterações da temperatura corporal: | 9 |
| Miopatias metabólicas:..... | 10 |
| Farmacológicas: | 10 |
| Tóxicas: | 11 |
| Alterações eletrolíticas: | 12 |
| Infeções: | 12 |
| Fisiopatologia das Complicações da Rabdomiólise | 13 |
| Hipovolémia..... | 13 |
| Alterações eletrolíticas | 13 |
| Acidose metabólica | 14 |
| Síndrome compartimental | 14 |
| Coagulação intravascular disseminada (CID) | 14 |
| Lesão Renal Aguda Mioglobinúrica | 14 |
| Manifestações Clínicas..... | 15 |
| Exames Complementares de Diagnóstico | 16 |
| Tratamento | 17 |
| Tratamento das Complicações Eletrolíticas da Rabdomiólise: | 17 |
| Hipercalemiemia | 17 |
| Hiperfosfatemia..... | 17 |
| Hipocalcemia..... | 17 |
| Hiperuricemia..... | 17 |
| Prevenção e Tratamento da LRA Mioglobinúrica | 17 |

| | |
|---|----|
| Correcção da hipovolémia e isquémia renal associada | 17 |
| Promover a depuração e diminuir os efeitos nefrotóxicos da mioglobina. | 18 |
| Caso Clínico | 20 |
| Discussão..... | 23 |
| Deficiência da Acil-CoA Desidrogenase de Cadeia Muito Longa (VLCAD) | 23 |
| Discussão do caso Clínico..... | 25 |
| Agradecimentos..... | 27 |
| Bibliografia | 27 |
| ANEXOS..... | 35 |

Resumo

A rabdomiólise é definida como uma condição patológica em que ocorre lesão e necrose das células do músculo-esquelético conduzindo à libertação de material intracelular tóxico para a circulação sanguínea. São várias as causas de uma crise de rabdomiólise, desde crises de etiologia traumática, das mais comuns, a crises causadas por deficiências enzimáticas, menos comuns. Uma dessas deficiências enzimáticas é a deficiência da acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCAD), e que é caracterizada como um defeito congénito do metabolismo dos ácidos gordos de cadeia muito longa. É causada por uma deficiência da enzima acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa, que catalisa o primeiro passo da β -oxidação dos ácidos gordos.

Todos os seres vivos necessitam de energia para crescer, movimentar-se, pensar e realizar qualquer outra atividade. A energia produz-se pela oxidação, principalmente dos açúcares (glicose) e dos ácidos gordos dentro das mitocôndrias, logo na existência de um defeito no metabolismo dos ácidos gordos, principalmente em situações em que as necessidades energéticas sejam maiores, ocorre a incapacidade de se produzir a quantidade de ATP adequada às necessidades das células musculares, e como tal, surgem as situações de rabdomiólise.

Frequentemente a rabdomiólise associa-se a lesão renal aguda (LRA), sendo essencial um tratamento eficaz para diminuir a morbidade e mortalidade. Além do tratamento da LRA, é imprescindível tratar a etiologia base e principalmente no caso das deficiências enzimáticas é muito importante adotar medidas preventivas.

Abstract

Rhabdomyolysis is defined as a pathological condition in which there is injury and necrosis of skeletal muscle cells, leading to release of toxic intracellular material into the bloodstream. There are several causes of rhabdomyolysis crisis, from traumatic etiology, the most common, to crisis caused by enzyme deficiencies, less common.

One of these deficiencies is the enzymatic deficiency of Acyl- CoA dehydrogenase, very long chain (VLCAD), which is characterized as a congenital defect in the metabolism of very long chain fatty acids. It is caused by a deficiency of very long chain Acyl CoA dehydrogenase enzyme, that catalyzes the first step of the β - oxidation of fatty acids.

Every living being needs energy to grow, move, think and perform other activities. The energy is produced by oxidation, mainly of sugars (glucose) and fatty acids into the

mitochondria. The existence of a defect in the metabolism of fatty acids, particularly in activities where energy needs are greater than usual, causes an inability to produce adequate quantities of ATP to support the muscle cells necessities, causing rhabdomyolysis.

Often rhabdomyolysis is associated with acute kidney injury (AKI), and an effective treatment is essential to reduce mortality and morbidity. In addition to the treatment of AKI is essential to treat the underlying etiology and especially in the case of enzyme deficiencies is very important to take preventive measures.

Introdução

A rabdomiólise é definida como uma condição patológica em que ocorre lesão e necrose das células do músculo-esquelético conduzindo à libertação de material intracelular tóxico para a circulação sanguínea⁽¹⁾, variando desde elevações assintomáticas das enzimas musculares séricas, para situações com elevado risco de vida associadas a elevações enzimáticas extremas, desequilíbrio eletrolítico, lesão renal aguda (LRA), arritmias, síndrome compartimental, choque hipovolémico e CID⁽²⁾⁽³⁾.

A causa da rabdomiólise normalmente é facilmente perceptível, porém nalguns casos a etiologia é mais difícil de se identificar. O traumatismo muscular é uma das causas mais comuns de rabdomiólise. Causas menos comuns incluem deficiências enzimáticas, distúrbios eletrolíticos, causas infecciosas, drogas, toxinas e endocrinopatias.

A rabdomiólise é comumente associado com mioglobinúria, e se esta for o suficientemente grave, pode conduzir a um quadro de LRA. Habitualmente, o quadro clínico comum de rabdomiólise, é caracterizado por uma tríade clássica: mialgia, astenia e urina escura, mas nem todos os pacientes apresentam mialgias, variando o grau de dor de paciente para paciente, dependendo também das diferentes etiologias de rabdomiólise⁽⁴⁾.

O achado laboratorial mais sensível de lesão muscular é a elevação do valor de creatinaquinase, em que na ausência de enfarte agudo do miocárdio ou de acidente vascular cerebral, um valor de CK > 5000 U/l indica lesão muscular grave e suspeita de rabdomiólise com a possibilidade de ocorrer LRA. O tratamento dos doentes inclui suporte avançado de vida (quando necessário), seguido de medidas para preservação da função renal – quer pelo recurso a hidratação vigorosa quer como o uso de hemodialise.

Epidemiologia

Nos EUA são descritos cerca de 26.000 casos anuais de rabdomiólise ⁽⁵⁾. Estudos referem que 85% dos doentes com lesões traumáticas irão desenvolver um quadro clínico de rabdomiólise, em que desses, 10-50% acaba por desenvolver um quadro de LRA⁽⁶⁾.

De facto, tem sido sugerido por alguns autores que o conjunto de todas as etiologias de rabdomiólise conduz a 5-25% dos casos de LRA ⁽⁷⁾, variando a taxa de mortalidade que varia entre os 7% e os 80% ⁽⁸⁾.

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 três mecanismos subjacentes ao aumento da concentração de cálcio intracelular são: 1) a lesão direta 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)⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ e o influxo de Na⁺ que estimula a troca Na⁺/Ca²⁺ contribuindo também para a diminuição do ATP e o aumento do Ca²⁺ intracelular³ (**Figura 1**).

A subida dos níveis de cálcio livre intracelular vai desencadear uma contração muscular persistente, com esgotamento das reservas energéticas e morte celular. Simultaneamente vai ocorrer uma ativação de diferentes sistemas enzimáticos, nomeadamente proteases (e.g. calpaína) e fosfolipases (fosfolipase A2) resultando na lesão das miofibrilhas e dos fosfolípidos da membrana celular⁽¹¹⁾ 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 ativados⁽¹²⁾.

O principal mecanismo de lesão muscular, traumática e não-traumática, está associado ao processo de reperfusão⁽¹³⁾ porque 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 reação inflamatória miolítica que se autoperpetua 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 fluidos transcelulares (energia-dependente) falham, ocorre 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 os achados laboratoriais 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/dl⁽¹⁴⁾. 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⁽¹⁵⁾. O potencial nefrotóxico da mioglobina é amplamente reconhecido. No entanto, em estudos efetuados em modelos animais, a administração endovenosa de mioglobina não é condição suficiente para originar LRA. É necessária a coexistência de mioglobinúria com depleção da volémia e/ou hipoperfusão renal para ocorrer LRA.

Etiologia

As causas de rabdomiólise são muito variadas, podendo ser divididas em duas categorias: traumáticas e não traumáticas⁽⁴⁾. De referir que 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, 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 de forma a se compreender melhor a fisiopatologia de cada grupo: 1) traumáticas; 2) relacionadas com a atividade muscular excessiva; 3) alterações da temperatura corporal; 4) oclusão ou hipoperfusão dos vasos musculares; 5) tóxicas; 6) farmacológicas; 7) alterações eletrolíticas e endócrinas; 8) infecciosas; 9) doenças musculares inflamatórias e 10) miopatias metabólicas (**Quadro I em anexo**).

Trauma mecânico e compressão:

A rabdomiólise traumática é tipicamente um evento isolado (acidente de viação ou ocupacional), podendo no entanto assumir formas epidêmicas no contexto, por exemplo, de terremotos como ocorreu na Arménia (1988)(9), Japão (1995), Turquia (1999 e 2003), e no ataque terrorista que levou ao colapso do World Trade Center no dia 11 de setembro de 2001.

O trauma mecânico envolve não só a ruptura física das fibras musculares, mas também um processo de isquémia decorrente da oclusão da circulação muscular⁽¹⁰⁾. 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, tendo sido poucos os casos relatados relacionados com procedimentos referentes a cirurgias ortopédicas⁽¹³⁾
(16).

Atividade muscular excessiva:

O exercício físico excessivo pode provocar necrose muscular e rabdomiólise. Os indivíduos não habituados a praticar exercício físico; atletas que usam diuréticos e que se encontrem hipocaliémicos (o potássio é vasodilatador da microvasculatura muscular)⁽¹⁰⁾, desidratados e que praticam exercício físico intenso ou sob condições extremas de calor e humidade⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾ estão em risco acrescido para que ocorra miólise. A patogénese da rabdomiólise após esforço grave parece ser devida a uma combinação de lesão muscular mecânica e térmica e também devido à depleção de ATP.

Alterações da temperatura corporal:

Tanto a hipotermia como a hipertermia podem estar associadas a rabdomiólise. A exposição ao calor, sobretudo se acompanhada por exercício físico intenso, pode originar um quadro de rabdomiólise grave. A síndrome maligna dos neurolépticos e a hipertermia maligna são causas de hipertermia que podem coexistir com rabdomiólise
(19).

A insolação é outra causa de hipertermia que leva a rabdomiólise. Por definição, os pacientes com insolação têm uma temperatura corporal superior a 40,5 ° C e o seu curso é muitas vezes complicado por dificuldade respiratória, coagulação intravascular disseminada, insuficiência hepática ou renal, rabdomiólise e convulsões ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾. A hipotermia pode também ser causa de rabdomiólise ⁽²²⁾, devido à redução da perfusão

muscular, as temperaturas baixas induzem isquemia tecidual e em situações mais graves como o congelamento tecidual leva à destruição dos tecidos, podendo ser causa de um quadro clínico de rhabdomiólise ⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾.

Miopatias metabólicas:

São causas raras de rhabdomiólise 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). Existem várias deficiências enzimáticas que podem condicionar miólise após exercício físico mínimo. Por exemplo, na doença de McArdle há uma deficiência de miofosforilase, ocorrendo necrose das fibras musculares tipo II, (fibras de contração rápida, porque estas são mais dependentes do ATP formado pela glicólise), e como tal na deficiência de miofosforilase ocorre um compromisso da glicólise anaeróbica nas fibras musculares tipo II, levando à depleção de ATP durante o exercício físico e necrose muscular⁽²⁵⁾.

Outra doença metabólica que afecta as vias glicolíticas e / glicogenolíticas é por exemplo a deficiência de carnitina-palmitil-transferase que é uma condição que impede o organismo de utilizar certas gorduras para a formação de energia, especialmente durante períodos em jejum. Um passo à frente da deficiência de carnitina-palmitil-transferase, temos os defeitos nas enzimas que catalisam os passos da β -oxidação dos ácidos gordos, nomeadamente a deficiência de Acyl coenzima A. Esta deficiência tem três fenótipos distintos: uma forma letal neonatal, uma forma hepatocardiomuscular infantil grave, e uma forma juvenil tardia⁽²⁶⁾, estes três tipos de apresentação serão abordados posteriormente aquando da discussão do caso clínico.

Farmacológicas:

Qualquer droga que, direta ou indiretamente prejudique a produção ou a utilização de ATP pelo músculo-esquelético, ou que aumente os requisitos de energia que excedam a taxa de produção de ATP, pode causar rhabdomiólise ⁽²⁷⁾. O principal mecanismo da lesão do sarcolema induzido por fármacos é presumivelmente devido a alterações na viscosidade do mesmo, causado pela ativação da fosfolipase A. Estas alterações

resultam no aumento da permeabilidade do sarcolema, permitindo então a saída de constituintes intracelulares, bem como um aumento da entrada de íons de sódio na célula ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾. O aumento da concentração de íons de sódio intracelular, ativa a Na⁺, K⁺-ATPase, um processo que requer energia⁽³⁰⁾. O aumento da concentração do íon de sódio celular leva ao acúmulo de cálcio intracelular, que ativa proteínas causando ainda mais danos celulares⁽³¹⁾.

Há um grande número de substâncias susceptíveis de causar rabdomiólise (**Quadro II e III**). 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 (astenia ou mialgias) associados a uma elevação da creatinafosfoquinase (> 10 vezes o limite superior normal) ⁽³²⁾. 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 frequência⁽³³⁾. As taxas de incidência de rabdomiólise fatal estimadas para as diferentes estatinas, oscilam entre os 0 - 3,16 (por 1000000 de prescrições)⁽³³⁾⁽³⁴⁾.

Tóxicas:

O consumo de álcool é um dos principais fatores de risco de rabdomiólise⁽³⁵⁾. 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 direto (o álcool prejudica diretamente o sarcolema e aumenta a permeabilidade de sódio) ⁽³⁶⁾, e alterações eletrolíticas (e.g. hipofosfatémia e hipocaliémia). A hipofosfatémia crônica pode originar miopatia ⁽³⁷⁾ mas raramente produz rabdomiólise isoladamente. A rabdomiólise, como complicação do consumo de drogas, é relativamente frequente e tem subjacentes múltiplos fatores precipitantes⁽³⁸⁾. Drogas tais como Ácido Lisérgico Dietilamida (conhecido como LSD), simpaticomiméticos e fenciclidina, que induzem delírio e agitação, e que levam à contração muscular prolongada involuntária provocam um aumento do consumo de ATP e eventual esgotamento das suas reservas⁽³⁹⁾.

A cocaína [**quadro III**] é uma causa comum de rabdomiólise, quer de etiologia traumática quer não traumática. Estudos revelam que 24% dos doentes consumidores de

cocaína que se apresentam no SU têm uma crise de rabdomiólise aguda relacionada com o seu uso⁽⁴⁰⁾. A cocaína produz rabdomiólise por vários mecanismos diferentes, quer seja através de uma prolongada vasoconstrição das artérias intramusculares, podendo induzir isquemia muscular e rabdomiólise, bem como grandes doses de cocaína têm um efeito tóxico direto que levam à degeneração das fibras musculares. Além disso a cocaína também pode produzir rabdomiólise traumática, causando crises generalizadas tônico-clónicas, por coma ou por compressão física de um grande grupo muscular por longos períodos de tempo⁽⁴¹⁾.

Alterações eletrolíticas:

Uma série de alterações eletrolíticas estão associados com a rabdomiólise⁽⁴²⁾. Exemplos incluem hipocaliémia crónica, hipofosfatémia e hiponatremia, bem como a rápida correção de hiponatremia⁽⁷⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾. O uso excessivo de diuréticos pode levar à depleção maciça de potássio causando rabdomiólise⁽⁴⁵⁾. A hipocaliémia pode causar rabdomiólise através do compromisso da síntese de glicogénio⁽⁴⁶⁾. Por outro lado, o ião potássio é essencial para a vasodilatação muscular reativa ao aumento das necessidades em oxigénio, como por exemplo durante o exercício⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾. A combinação da diminuição das reservas de glícidos e o compromisso da perfusão (e hipóxia associada) podem culminar na morte das fibras musculares.

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

Infeções:

A rabdomiólise pode estar associada a infeções virais, bacterianas, parasitárias ou fúngicas⁽⁴⁹⁾. A infeção pelos vírus Influenza A e B, é provavelmente a causa mais frequente de rabdomiólise neste contexto. O vírus Influenza pode condicionar destruição muscular após infeção do tecido muscular⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾ ou através da formação de miotoxinas. A infeção pelo VIH aparentemente provoca rabdomiólise através de um processo de lesão imunológica, uma vez que não foi possível demonstrar infeção das fibras musculares pelo vírus⁽⁵²⁾. As bactérias mais frequentemente associadas a rabdomiólise são as pertencentes aos géneros Legionellae, Streptococcus, Salmonella e a Francisella tularensis⁽¹⁰⁾. A infeção direta (e.g. Salmonella); a produção de toxinas (e.g. Legionella) e a resposta imunológica à infeção (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 fator contribuinte para a lesão muscular, no contexto de sépsis bacteriana. Outros agentes infecciosos, frequentemente associados a rabdomiólise, são os pertencentes aos gêneros *Rickettsia* e *Plasmodium* (53)(54)(4).

Fisiopatologia das Complicações da Rabdomiólise

Hipovolémia

A necrose muscular e a inflamação associada, não 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 hipernatrémia.

Alterações eletrolíticas

A hipercaliémia, decorrente da liberação 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 hipocalcémia está associada à acumulação de cálcio pelos músculos necrosados por vezes sob a forma de calcificação ectópica⁽⁵⁵⁾. Os baixos níveis séricos de cálcio, particularmente quando associados à hipercaliémia, podem condicionar atividade pró-arrítmica e convulsiva comprometendo ainda mais a viabilidade funcional e estrutural do tecido muscular.

A hipercalcémia tardia tem sido descrita em alguns casos de LRA mioglobinúrica. O cálcio acumulado é libertado pelos músculos lesados, estando descritos níveis elevados de PTH e Vitamina D⁽⁵⁶⁾ durante este período de recuperação, embora estas alterações hormonais não sejam observadas em todos os casos⁽⁵⁷⁾.

A hiperfosfatémia decorre da liberação 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 hipocalcémia.

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 aniônico elevado⁽³⁵⁾. 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 fluido 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 infeção⁽⁵⁸⁾, pode ser orientada pela medição das pressões intramusculares. A fasciotomia descompressiva deverá ser considerada se a pressão intracompartimental for > 30 mm Hg⁽⁵⁹⁾.

Coagulação intravascular disseminada (CID)

A libertação de tromboplastina pelas fibras musculares lesadas pode precipitar esta complicação. A obtenção do tempo de protrombina, do tempo de tromboplastina parcial ativado e do número de plaquetas é fundamental no contexto de rabdomiólise. ACID foi identificada como um fator preditivo de mortalidade num estudo envolvendo 639 doentes com patologia nefrológica, vítimas do terramoto de Marmara-Turquia⁽⁶⁰⁾

Lesão Renal Aguda Mioglobinúrica

A rabdomiólise é uma importante causa de LRA⁽⁶¹⁾. Na LRA mioglobinúrica a elevação da creatinina plasmática é descrita tradicionalmente como sendo mais rápida e de maior magnitude, quando comparada com outros tipos de LRA. 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 LRA por rabdomiólise. A libertação da creatinina muscular não justifica este achado⁽⁶²⁾. Num trabalho publicado em 1988, Ward⁽⁶⁾ determinou um conjunto de fatores preditivos de LRA 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 LRA foi estabelecido por

Bywaters e Stead. As investigações conduzidas por estes autores revelaram que as proteínas heme per si têm efeitos nefrotóxicos mínimos, sendo necessária a coexistência com hipovolémia/desidratação e acidúria⁽⁶³⁾.

Os mecanismos fisiopatológicos básicos subjacentes à LRA mioglobinúrica envolvem vasoconstricção renal, formação de cilindros intraluminais e citotoxicidade direta da mioglobina (**Figura 2**).

O baixo peso molecular da mioglobina permite a sua filtração através da membrana basal glomerular. Posteriormente e na presença de desidratação, vasoconstricção renal e pH urinário ácido ocorre precipitação e formação de cilindros tubulares obstrutivos⁽⁶⁴⁾. A mioglobina vai contribuir para a lesão isquémica renal através de diferentes vias, intensificando a vasoconstricção 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. A acumulação intrarenal de ferro-heme induz um estado de stress oxidativo⁽⁶⁵⁾ com a formação de radicais livres e responsável por citotoxicidade renal⁽³⁶⁾. Trabalhos de investigação têm sugerido que a mioglobina é essencial para a lesão oxidativa que se manifesta como peroxidação lipídica, e que esta pode ser inibida através da alcalinização da urina⁽⁶⁶⁾.

Manifestações Clínicas

Normalmente o quadro clínico comum de rabdomiólise é caracterizado pela tríade clássica de mialgia, astenia e urina escura, mas nem todos os pacientes apresentam mialgias, variando o grau de dor de paciente para paciente e nas diferentes etiologias de rabdomiólise. A mialgia, quando presente, é tipicamente mais proeminente nos grupos musculares proximais, tais como as coxas e os ombros, e na parte inferior das costas e gêmeos. Outros sintomas musculares incluem rigidez e contraturas musculares. Num estágio mais avançado, poderemos encontrar sintomas adicionais que incluem mal-estar, febre, taquicardia, náuseas, vômitos, dor abdominal e alteração do estado mental que pode ocorrer a partir da etiologia subjacente⁽²⁾.

Exames Complementares de Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de rabdomiólise é efectuado através de estudos laboratoriais, sendo as alterações mais frequentemente encontradas, relacionadas com:

Creatina-fosfoquinase sérica (CK) – É um marcador sensível mas inespecífico de rabdomiólise. 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 contínua, sendo particularmente relevante excluir a presença de um síndrome compartimental.

Aldolase e Anidrase carbónica III ⁽⁶⁷⁾ – No contexto de elevação da CK total confirmam, quando elevadas, a origem muscular esquelética da creatinina fosfoquinase.

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 ⁽⁶⁸⁾.

A mioglobinúria pode ser esporádica e resolver nas fases iniciais da rabdomiólise.

Outras alterações laboratoriais

- Elevação inespecífica da AST, ALT e LDH;
- Hipercaliémia;
- Hiperuricémia;
- Hipocalcémia.e Hiperfosfatémia;
- Acidose metabólica;
- Prolongamento dos tempos de protrombina, tromboplastina parcial ativado e diminuição do n.º de plaquetas;
- Elevação da creatinina e ureia séricas;
- Cilindros pigmentados no sedimento urinário (**figura 3**).

É importante lembrar que os testes urinários rápidos não distinguem a mioglobina, hemoglobina ou eritrócitos^{(69),(70)}.

Tratamento

Abordamos aqui o tratamento da rabdomiólise na generalidade e de acordo com as etiologias mais comuns, abordando na discussão do nosso caso clínico o tratamento realizado.

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

Tratamento das Complicações Eletrolíticas da Rabdomiólise:

Hipercaliémia

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 hipercaliémia foi identificada como o fator preditivo mais importante para o início de diálise, em doentes vítimas de rabdomiólise de causa traumática⁽⁷¹⁾.

Hiperfosfatémia

Podem ser administrados quelantes do fósforo nos doentes conscientes.

Hipocalcémia

A administração de suplementos de cálcio deverá ser restringida à hipocalcémia sintomática (crise convulsiva) ou na hipercaliémia grave. A administração de suplementos de cálcio, durante a fase hipocalcémica, parece ser um fator contribuinte para a elevação do cálcio sérico na fase de recuperação⁽¹²⁾.

Hiperuricémia

O alopurinol pode ser utilizado para reduzir a produção de ácido úrico e como captador de radicais livres.

Prevenção e Tratamento da LRA Mioglobinúrica

Os alicerces do tratamento da LRA mioglobinúrica são:

Correcção da hipovolémia e isquémia renal associada

Tendo em consideração o profundo impacto da hipovolémia, no desenvolvimento da LRA mioglobinúrica, a hidratação endovenosa agressiva e precoce (pré-nefrotoxicidade) é uma das medidas terapêuticas mais importantes

na abordagem da rabdomiólise. Não obstante a inexistência de estudos prospectivos, existe evidência clínica e experimental suficiente para sustentar o recurso a esta medida na rabdomiólise traumática^{(58) (72)} e não traumática⁽⁷³⁾.

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 objetivo de se atingir um pH urinário de 6,5⁽⁵⁸⁾. 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 hipocalcemia pré-existente, precipitando atividade convulsiva, particularmente deletéria no contexto de lesão muscular prévia⁽⁶⁰⁾. 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 LRA mioglobinúrica.

Estão descritos os 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 fluido 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 cortéx renal, imediatamente após isquémia renal ou numa fase precoce da LRA induzida pelo glicerol⁽⁷⁴⁾. Por outro lado, ainda não existe uma

demonstração clara da contribuição acrescida do manitol à expansão de volume ⁽⁷⁵⁾.

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 associando-se ao manitol⁽⁷⁶⁾.

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 alcaliza 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 citocinas ⁽⁷⁷⁾.

Plasmaferese – A mioglobina apresenta um metabolismo rápido. Esta propriedade torna a utilização de técnicas de remoção extracorporeal de mioglobina, por exemplo através de plasmaferese, controversa. Não estão demonstrados benefícios na utilização desta técnica ⁽⁴⁸⁾⁽⁷⁷⁾.

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 hemodiálise ⁽⁷⁸⁾.

As indicações para diálise são a LRA estabelecida, a hipercaliémia e acidose metabólicas, refractárias ao tratamento conservador. A hemodiálise e a diálise peritoneal não estão indicadas como terapêuticas de remoção de mioglobina⁽⁴⁸⁾.

O recurso à hemodiálise apresenta vantagens óbvias na rabdomiólise traumática ao permitir a remoção eficiente de potássio, hidrogénios 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.

Concluindo, é importante reter que são várias as causas de rabdomiólise, e que quando se procura o factor etiológico responsável pela rabdomiólise tem que se ter em mente que o que é frequente é frequente e que o que é raro é raro.

Apresentamos de seguida um caso clinico de rabdomiólise em que tudo apontava estarmos perante uma causa etiológica comum da rabdomiólise, mas que na realidade se veio a demonstrar mais tarde que estávamos perante um caso etiológico raro de rabdomiólise.

Caso Clinico

Apresentamos o caso de uma adolescente anteriormente saudável, que foi admitida por um quadro de rabdomiólise maciça no contexto de uma deficiência da enzima AcilCoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLACD).

Tratava-se de uma adolescente de 14 anos, admitida no serviço de urgência com história de quatro dias de evolução de mialgias generalizadas, astenia e urina escura, associada a diminuição do débito urinário. Referia ter estado nos dias prévios num festival de dança em condições ambientais adversas (calor).

Não havia antecedentes de patologia músculo-esquelética prévia, embora referisse que há cerca de 2 anos teria tido um episódio semelhante, mas de menor intensidade e com resolução ao final de um dia. Negava sintomatologia sugestiva de processo infeccioso nos dias/ semanas prévios e negava o consumo de quaisquer substâncias ilícitas durante o referido evento.

É filha única de pais não-consanguíneos, sem doenças relevantes e não existe patologia de características heredo-familiares relevantes.

À observação encontrava-se desidratada com pressão arterial de 120/60 (percentil 90). O grau de força ao nível dos seus grupos musculares nas extremidades era de IV/V. Não

existia alterações nos reflexos profundos bem como nenhum défice neurológico. O restante exame físico era normal.

A avaliação laboratorial revelou insuficiência renal aguda, com ureia de 263 mg/dl (19,3-44,9), creatinina 9,59 mg/dl (0.60-1.30mg/dl) e taxa de filtração glomerular (TFG) de 7,29 ml/min/1,73m². O sódio, potássio, cálcio ionizado, fósforo e magnésio eram de 129 mmol/L (136-145), 6.12 (3,4-5,1), 1,03 mmol/L (1,13-1,32), 2,7 mg/dl (3,1-5,5) e 1,8 mg/dl (1,6-2,3), respectivamente.

A gasometria revelava uma acidose metabólica (pH 7,30; HCO₃ 17,7 mmol / L; BE - 7,9; lactato de 1,4 mmol / L).

A Mioglobina, creatina quinase, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) eram de 2,8173mg/dl (9-82), > 400.000 IU/L (28-142), 3266 IU/ L (0-26) e 1310 UI/L (19-44), respectivamente.

Resumindo:

| | |
|------------------------|--|
| Ureia | 263 mg/dl |
| Creatinina | 9,59 mg/dl |
| TFG | 7,29 ml/min/1,73m ² |
| Na⁺ | 129 mmol/L |
| K⁺ | 6,12 mmol/L |
| Ca⁺⁺ | 1,03 mmol/L |
| P | 2,7 mg/dl |
| Mg⁺⁺ | 1,8 mg/dl |
| GSA | Ph 7.30 HCO ₃ 17,7 BE 7,09 Lact 1.04 |
| Mioglobina | 2817 |
| CK | > 400,000 |
| AST | 3266 |
| ALT | 1310 |

Com estes achados laboratoriais e com a clinica que a doente apresentava, foi colocada a hipótese diagnóstica de uma rabdomiólise maciça, a adolescente foi internada na Unidade de cuidados intensivos pediátricos e foi iniciado soro intravenoso combinado com terapia de insulina e cálcio para corrigir alterações iónicas.

Desde as primeiras horas de internamento a doente apresentou-se com anúria que não respondia à terapêutica com diuréticos. Após oito horas de terapia de suporte, e dada a persistência de anúria, com as alterações analíticas já referidas, decidiu-se iniciar hemodiafiltração venovenosa contínua (Sistema Prismaflex® Gambro).

O acesso de hemodiálise foi inserido na veia femoral direita. A hemofiltração foi realizada utilizando o hemofiltro ST 60 durante quatro dias, com os seguintes parâmetros: bomba de fluxo de sangue a 150 ml/h; dialisador a 1000 ml/h; pré-filtro de solução de substituição de 500 ml/h; pós-filtro de solução de substituição de 500 ml/h e remoção de fluido a 50ml / h.

Nos primeiros dois dias de tratamento, o principal problema com a hemodiafiltração foi a facilidade de coagulação do hemofiltro, devido aos elevados níveis de mioglobina em circulação (o valor de mioglobina inicial era de 2,8173mg/dl), tendo-se superado este problema através da utilização de taxas de fluxo pré-diluição mais elevadas (no máximo 1500 ml/h). Ao quinto dia foi iniciada hemodiálise intermitente, tendo sido realizadas três sessões em dias alternados.

Um bloqueador dos canais de cálcio foi prescrito no 6º dia de internamento devido à persistência da hipertensão arterial.

Os sinais e sintomas foram controlados com o tratamento médico e terapêutica de substituição renal. A creatinina quinase e mioglobina voltaram aos valores normais nas duas semanas seguintes após o início do tratamento. A doente começou a recuperar a diurese ao terceiro dia de terapêutica. À data da alta a sua função renal estava a normalizar apresentando uma TFG de 89 ml/min/1,73m².

No que diz respeito à investigação, pensou-se que estaríamos perante um caso de uma miopatia metabólica pelo qual foi realizada a pesquisa por espectrometria de acilcarnitina, encontrando-se esta em valores mais elevados do que o normal o que revelou uma deficiência da acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCAD). A sorologias para as infeções virais e bacterianas foram negativas e a quantificação de ácidos orgânicos na urina foram normais. Pediu-se o estudo genético que confirmou o diagnóstico.

A doente teve alta orientada à consulta de doenças metabólicas do Centro Hospitalar de Lisboa Norte, onde mantém seguimento e tendo indicação para realizar refeições frequentes com ingestão rica em hidratos de carbono antes do exercício, bem como a ingestão de ácidos gordos de cadeia média e restrição da ingestão de ácidos gordos de cadeia longa.

Discussão

Deficiência da Acil-CoA Desidrogenase de Cadeia Muito Longa (VLCAD)

Esta patologia é caracterizada como um defeito congênito do metabolismo dos ácidos gordos de cadeia muito longa. É causado por uma deficiência da enzima acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa, que cataliza o primeiro passo da β -oxidação dos ácidos gordos⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾. Os ácidos gordos são compostos formados por cadeias de carbonos de diferentes comprimentos e constituem as principais fontes de energia para o coração e para o músculo. Todos os seres vivos necessitam de energia para crescer, movimentar-se, pensar e realizar qualquer outra atividade. Também necessitamos de energia para que funcionem todas as reações metabólicas que permitem a vida. A energia produz-se então pela oxidação, principalmente dos açúcares (glicose) e dos ácidos gordos dentro das mitocôndrias. Os ácidos gordos de cadeia curta e média podem entrar na mitocôndria por difusão, mas os de cadeia longa estão dependentes em primeiro lugar da ativação por parte da Acil-CoA-sintetase e após a sua ativação requerem o ciclo das carnitinas para o seu transporte até a matriz mitocondrial⁽⁷⁹⁾. Durante o jejum, exercício físico prolongado ou em quadros febris, as necessidades energéticas aumentam. A energia que é fornecida pela glicose é insuficiente e os ácidos gordos são mobilizados do tecido adiposo. Estes são ativados, como referidos acima, em forma de acil-CoA e são transportados ligados à carnitina (acilcarnitinas) para dentro da mitocôndria e ali são oxidados⁽⁸¹⁾. A β -oxidação dos ácidos gordos proporciona até 80% da energia necessária ao organismo durante o jejum prolongado. Os ácidos gordos oxidam-se no interior da mitocôndria, mediante uma série de reações em cadeia (β -oxidação), que atuam de forma repetida e nas quais intervêm processos de redução e de transferência de eletrões. Em cada ciclo é libertada uma molécula de acetil-CoA e forma-se um ácido gordo com menos dois carbonos. O processo é cíclico e a beta oxidação continua até à completa metabolização da cadeia. A acetil-CoA libertada é utilizada como substrato energético no ciclo de Krebs e também na síntese hepática de corpos cetónicos. Estes proporcionam a energia necessária para fornecer a glicose em falta e indispensável para alguns órgãos como o cérebro.

Pode produzir-se um defeito da β -oxidação quando algum dos processos implicados nesta via metabólica não se realiza de forma correta. Como consequência de algum destes defeitos podem acumular-se compostos, que não foram oxidados de forma adequada, e que podem ser tóxicos se estiverem em excesso. Para além disso há um

défice de síntese de acetil-coA, que causa um compromisso da produção de energia através do ciclo de Krebs, uma redução da síntese dos corpos cetônicos e uma diminuição dos valores de glicose (hipoglicemia).

Esta deficiência é herdada de forma autossômica recessiva ⁽⁸²⁾ o que quer dizer que pai e mãe são portadores da doença, mas não sofrem dos efeitos da deficiência. Se ambos os pais transmitem a cópia do gene mutado para o filho este irá apresentar um erro congênito da β -oxidação. Estão descritos mais de 22 defeitos nas diferentes reações que envolvem a β -oxidação. As consequências clínicas e bioquímicas dependem do grau de interferência no normal funcionamento da via metabólica, da toxicidade dos metabolitos acumulados e da atividade enzimática residual.

Estão descritos 3 fenótipos diferentes de VLCAD:

- 1) Forma infantil severa miopática com disfunção multiorgânica, que se apresenta nos primeiros meses de vida com miocardiopatia hipertrófica ou dilatada, derrame pericárdico e arritmias, assim como hipotonia, hepatomegalia e hipoglicemia intermitente. A primeira descompensação metabólica ocorre antes dos 8 meses de idade e pode ser fatal. Não obstante, a disfunção cardíaca é potencialmente reversível com diagnóstico e tratamento precoces, e modificação da dieta.
- 2) Forma moderada hepática com hipoglicemias hipocetônicas, de apresentação mais tardia na infância, com hepatomegalia e sem miocardiopatia.
- 3) Forma miopática tardia, do adolescente ou adulto, que se apresenta com rabdomiólise, câibras, dores musculares e intolerância ao exercício. É progressiva e induzida pelo exercício, jejum, stress, sem envolvimento do coração ou hipoglicemia ⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾

O diagnóstico realiza-se com base no quadro clínico ou mediante o rastreio neonatal.

A deficiência da enzima pode ser diagnosticada através de métodos diferentes como a análise cromatográfica de ácidos gordos no plasma, o uso de espectrometria para análise das acilcarnitinas, a análise de ácidos orgânicos na urina, imuno-histoquímica e testes molecular ⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾.

O rastreio neonatal para a deficiência de VLCAD e tratamento adequado, previnem muitas das descompensações e as suas potenciais sequelas, pelo que está em curso em vários países.

O tratamento comum a todos os defeitos da beta oxidação baseia-se na prevenção da hipoglicemia, que se consegue da seguinte forma:

1. Evitar o jejum prolongado, mediante uma dieta fraccionada
2. Utilizando uma dieta rica em hidratos de carbono, usando hidratos de carbono de absorção lenta
3. Tratamento dietético específico para VLCAD:
 1. Suspender o leite materno e substituí-lo por uma fórmula especial suplementada por ácidos gordos de cadeia média.
 2. Restringir os ácidos gordos de cadeia longa.
 3. Suplementar com azeite de soja como fonte de precursores de ácidos gordos essenciais, para evitar a sua carência.
 4. Suplementar com ácidos gordos de cadeia média previamente ao exercício
 5. Perante situações de stress metabólico (infeções, febre) evitar jejum prolongado e assegurar uma ingestão adequada de hidratos de carbono (à base de bebidas ou alimentos ricos em hidratos de carbono).

Discussão do caso Clínico

Apresentou-se o caso de uma adolescente com diagnóstico de rabdomiólise maciça com insuficiência renal aguda e cuja investigação revelou ser devido a uma deficiência de VLCAD.

A adolescente não tinha história de trauma, administração de medicamentos e/ou infeções, referia apenas ter participado nos dias prévios num festival de dança em condições ambientais adversas (calor).

Não havia antecedentes de patologia músculo-esquelética prévia, excepto há cerca de 2 anos ter tido um episódio semelhante mas com menor intensidade e com resolução ao final de um dia. Não havia casos semelhantes nos seus contactos próximos. Os exames neurológicos à admissão não revelaram resultados anormais. As sorologias para infeções virais e bacterianas foram negativas.

Os achados analíticos apresentavam níveis muito elevados de enzimas de origem muscular incluindo CK e Mioglobina, apresentava ainda, níveis elevados de Ureia e Creatinina e uma taxa de filtração glomerular muito reduzida, encontrando-se então com valores compatíveis com um diagnóstico de Rabdomiólise maciça acompanhada de Insuficiência Renal Aguda.

Perante o quadro clínico apresentado, a adolescente foi internada na Unidade de cuidados intensivos pediátricos e foi iniciado soro intravenoso combinado com terapia de insulina e cálcio com o objetivo de se promover hidratação vigorosa e diurese forçada, e corrigir as alterações iónicas. Visto a doente apresentar um quadro de oligúria, com progressão para anúria nas primeiras horas de internamento e sem resposta à terapêutica conservadora, optou-se por iniciar filtração e depuração de forma artificial. Perante a necessidade de substituição renal e a impossibilidade de realizar técnica intermitente, optou-se por uma técnica contínua, em que a hemodiafiltração não só possibilitou a remoção de líquidos do doente por convecção, como também permitiu uma melhor estabilização de iões pela difusão do dialisante. Por ser uma técnica contínua, permite que a saída de líquidos seja feita de uma forma mais lenta e sem instabilidade hemodinâmica, ao passo que na dialise esta saída de líquidos ocorre de forma muito mais rápida. Optou-se ainda pela hemodiafiltração venovenosa contínua pela facilidade de utilização, disponibilidade do material, correção rápida dos eletrólitos e pelo facto de ter uma excelente clearance de solutos, ao invés de se iniciar Hemodialise, pois para a realização da mesma era necessário equipamento complexo e pessoal especializado o que acabou por impossibilitar a sua implementação naquela altura.

Uma das principais desvantagens da Hemodiafiltração, foi a formação de coágulos no hemofiltro, visto a nossa doente apresentar altos níveis de mioglobina em circulação, condicionando uma maior propensão para a formação de coágulos, existindo a possibilidade desta questão ser solucionada de duas formas, a primeira passaria por uma lentificação da filtração, pois sabe-se que velocidades de filtração elevadas predis põem à formação de coágulos por aumento da viscosidade, a segunda possibilidade, e a opção tomada nesta situação, passou por elevar as taxas de fluxo pré-diluição.

A nossa doente apresentava ainda ao 6º dia hipertensão arterial persistente tendo sido prescrito um bloqueador dos canais de cálcio, com normalização da tensão arterial.

Visto, à admissão, a doente apresentar valores de necrose muscular tecidual tão elevados e com as causas comuns despistadas, pensou-se que na possibilidade de uma

miopatia metabólica pelo qual foi realizada a pesquisa por espectrometria de acilcarnitina, encontrando-se esta em valores mais elevados do que o normal o que era compatível uma deficiência da acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCAD). Foi pedido o teste genético da mutação, que confirmou o diagnóstico.

Concluindo, gostaria de salientar que a rabdomiólise permanece um diagnóstico pouco frequente em idade pediátrica, em que a grande maioria dos casos encontra-se associada a processos infecciosos virais, nomeadamente pelo vírus influenza. A sua apresentação de forma tão exuberante durante a adolescência, nomeadamente se for acompanhado por relatos prévios de episódios recorrentes de cãibras associadas a intolerância ao exercício, deve orientar a investigação etiológica na procura de causas pouco frequentes, como sejam as miopatias metabólicas. Neste caso em concreto, embora a história clínica pudesse sugerir que o exercício físico intenso em condições adversas fosse a principal causa de rabdomiólise, a exuberância do processo de lesão muscular condicionou a investigação de causas menos frequentes, comprovando-se o diagnóstico de deficiência da acil-CoA desidrogenase de cadeia muito longa (VLCAD).

Agradecimentos

Agradeço ao Sr. Dr. Pedro Sampaio Nunes por ter aceite ser o meu orientador neste Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina e por todo o apoio prestado ao longo da sua execução.

Aos meus pais, ao meu irmão, à minha namorada, aos meus amigos, aos meus companheiros de equipa de Rugby do CDUL e da Seleção Nacional pelo apoio, paciência e ajuda que me deram durante a sua realização, e por terem sido tão compreensivos neste ano exigente de trabalho com a realização concomitantemente do estágio clínico do 6º ano, realização do trabalho final de mestrado e de estudo para a prova nacional de seriação.

Bibliografia

1. GD G, Chatzizisis Y, Misirli G. The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology

- and diagnosis. *Eur J Intern Med.* 2007;; p. 18:90.
2. M L. Clinical manifestations and diagnosis of rhabdomyolysis. In I.N. Targoff (Ed.), *UpToDate.* 2014.
 3. Chen CY, Lin YR, Zhao LL, Yang WC, Chang Y. Clinical spectrum of rhabdomyolysis presented to pediatric emergency department. *BMC Pediatrics.* 2013;; p. 13:134.
 4. Miller ML. Causes of Rhabdomyolysis. In I.N. Targoff (Ed.), *UpToDate.* 2014.
 5. GRAVES E, GILLUM B. Detailed diagnoses and procedures, National Hospital Discharge Survey. *Vital health Stat.* 1997;; p. 13: 1-146.
 6. Ward M. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med.* 1988;; p. 148:1553-1557.
 7. Grossman R, Hamilton R, Morse B, Penn A, Goldberg M. Non Traumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. *N Eng J Med.* 1974;; p. 291:807-811.
- Brivet F, Keinknecht D, Loirat P, Landais P. Acute renal failure in intensive care units - causes, outcomes, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 1996;; p. 24:192-198.
9. BETTER O. History of the crush syndrome: from the earthquake Sicily 1909 to Spitak, Armenia 1988. *Nephrol.* 1997;; p. 17(3-4): 3923-4.
 10. VISWERSWARAN P, GUNTUPALLI J. Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin.* 1999;; p. 15:415-428.
 11. MCCORD J, FRIDOVICH I. The biology and pathology of oxygen radicals.. *Ann Intern Med.* 1978;; p. 68: 122-127.
 12. VANHOLDER R, SEVER M, EREK E, LAMEIRE N. Rhabdomyolysis *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1553-1561. *J Am Soc Nephro.* 2000;; p. 11: 1553-1561.
 13. ODEH M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *N Engl J Med.* 1991;; p. 324:1417-1422.
 14. MARKS A. Myoglobinuria. *Am J Med Sci.* 1971;; p. 261:351-353.
 15. LOPEZ J, ROJAS B, GONZALEZ M. Myoplasmic Ca²⁺ concentration during exertional rhabdomyolysis. *Lancet.* 1995;; p. 345: 424-425.
 16. Biswas S, Gnanasekaran I, Ivatury R, Simon R, Patel A. Exaggerated lithotomy

- position-related rhabdomyolysis. *Am Surg.* 1997;; p. 63:361-364.
17. KNOCHEL J. Catastrophic medical events with exhaustive exercise: "White collar rhadomyolysis". *Kidney Inter.* 1990;; p. 38:709-719.
 18. Schafer M, Less H, Steiner I, Breezier M. Hazard of sauna after strenuous exercise. *Ann Intern Med.* 1994;; p. 120:441-442.
 19. Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet.* 1988;; p. 352:1131-1136.
 20. Bross M, Nash B, Carlton F. Heat emergencies. *Am Fam Physician.* 1994;; p. 50:389-396.
 21. Tek D, Olshaker J. Heat illness. *Emerg Med Clin North AM.* 1992;; p. 10:299-310.
 22. Moghtader J, Brady W, Bonadio W. Exertional rhabdomyolysis in an adolescent athlete. *Pediatr Emerg Care.* 1997;; p. 13:382-385.
 23. Varon J, Sadovnikoff N, Sternbach G. Hypothermia: saving patients from the big chill. *Postgrad Med.* 1992;; p. 92:47-59.
 24. Varon J, Varon S, Fromm R, Sternbach G. Hypothermia- ABCs of diagnosis and treatment. *Med Interam.* 1994;; p. 13:189-192.
 25. MCARDLE B, VERDI D. Myopathy due to defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci.* 1951;; p. 10:13-35.
 26. Lofberg M, Jankala H, Paetau A, Harkonen M, Somer H. Metabolic causes of recurrent rhabdomyolysis. *Acta Neurol Scand.* 1998;; p. 98:268-275.
 27. Kakulas B. Experimental myopathies. In *Disorders of Voluntary Muscle.* Edited by Walton, SJ. New York: Churchill Livingstone. 1981;; p. 393-400.
 28. Haskins N. Rhabdomyolysis and acute renal failure in intensive care.. *Nurs Crit Care.* 1998;; p. 3: 283-238.
 29. Jackson M, Jones D, Edwards R. Experimental skeletal muscle damage: the nature of the calcium activated degenerative processes. *Eur J Clin Invest.* 1984;; p. 14:369-374.
 30. Rubin B, Liauw S, Tittley J, Romaschin A, P. W. Prolonged adenine nucleotide resynthesis and reperfusion injury in postischemic skeletal muscle. *AM J Physiol.* 1992;; p. 262:H1538- H1547.
 31. Armstrong R, Warren G, Warren J. Mechanisms of exercise induced muscle fiber injury. *Sports Med.* 1991;; p. 12:184-207.

32. THOMPSON P, CLARKSON P, KARAS R. Statin-Associated Myopathy.. JAMA. 2003;; p. 289:1681-1690.
33. STAFFA J, CHANG J, GREEN L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis.. N Eng J Med. 2002;; p. 346: 539-540.
34. PASTERNAK R, SMITH SJ, BAIREY-MERZ C, GRUNDY S, CLEEMAN J, LENFANT C. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. Am Coll Cardiol. 2002;; p. 40: 567-72.
35. GABOW P, KAEHNY W, KELLEHER S. The spectrum of rhabdomyolysis.. Medicine Baltimore. 1982;; p. 61:141-152.
36. Zager R. Studies of mechanisms and protective maneuvers in myoglobinuric acute renal injury. Lab Invest. 1989;; p. 60:619-629.
37. SINGHAL P, KUMAR A, DESROCHES L, GIBBONS N, MATTANA J. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. Am J Med. 1992;; p. 92: 458-64.
38. WELTE T, BOHNERT M, POLLAK S. Prevalence of rhabdomyolysis in drug deaths. Forensic Sci Int. 2004;; p. 139:21-5.
39. Akmal M, Valdin J, McCarron M, Massry S. Rhabdomyolysis with and without acute renal failure in patients with phencyclidine intoxication. Am J Nephrol. 1981;; p. 1:91-96.
40. Welch R, Todd K, Krause G. Incidence of cocaine-associated rhabdomyolysis. Ann Emerg Med. 1991;; p. 20:154-157.
41. Singhal P, Rubin B, Peters A, Santiago A, Neugarten J. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with cocaine abuse. Clin Toxicol. 1990;; p. 28:321-330.
42. Koffler A, Friedler R, Massry S. Acute renal failure due to nontraumatic Rhabdomyolysis. Ann Intern Med. 1976;; p. 85:23-28.
43. Timarchi H, Gonzalez J, Olivero J. Hyponatremia-associated rhabdomyolysis. Nephron. 1999;; p. 82:274-277.
44. Cheney P. Early management and physiologic changes in crush syndrome.. Crit Care Nurs Q. 1994;; p. 17:62-73.
45. Shintani S, Shliigai T, Tsukagoshi H. Marked hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to diuretic treatment. Eur Neurol. 1991;; p. 31:396-398.

46. KNOCHEL J. Mechanisms of rhabdomyolysis.. *Curr Opin Rheumatology*. 1993;; p. 5: 725-731.
47. KNOCHEL J, SCHLEIN E. On the mechanisms of rhabdomyolysis in potassium depletion. *J Clin Invest*. 1972;; p. 51:1750-1758.
48. GLYNE P, ALLEN A, PUSEY C. *Acute renal failure in practice*. Imperial College Press. 2002;; p. 296-306.
49. Singh U, Scheld M. Infectious etiologies of rhabdomyolysis:three case reports and review.. *Clin Infect Dis*. 1996;; p. 22:642- 649.
50. PARTIN J, PARTIN J, SCHUBERT W, al. e. Isolation of Influenza virus from the liver and muscle of a surviving case of Reye's syndrome. *Lancet*. 1976;; p. 599-602.
51. WAKABAYASHI Y, NAKANO T, KIKUNO T, OHWADA T, KIKAWADA R. Massive rhabdomyolysis associated with influenzaA infection. *Intern Med*. 1994;; p. 450-3.
52. ILLA L, NATH A, DALAKAS M. Immunocytochemical and virologic characteristics of HIV-associated inflammatory myopathies: Similarities with seronegative polymyositis. *Ann Neurol*. 1991;; p. 474-481.
53. SINNIAH R, LYE W. Acute renal failure from myoglobinuria secondary to myositis from severe falciparum malaria. *Am J Nephrol*. 2000;; p. 339-43.
54. DUVIC C, RABAR D, DIDELOT F, NEDELEC G. Acute renal failure during severe malaria: physiopathology and therapeutic management. *Med Trop*. 200;; p. 267-70.
55. MENEGHINI L, OSTER J, CAMACHO J, GNOKOS P, ROOS B. Hypercalcemia in association with acute renal failure and rhabdomyolysis. Case report and literature review. *Miner Electrolyte Metab*. 1993;; p. 1-16.
56. LANE J, BOUDREAU R, KINLAW W. Disappearance of muscular calcium deposits during resolution of prolonged rhabdomyolysis-induced hypercalcemia. *Am J Med*. 1990;; p. 523- -525.
57. SHIEH S, LIN Y, LIN S, LU K. A prospective study of calcium metabolism in exertional heat stroke with rhabdomyolysis and acute renal failure. *Nephron*. 1995;; p. 428-432.
58. BETTER O, STEIN J. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Eng J Med*. 1990;; p. 825-829.

59. JT S, BRUMBACK R, LAKATOS R, POKA A, BATHON G, BURGESS A. Acute compartment syndrome of the thigh. A spectrum of injury. *J Bone Joint Surg [Am]*. 1989;; p. 392-400.
60. SEVER M, EREK E, VANHOLDER R, al e. Clinical findings in the renal victims of a catastrophic disaster: the Marmara earthquake. *Nephrol dial Transplant*. 2002;; p. 1942-9.
61. ZAGER R. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney International*. 1996;; p. 314-326.
62. OH M. Does serum creatinine rise faster in rhadomyolysis? *Nephron*. 1993;; p. 255-57.
63. BYWATERS E, STEAD J. The production of renal failure following injection of solution containing myohaemoglobin. *Q J Exp Physiol*. 1944;; p. 53-70.
64. ZAGER R. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney International*. 1996;; p. 314-326.
65. SHAH S, WALKER P. Evidence suggesting a role for hidroxy radical in glycerol-induced acute renal failure. *Am J Physiol*. 1988;; p. F539-F544.
66. Moore K, Holt S, Patel R, Zacker W, Goodier D, Reeder B. A causative role for redox cycling and its inhibition by alkalization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure. *J Biol Chem*. 1998;; p. 31731-31737.
67. SYRIALA H, ZYUORI J, HUTTUNEN K, VAANANEN H. Carbonic anhydrase as a marker for diagnosis of rhabdomyolysis. *Clin Chem*. 1990;; p. 696.
68. Rowland L, Penn A. Myoglobinuria. *Med Clin North Am*. 1972;; p. 1233-1256.
69. Vanholder R, Sever M, EreK E, Lemeire N. Acute renal failure related to the crush syndrome: towards an era of seismo-nephrology? *Nephro Dial Transplant*. 2000;; p. 1517-1521.
70. Hamilton R, Hopkins M, Shihab iZ. Myoglobinuria, hemoglobinuria and acute renal failure. *Clin Chem*. 1989;; p. 1713-1720.
71. SEVER M, EREK E, VANHOLDER R, al. e. Marmara Earthquake Study Group. Serum potassium in the crush syndrome victims of the Marmara disaster. *Clin Nephrol*. 2003;; p. 326-333.
72. BETTER O. The crush syndrome revisited (1940-1990). *Nephron*. 1990;; p. 97-103.

73. ENEAS F, SCHOENFELD. , HUMPHRIES M. The effect of infusion of mannitol-sodium bicarbonate infusion on the clinical course of myoglobinuria. *Arch Int Med.* 1979;; p. 801-805.
74. ZAGER R, FOERDER C, BREDL C. The influence of manitol on myohemoglobinuric acute renal failure: functional, biochemical, and morphological assessments. *J Am Soc Nephrology.* 1991;; p. 848-855.
75. HOMSI E, BARREIRO M, ORLANDO J, HIGA E. Prophylaxis of acute renal failure in patientes with rhabdomyolysis. *Renal Failure.* 1997;; p. 283-288.
76. KNOCHEL J, DOTIN L, HUMBURGER R. Heat stress, exercise, and muscle injury: Effects on urate metabolism and renal function. *Ann Intern Med.* 1974;; p. 321.
77. VANHOLDER R, SEVER M, EREK E, LAMEIRE N. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;; p. 1553-1561.
78. WAKABAYASHI Y, KIKUNO T, OHWADA T, KIKAWADA R. Rapid fall in blood myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure. *Intensive Care Med.* 1994;; p. 109-112.
79. Liang W, Nishino I. State of the art in muscle lipid diseases.. *Acta Myol.* 2010;; p. 29(2):351-6.
80. Laforet P, Acquaviva-Bourdain C, Rigal O, Brivet M. Diagnostic assessment and long-term follow-up of 13 patients with Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) deficiency. *Neuromuscul Disord.* 2009;; p. 19(5):324-9.
81. Basil TDM, Marc C, Patterson M. Metabolic myopathies caused by disorders of lipid and purine metabolism. *UpToDate.* 2015.
82. Boneh A, Andresen BS, Gergersen N, Tzanakos N, Peters H, al. e. VLCAD deficiency: pitfalls in newborn screening and confirmation of diagnosis by mutation analysis.. *Mol. Genet. Metab.* 2006;; p. 88:166-70.
83. Voerman NC, van Engelen BG, Kluijtmans LA, Stikkelbroeck NM, Hermus AR. Rhabdomyolysis caused by an inherited metabolic disease: very long-chain acyl-CoA Dehydrogenase deficiency. *Am J Med.* 2006;; p. 11(2):176-9.
84. Arnold GL, VanHove J, Freedenberg D, Strauss A, Longo N, al. e. A Delphi clinical practice protocol for the management of very long chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol genet Metab.* 2009;; p. 96(3):85-90.

85. NUNO GUIMARÃES ROSA, GIL SILVA, ALVES TEIXEIRA, FERNANDO
RODRIGUES, JOSÉ AUGUSTO ARAÚJO. RABDOMIÓLISE -Acta Méd Port 2005;
18: 271-282

ANEXOS

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 Ácido Aminocaproico |
| 7. Alterações electrolíticas e endócrinas | Hiponatrémia e hipernatrémia 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</i> species, <i>Salmonella</i> species, <i>Listeria</i> species, <i>Legionella</i> spe, <i>Mycoplasma</i> species, <i>Vibrio</i> species, <i>Brucella</i> species <i>Bacillus</i> species, <i>Leptospira</i> species, <i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium tetani</i> Parasitas - <i>Plasmodium</i> species Fúngicas – <i>Candida</i> species; <i>Aspergillus</i> species |
| 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 |

Quadro 1- Etiologia da rabdomiólise (adaptado de Vanholder et al¹⁰ e Craig S. 14) - VANHOLDER R, SEVER M, EREK E, LAMEIRE N. Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol. 2000

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 Carbono | + | | | Hipóxia Deficiência energia |
| Outros opiáceos | + | | | |
| Zidovudina | | + | | |

Quadro 2- Fármacos e drogas responsáveis por rabdomiólise (adaptado de Vanholder et al)- VANHOLDER R, SEVER M, EREK E, LAMEIRE N. Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol. 2000

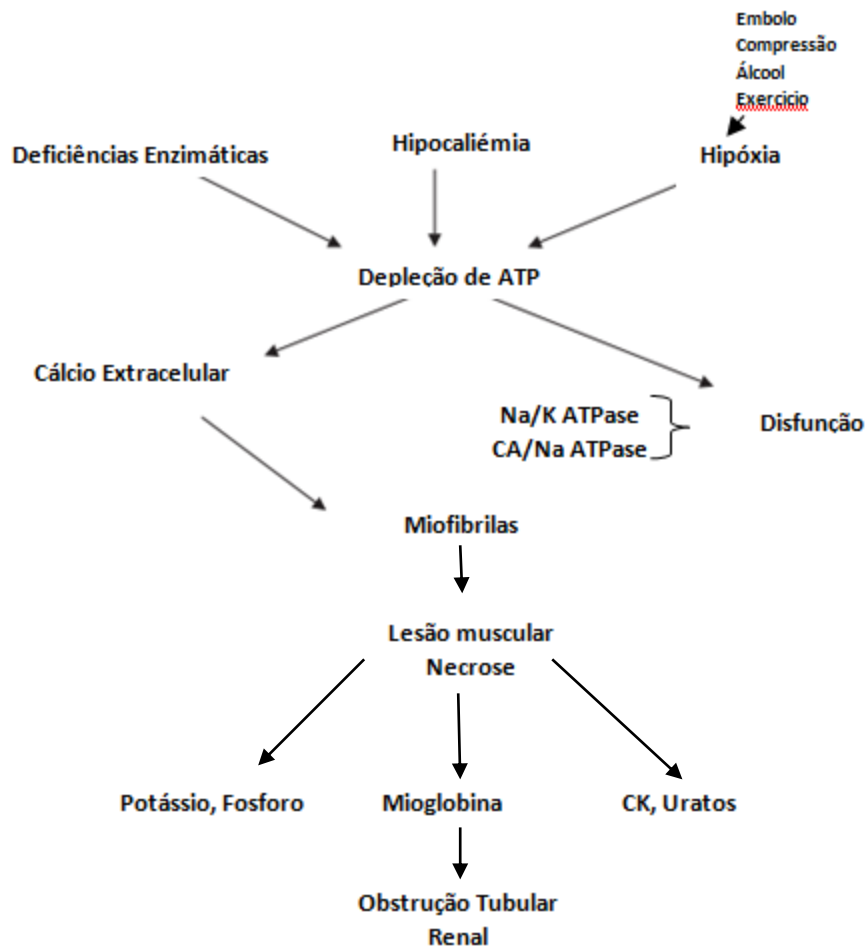


Figura 1

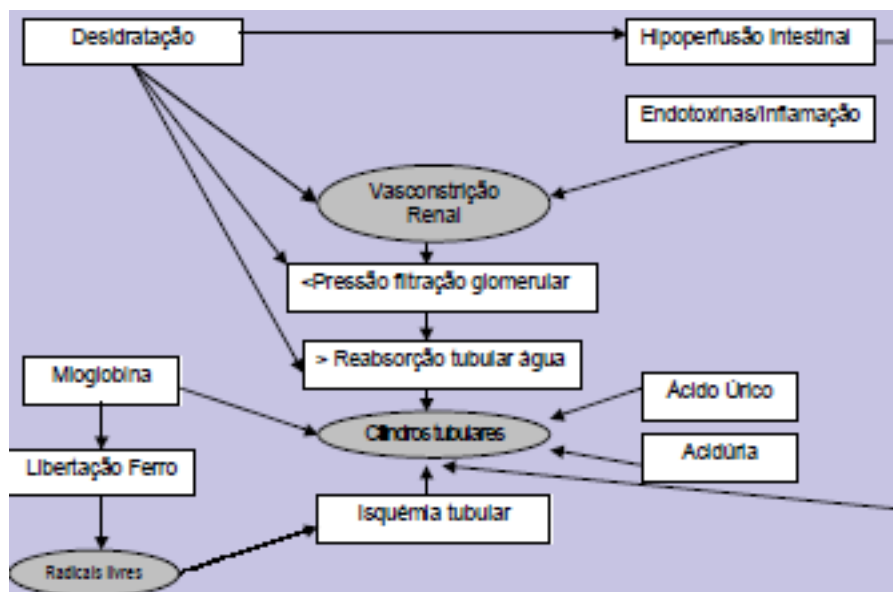
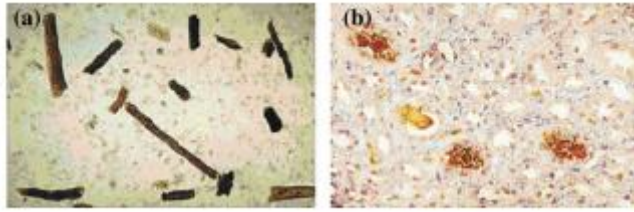


Fig. 2 – Fisopatologia da IRA mioglobinúrica (adaptado de Vanholder et al¹⁰)

Figura 1- Fisopatologia da IRA mioglobinúrica (adaptado de Vanholder et al) - VANHOLDER R, SEVER M, EREK E, LAMEIRE N. Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol. 2000



Análise do sedimento urinário ($\times 400$)

(A) Cilindros pigmentados, leucocitúria e hematuria sem células vermelhas dismórficas.

(B) com anticorpo contra mioglobina humana

Figura 3- Cilindros urinários Pigmentados - Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis an overview for clinicians. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE - [Crit Care \(2004\)](#)

