

Lesão renal aguda associada à rabdomiólise em um paciente com COVID-19

Acute kidney injury associated with rhabdomyolysis in a patient with COVID-19

Autores

Viviane Schmitt Jahnke¹

José Antonio Tesser Poloni¹ 

Carla Andretta Moreira Neves^{2,4} 

Camila Peter³

Claudia Elizabeth Thompson⁴

Liane Nanci Rotta⁴ 

¹Universidade do Vale do Rio dos Sinos, São Leopoldo, RS, Brasil.

²Hospital São Camilo, Esteio, RS, Brasil.

³Laboratório Exame, Novo Hamburgo, RS, Brasil.

⁴Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil.

Data de submissão: 04/08/2020.

Data de aprovação: 07/12/2020.

Publicado em: 05/03/2021.

Correspondência para:

José Antonio Tesser Poloni.

E-mail: josetp@unisinos.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0170>

RESUMO

A rabdomiólise é definida como a lise da musculatura esquelética levando à liberação do conteúdo muscular para o fluido extracelular. Pacientes com rabdomiólise podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas de mialgia, fraqueza, mioglobínúria com urina escura, desequilíbrio eletrolítico significativo e lesão renal aguda. Aqui descrevemos um caso de lesão renal aguda associada à rabdomiólise em um paciente com COVID-19.

Descritores: Lesão Renal Aguda; Rabdomiólise; Infecções por Coronavírus; Urinálise.

INTRODUÇÃO

A rabdomiólise é definida como a lise muscular esquelética levando à liberação do conteúdo muscular para o fluido extracelular. Embora não haja um consenso oficial, geralmente é definido por uma creatina quinase (CK) sérica >1.000 U/L (4-5 vezes o limite superior normal)^{1,2}. Os pacientes com rabdomiólise podem ser assintomáticos ou apresentarem sintomas de mialgia, fraqueza, mioglobínúria com urina escura, desequilíbrio eletrolítico significativo e lesão renal aguda².

APRESENTAÇÃO ESTRUTURADA DO CASO

Uma mulher de 69 anos de idade deu entrada no hospital em 11 de Junho de 2020, devido à dispneia e diarreia. Ela vivia em um lar de idosos com histórico prévio de hipertensão arterial sistêmica, infarto agudo do miocárdio, Alzheimer e cardiopatia. Na admissão, a paciente apresentava pouca resposta verbal, torpor, taquidispnéia, falta de ar, diminuição do

ABSTRACT

Rhabdomyolysis is defined as the breakdown of skeletal muscle leading to the release of muscle contents into the extracellular fluid. Patients with rhabdomyolysis can be asymptomatic or have myalgia symptoms, weakness, myoglobinuria with dark urine, significant electrolyte imbalance, and acute kidney injury. Here we describe a case on acute kidney injury associated to rhabdomyolysis in a patient with COVID-19.

Keywords: Acute Kidney Injury; Rhabdomyolysis; Coronavirus Infections; Urinalysis.

murmúrio vesicular no lado esquerdo, leve ronco e extremidades frias; a pressão arterial era de 78/64 mmHg, temperatura corporal de 36,2°C, frequência cardíaca de 79 BPM, frequência respiratória de 26 respirações/min, e saturação de oxigênio de 88% no ar ambiente. Uma amostra da nasofaringe foi coletada com um swab e ela testou positivo para SARS-CoV-2 por RT-qPCR. Testes de laboratório realizados na admissão revelaram aspartato aminotransferase de 141U/L (valor de referência - VR: <35U/L), alanina-aminotransferase de 51U/L (VR: <35U/L), lactato desidrogenase de 521U/L (VR: <248U/L), proteína C reativa de 97,39 mg/L (VR: <5mg/L), função renal prejudicada com creatinina sérica de 4,8 mg/dL, e nível elevado de CK sérica de 4415U/L (VR: <145U/L). A paciente não utilizou drogas nefrotóxicas que pudessem agravar o dano renal. Em 12 de Junho, uma amostra de urina (obtida usando um cateter urinário de

demora) revelou os seguintes resultados no teste da fita reagente: gravidade específica 1,010, pH 5,0, glicose 2+, e hemoglobina 2+; os outros testes da fita foram negativos. O sedimento urinário revelou 10 leucócitos (WBCs, do inglês white blood cells)/campo de alta potência (HPF, do inglês high power field), 6 glóbulos vermelhos (RBCs, do inglês red blood cells)/HPF, 1 célula epitelial/HPF, 6 cilindros granulares/campo de baixa potência (LPF, do inglês low power field), e <1 cilindro céreo/LPF. A paciente recebeu reposição de fluidos (intravenosos e isotônicos contendo bicarbonato de sódio para manter um débito urinário de 100-200 mL/h e o pH da urina >7,0), o que melhorou a função renal com a diminuição da creatinina sérica (1,9 mg/dL) em 13 de Junho. No entanto, o nível de CK ainda estava elevado e, apesar do tratamento (diuréticos, insulina, antipirético, antibiótico, analgésico, antiemético e ansiolítico), a função renal piorou, com a creatinina sérica atingindo 4,2 mg/dL em 16 de Junho. A microscopia urinária realizada no mesmo dia revelou um quadro claro de lesão tubular com grande quantidade de células epiteliais tubulares renais (CETRs), cilindros de CETRs e cilindros granulares (corados em marrom - cilindros marrons) (Figura 1). Devido à piora da função renal (Tabela 1), a paciente foi transferida para um centro maior. Ela veio a óbito em 18 de Junho de 2020.

Figura 1: Sedimento de urina fresco e não corado mostrando vários cilindros granulares (cilindros marrons). Microscopia de campo claro. Ampliação original 100x.

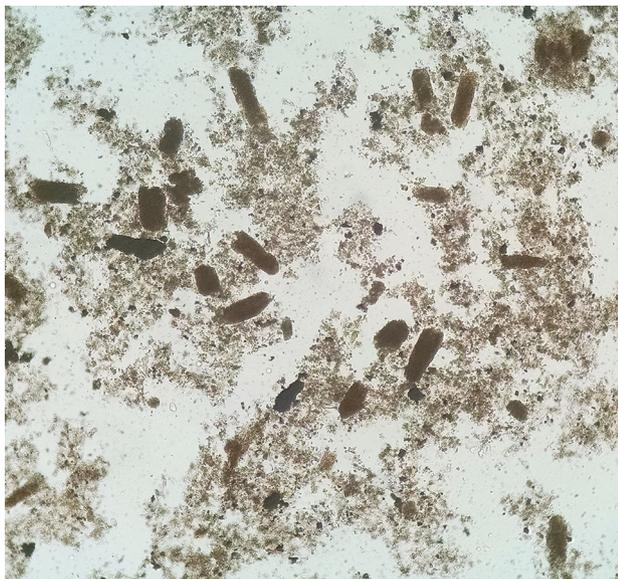


TABELA 1 Medição de creatinina e creatina quinase ao longo do tempo.

Data	Creatinina (mg/dL)	Creatina quinase (U/L)
11 de Junho, 2020	4,8	4415
12 de Junho, 2020	4,4	Não realizado
12 de Junho, 2020	3,6	5014
12 de Junho, 2020	2,1	3898
13 de Junho, 2020	1,9	3689
14 de Junho, 2020	1,9	1798
15 de Junho, 2020	3,1	Não realizado
16 de Junho, 2020	4,2	Não realizado
17 de Junho, 2020	4,2	454

DISCUSSÃO

As causas virais mais comuns de rabdomiólise são os vírus da influenza A e B seguidos pelo HIV e enterovírus³. O relato de outros vírus como causa de rabdomiólise tem sido raro, incluindo coronavírus como o SARS-CoV-1^{3,4}. Recentemente, alguns casos de adultos foram relatados. Em uma série de 1.099 pacientes com COVID-19 na China, 2 foram diagnosticados com rabdomiólise⁵. Outro grupo na China analisou as autópsias de 26 pacientes adultos com COVID-19 e encontrou cilindros pigmentados associados a altos níveis de CK em 3 pacientes⁶. O único caso de rabdomiólise associada à COVID-19 relatado nos EUA foi de um homem de 88 anos de idade com desenvolvimento subsequente de lesão renal aguda leve (diferente da paciente deste estudo) que se resolveu com a administração de fluido intravenoso⁷. Borku Uysal et al. (2020) descreveram um paciente com pneumonia COVID-19, com queixa de mialgia e um primeiro diagnóstico de rabdomiólise leve⁸.

A lesão renal resulta de uma combinação de isquemia devido à vasoconstrição renal, toxicidade tubular direta mediada por lesão oxidativa associada à mioglobina, dano tubular devido à isquemia e obstrução tubular distal devido à precipitação do complexo proteína de Tamm-Horsfall-mioglobina, além de células tubulares descamadas formando o cilindro celular. Como na lesão renal aguda (LRA), a disfunção endotelial e a inflamação local contribuem para o dano tecidual e disfunção orgânica⁹. Após sua liberação no fluido extracelular, a mioglobina é filtrada por glomérulos

e então é reabsorvida nos túbulos proximais por endocitose. Nas células tubulares, o catabolismo da mioglobina leva à liberação de ferro livre, que se torna devastador durante a mioglobinúria grave. O ferro livre facilita a geração de radicais livres e danos por estresse oxidativo, peroxidação lipídica e, em última instância, lesão e morte de células tubulares, particularmente no cenário de acidose e acidúria². Um nível de CK acima de 15.000-20.000 U/L indica alto risco de desenvolver LRA, portanto um nível mais baixo, como observado no caso atual, é em geral um entre vários fatores de risco que contribuem para LRA.

A patogênese de diferentes tipos de rabdomiólise viral está em discussão, e envolve a invasão direta do músculo pelo vírus, uma tempestade de citocinas resultando em dano muscular, e lesão muscular devido às toxinas virais circulantes. Chen et al. (2005) postularam que a rabdomiólise associada ao SARS-CoV-1 era secundária à tempestade de citocinas e não causada pela invasão viral direta devido à presença de marcadores inflamatórios elevados e à falta de partículas virais nas biópsias musculares^{1,4}. Não há relatos de biópsias musculares em pacientes com rabdomiólise associada à COVID-19, mas semelhante ao SARS, a COVID-19 também está associada a um alto nível de marcadores inflamatórios. Isto pode indicar que a rabdomiólise na COVID-19 pode ser mediada por citocinas⁴.

A rabdomiólise associada à infecção por SARS-CoV-2 pode ser um importante fator de contribuição para o agravamento do quadro clínico dos pacientes com COVID-19, possivelmente levando ao óbito do paciente. Os casos suspeitos podem ser confirmados pelos testes padrão-ouro atuais: CK e mioglobina (na urina e sérico). A CK pode ser medida em diferentes formas de isoenzima, dependendo dos músculos danificados. Na rabdomiólise, a CK-MM (encontrada no músculo esquelético) é a isoenzima predominante. Não há consenso sobre os valores de corte para o diagnóstico de rabdomiólise, mas a maioria dos estudos tem usado valores >1.000 U/L ou 4-5 vezes o limite superior normal^{2,10}. A mioglobina plasmática não é tão sensível quanto a CK para diagnóstico devido a sua meia-vida curta, resultando em testes falso-negativos¹⁰. Com mioglobinúria, o teste de urina com tira reagente será positivo para sangue na ausência de eritrócitos no exame microscópico, porque a porção de ortotoluidina da tira reagente fica azul na presença de hemoglobina ou mioglobina. Quando há suspeita de LRA, a avaliação

imediate da gravidade da mesma é obrigatória, medindo K⁺, Ca²⁺, creatinina, ureia, ácido úrico, e PO₄⁻ séricos. Os resultados ditarão a urgência e a necessidade de fornecer terapia renal substitutiva (TRS)².

Vários estudos com adultos avaliaram fatores preditivos de LRA induzida por rabdomiólise. Dados semelhantes em crianças são limitados a estudos retrospectivos menores. Estes estudos sugerem que a presença de desidratação, acidose metabólica com acidúria, oligúria, dano muscular maciço [como estimado por mioglobina sérica elevada, CK, aspartato aminotransferase (AST) e lactato desidrogenase (LD)], maior gravidade da doença e síndrome de resposta inflamatória sistêmica são fatores predisponentes para o desenvolvimento de LRA com rabdomiólise^{2,11}.

O tratamento da rabdomiólise não tem sido bem estudado, e nenhum tratamento específico leva a uma diferença significativa no desfecho. O manejo baseia-se em tratar a causa subjacente, prevenir a rabdomiólise em grupos de alto risco, utilizar reanimação agressiva com fluidos, administrar diuréticos, ou alcalinização (com base em evidências insuficientes na melhor das hipóteses), e, quando necessário, TRS. No entanto, em pacientes com lesão muscular grave ou contínua, pode ser razoável considerar a utilização de terapia extracorpórea para remover o agente incitador da lesão, a mioglobina, usando uma lógica semelhante para suspender uma medicação nefrotóxica (por exemplo, gentamicina) no contexto de uma LRA nefrotóxica grave².

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à prefeitura de Esteio/RS - Brasil, pelo apoio técnico e financeiro. Este estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética do Brasil (Conselho Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP) sob o número CAAE 30934020.5.0000.0008.

CONTRIBUIÇÕES O AUTOR

Todos os autores aceitaram sua responsabilidade por todo o conteúdo deste manuscrito e aprovaram a submissão.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflito de interesses em potencial relacionado a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Gefen AM, Palumbo N, Nathan SK, Singer PS, Castellanos-Reyes LJ, Sethna CB. Pediatric COVID-19-associated rhabdomyolysis: a case report. *Pediatr Nephrol.* 2020 May;35(8):1517-20.

2. Al-Ismaili Z, Piccioni M, Zappitelli M. Rhabdomyolysis: pathogenesis of renal injury and management. *Pediatr Nephrol.* 2011 Oct;26(10):1781-8.
3. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clin Microbiol Rev.* 2008 Jul;21(3):473-94.
4. Chen LL, Hsu CW, Tian YC, Fang JT. Rhabdomyolysis associated with acute renal failure in patients with severe acute respiratory syndrome. *Int J Clin Pract.* 2005 Oct;59(10):1162-6.
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Feb;382:1708-20.
6. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):219-27.
7. Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. *Cureus.* 2020 Apr;12(4):e7561.
8. Uysal BB, Ikitimur H, Yavuzer S, Islamoglu MS, Cengiz M. Case report: a COVID-19 patient presenting with mild rhabdomyolysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Jun;103(2):847-50. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0583>
9. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2009 Jul;361(1):62-72.
10. Lappalainen H, Tiula E, Uotila L, Mänttari M. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. *Crit Care Med.* 2002 Oct;30(10):2212-5.
11. Zepeda-Orozco D, Ault BH, Jones DP. Factors associated with acute renal failure in children with rhabdomyolysis. *Pediatr Nephrol.* 2008 Dec;23(12):2281-4.