



Rabdomiólise Após Exercício Físico Não Intenso

Rhabdomyolysis After Non-Intense Physical Exercise

Claudio Aparício S. Baptista

Secretaria Municipal de Esportes São Paulo - Programa Atividade Física e Saúde São Paulo - São Paulo

Correspondência:

Lagoa 1231 conjunto 94 - Vila Clementino - CEP 04038-033 - São Paulo - São Paulo
E-mail : clabap@ip2.com.br

RESUMO

Discutiremos um raro caso clínico de rabdomiólise ocorrido após um exercício físico habitual e não intenso, em paciente masculino de 34 anos e os prováveis fatores desencadeantes envolvidos, bem como suas implicações clínicas. Destacando-se a elevação expressiva e não vista em outros trabalhos como da creatinoquinase, enzimas hepáticas, e as medidas clínicas adotadas para a prevenção de complicações renais sérias e com risco grave para o paciente em análise.

Palavras Chave: rabdomiólise, exercícios físicos, estatinas, finasterida; etnia.

ABSTRACT

A rare clinical case of rhabdomyolysis occurred after habitual and non-intense physical exercise, in a male, 34 year-old patient, as well as the probable triggered factors involved and their clinical implications will be discussed. Moreover, the expressive increase, which is pioneering compared to other research such as on creatine kinase, hepatic enzymes, as well as clinical measures adopted for serum renal complications and with severe risk to the patient under study will be highlighted.

Keywords: rhabdomyolysis, physical exercises, statins, finasteride, ethnic group.

INTRODUÇÃO

A rabdomiólise (RB) se caracteriza por um comprometimento do tecido muscular esquelético ocorrendo a liberação de seus componentes intracelulares incluindo eletrólitos, mioglobinas e outras proteínas sarcoplasmáticas, notadamente da creatinoquinase (CK) bem como da alanina aminotransferase (TGO) e aspartato aminotransferase (TGP) dentre outras, liberando-as à circulação⁽¹⁾. Várias podem ser suas causas, que abaixo serão discutidas e atreladas ao presente caso clínico. Esta apresentação foi referida e mostrada ao paciente em questão e abordada a sua publicação, pelo interesse científico despertado e com sua anuência. Destacamos inicialmente os níveis laboratoriais atingidos, e chamamos a atenção para a sua permanência assintomática durante seu acompanhamento clínico, quer durante sua internação bem como em sua evolução ambulatorial.

RELATO DO CASO CLÍNICO

Paciente, masculino, branco, descendente de orientais em terceira geração, idade atual 34 anos que nos procurou em primeira consulta em 08/01/1997, aos 21 anos, para uma avaliação cardiológica de rotina pois praticava regularmente corridas entre 8 a 10km por sessão, 4 a 5x/semana, em média entre 50 a 60 minutos por sessão. Nesta primeira consulta relatava aumento ocasional de sua pressão arterial pela primeira vez notada em uma avaliação recente, sem relação com a prática esportiva. Encontrava-se assintomático e sem uso de medicações específicas e também drogas ilícitas. Na sua história clínica pregressa referia ser prematuro e ter apresentado uma complicação cardíaca indefinida aos 20 dias de vida e que não necessitou de acompanhamento posterior. Amigdalectomia aos oito anos, sem antecedentes de doenças hepáticas e ou sanguíneas. Como anteceden-

tes familiares avó materna nefrectomia por cálculos renais, mãe com hipertensão arterial e dislipidemia, irmã com dislipidemia e pai com morte súbita por valvopatia "sic" aos 42 anos. Seu exame físico normal, destacamos altura de 1,78m, peso 79,400kg, PA 120mmHg x 80mmHg deitado, sem alteração postural, em ambos os membros superiores, pulsos periféricos normais, FC = 68bpm rítmico, bulhas normais e ausência de sopros. Pulmões e abdome nada digno de nota. Realizado eletrocardiograma (ECG) em repouso, normal. Teste ergométrico (TE) com resposta normal ao esforço físico, sem isquemia e ou arritmias, comportamento normal da PA e alcançando 13MET, ecodoplercardiograma (ECO) normal e mapeamento ambulatorial da PA 24h (MAPA) normal. Dados laboratoriais encontramos: glicemia jejum (GL) 103mg/dl; triglicérides (TG) 100mg/dl; colesterol total (CT) 247mg/dl; LDL-C 186mg/dl; HDL-C 41mg/dl; ureia 34mg/dl; creatinina 0,9mg/dl; potássio (K) 4,0mg/dl; urina I normal; hemograma normal. Optou-se nesta ocasião em conjunto com o paciente tratá-lo com dieta e orientação nutricional específica e manutenção de suas atividades físicas habituais de corridas e solicitado controles periódicos. Entretanto ausentou-se de seu controle clínico evolutivo por cerca de quatro anos, retornando em datas conforme se segue.

23/07/2001 – assintomático, avaliação cardiológica normal, ECG normal, mantendo suas atividades físicas mencionadas. Dados laboratoriais: CT 229mg/dl, LDL-C 165mg/dl, HDL-C 47mg/dl, VDL-C 17mg/dl, TG 87mg/dl, GL 93mg/dl, ac. úrico 6,0mg/dl. Mantido com dieta e exercício físico. Peso 80,600kg. Solicitado controle após quatro meses e novamente não o fez, somente retornando na data abaixo.

23/01/2003 – assintomático, avaliação cardiológica normal, ECG normal, mantendo sua atividades físicas habituais, dados laboratoriais em mg/dl: CT 197, LDL-C 129, HDL-C 54, TG 72 e proteína C reativa normal. Peso 80,500kg. Solicitado TE controle e não realizado pelo paciente.

04/08/2004 – assintomático em mg/dl: CT 267, LDL-C 186, HDL-C 55, TG 128, ácido úrico 6,6, TGO 30 U/L, TGP 48 U/L, TSH 1,2uU/ml, urina I normal, TE normal para isquemia com 15,33 MET, comportamento normal PA, peso 86,100kg (bem acima do anterior). Mantida conduta e orientado para acompanhamento nutricional e retorno também retardado.

10/07/2006 – dois anos após o último controle, assintomático e com avaliação cardiológica de rotina normal, ECG normal, PA 120 x 80mmHg, ECO normal, TE com 18,46MET, normal e comportamento normal PA e MAPA com índices limítrofes da sistólica na vigília e normais à noite. Peso 75,800kg.

27/09/2007 – assintomático, mantendo ritmo usual de corridas e esportes habituais e com avaliação cardiológica normal, ECG normal, e obtivemos: CT 211mg/dl; LDL-C 132mg/dl; HDL-C 63mg/dl; GL jejum 111mg/dl e pós-prandial 83mg/dl; Hb glicada 5,7%; TG 82mg/dl; TGO 21U/L, TGP 18U/L; ácido úrico 5,9mg/dl, TE alcançando 15,38MET, normal e no pico PAS de 230mmHg X PAD de 110mmHg e retornando aos valores normais após quatro minutos; ECO normal; peso 74,600kg; MAPA (solicitado) com percentuais de cargas em valores limítrofes tanto da PA sistólica como diastólica na vigília e normais noturno. Mantinha seu programa habitual de exercícios físicos e também nesta ocasião com a prática de futebol society recreativo 1h, 1x/semana.

25/06/2008 – assintomático em avaliação cardiológica de rotina normal, ECG normal com GL jejum 102mg/dl, Hb glicada 5,6%, HDL-C 58mg/dl, LDL-C 135mg/dl, CT 213mg/dl, TG 101mg/dl, peso 76kg, manteve-se com seu treinamento de corridas 40km/semana e futebol 1x/semana. Solicitado controle para seis meses.

23/04/2009 (quinta-feira) – avaliação periódica de rotina e referindo pouco de fadiga após exercícios usuais: hemograma com discreta leucopenia (3,86), série vermelha normal, curva glicêmica normal, GL jejum 89mg/dl, Hb glicada 5,6%, CT 229mg/dl, LDL-C 152mg/dl, HDL-C 58mg/dl, TG 96mg/dl, testosterona total 582mg/dl e cortisol manhã 16,3ug/dl (estes dois últimos por suspeita de overtraining), TE normal com 18,46MET e comportamento normal PA, ECO normal. Como ao longo destes anos seus níveis lipídicos mantinham-se em certas ocasiões acima dos valores normais e já aos 34 anos (13 anos após a primeira avaliação) e com antecedentes familiares optamos por iniciar estatina, agregada aos exercícios físicos habituais e orientação quanto dieta. Introduzimos a rosuvastatina (RO) de 10mg à noite por 30 dias e exames de controle após este período.

25/04/2009 (sábado) – dois dias após o último controle, praticou futebol *society*, às 20h durante 1h30 minutos em uma noite de muito calor (sic) e referiu discretas dores musculares durante a prática que não o impediram de continuá-la, tendo atribuído ao próprio exercício e que cessaram espontaneamente. Notou ao chegar em casa, às 23h, urina “cor mais escura” (cor de chá) sic e atribuiu a uma vitamina em uso por conta própria não referida na consulta e assintomático. Não apresentou traumatismo muscular importante durante esta atividade esportiva, sua alimentação foi a rotineira e não utilizou álcool ou outras substâncias, negava febre ou outras manifestações de suspeitas infecciosas. Na manhã seguinte novamente a mesma “coloração” urinária e procurou atendimento hospitalar, o que ocorreu em 26/04/2009 (domingo) às 9h00 sem sintomas. Afebril com exame físico normal exceto por suspeita de discreta icterícia relatada pelo plantonista, tendo solicitado avaliação laboratorial: hemograma leucocitose 13.800, segmentados 10.902 e linfocitopenia discreta, TGO 1.303U/L, TGP 238U/L, gama GT 24U/L, fosfatase alcalina (FA) 78U/L, amilase 51U/L, lipase 206U/L, desidrogenase láctica (DHL) 6.304U/L, ureia 31mg/dl, creatinina 1,03mg/dl, sódio (Na) 140mmol/l, K 4,2mmol/l, bilirrubina total (BT) 2,2mg/dl, bilirrubina indireta (BI) 2,0mg/dl, bilirrubina direta (BD) 0,2mg/dl, Creatinquinase (CK) 80.000U/L (normal 260U/L), urina I proteínas

+++; 20.000 hemácias e 20.000 leucócitos, hemoglobina (Hb)+++; IgG 1.270mg/dl (normal 1.600mg/dl) IgM 144mg/dl (normal até 230mg/dl), sorologia hepatite A, B, C negativa. Com estas alterações laboratoriais foi internado com diagnóstico de RB e para prevenção de uma insuficiência renal aguda (IRA). Permaneceu internado durante sete dias e com medicação visando hidratação com volume de reposição importante, além de outras medidas terapêuticas para proteção renal, e para possíveis correções gerais hidroeletrólíticas e metabólicas, pertinentes (protocolo hospitalar padrão). Manteve-se assintomático e em bom estado geral durante todo o período de internação e com regressão gradual dos controles laboratoriais sequenciais efetuados e na alta em 01/05/09: TGO 118U/L, TGP 132U/L, DHL 208U/L, CK 4.859U/L, ureia 20mg/dl, creatinina 0,87mg/dl, K 4,2mmol/l e urina I normal. Ultrassom abdome total e renal específico normais, sorologia Epstein Barr Vírus negativa. Orientado para evitar esforços físicos até controle ambulatorial em sete dias e retorno às suas atividades laborais habituais.

10/05/2009 (evento em 25/04/09) – já em avaliação ambulatorial: TGO 18U/L, TGP 44U/L, gama GT 19U/L, BT 1,70mg/dl, BI 1,34mg/dl, BD 0,36mg/dl, CK 170U/L, DHL 165U/L, ureia 32mg/dl, creatinina 0,93mg/dl, FA 64 U/L, VHS 1mm/h, urina I normal, LDL-C 177mg/dl, CT 249mg/dl, HDL-C 52mg/dl. Nesta primeira visita após a alta, nos revelou que fazia uso regular há dois anos (720 dias aproximados) de finasterida 1mg diariamente por indicação de outro médico para queda de cabelo e que havia se esquecido de comentar pois achava sem importância, portanto totalizando, aproximadamente 720mg de finasterida neste período. Mantendo-se assintomático e bom estado geral, foi liberado para retornar com caminhadas 1h, 3x por semana, 18 a 20km semanais. Proibição ao retorno ao uso da finasterida, o que já ocorreu no período internação e controle em 30 dias.

29/06/09 – controle rotina, assintomático e atividade física de caminhadas acima referida resultados 2 dias após última caminhada: TGO 18U/L, TGP 17U/L, DHL 150U/L, CK 174U/L, gama GT 14U/L, FA 47U/L, BT 1,84mg/dl (normal 1,30mg/dl), BI 1,45mg/dl (normal até 1,10mg/dl), BD 0,39mg/dl (normal até 0,30mg/dl), urina I normal, CT 225mg/dl, LDL-C 150mg/dl, HDL-C 55mg/dl, TG 100mg/dl. Orientado para aumento da intensidade de realizar exercícios intervalados (caminhadas – *jogging* – 5km total em cada sessão) por 30 minutos, 3 a 4x/semana.

04/07/09 – foi orientado a colher amostra logo após *jogging* de 7km, e com estes resultados: CK 260U/L (normal até 174U/L), DHL 163U/L, TGO 19U/L, TGP-18U/L, gamaGT 18U/L, FA 58U/L; CT 238mg/dl, HDL-C 49mg/dl, LDL-C 172mg/dl, BT 2,2mg/dl, BD 0,5mg/dl, BI 1,7mg/dl. Em razão dos valores acima de bilirrubinas foi indicado avaliação com hepatologista. Foi diagnosticada síndrome Gilbert (aumento persistente da BI e BT e normal BD) e liberado pelo profissional em questão para atividades normais e também sem restrições para exercícios físicos, em função da benignidade desta patologia, em relatório médico nos enviado.

25/08/09 - amostra colhida após 48h de *jogging* 7km resultados – TGO-TGP-GGT-FA-DHL- dentro normalidade, CK 189U/L (normal 174U/L), BT 1,9mg/dl (até 1,2mg/dl), BD 0,3mg/dl, BI 1,6mg/dl (normal 1,0mg/dl), urina I normal, hemograma normal, glicemia 107mg/dl, TG 123mg/dl, CT 205mg/dl, LDL-C 136mg/dl, HDL-C 44mg/dl, K 4,5mmol. Liberado para sua rotina de exercícios, *jogging* 50 minutos/sessão, 4x/semana, 30 a 40km /semana e prática de esportes em geral.

13/02/2010 - controle – assintomático e ritmo de corridas semanais total 30 a 40km, divididos em sessões de 10km, 50 à 1h/sessão. Exame cardiológico normal, PA 120mmHg x 85mmHg, peso 77,200kg e destacamos resultados 48h após corrida: CT 190mg/dl, LDL-C 122mg/dl, HDL-C 52mg/dl, TG 80mg/dl, TGO 17U/L, TGP 15U/L, BT 2,72mg/dl, BD 0,45mg/dl, BI 2,27mg/dl, CK 157U/L. Último controle referente ao caso apresentado.

Dentre as principais causas de RB destacamos⁽²⁾:

- Traumas em geral bem como mecânicos, por corrente elétrica de alta voltagem, queimaduras extensas.
- Exercícios físicos intensos e prolongados.
- Hipoxia muscular: compressões nos membros inferiores em situações de imobilização prolongado e ou perda da conscientização.
- Defeitos genéticos: alterações da glicólise ou glicogenólise; no metabolismo lipídico; nas mitocôndrias; na glicose-6-fosfato desidrogenase. Miopatias metabólicas como doença de McArdle e distrofias musculares.
- Miopatias inflamatórias: Poliomiosite e Dermatomiosite.
- Infecções: vírus da *influenza A e B*; *Coxsackie*; *Epstein-Barr*; imunodeficiência; *legionelas*; *estafilococcias*; *estreptococcias*; *escherichia coli*; *rickettsia species*; *salmonella species* e outras. Fungos (*Candidiase* e *Aspargilose*); parasitas (*Plasmodium species*).
- Modificações da temperatura corporal: choque térmico; hipertermia maligna; síndrome neurológica maligna; hipotermia.
- Alterações eletrolíticas e endócrinas: hiponatremia; hipernatremia; hipocalemia; hipofosfatemia; hipocalcemia; cetoacidose diabética; hipotireoidismo e hipertireoidismo.
- Drogas ou tóxicos: estatinas; fibratos; salicilatos; corticosteroides; antidepressivos tricíclicos; agentes anestésicos (Hipertermia Maligna); anti-histamínicos; álcool; heroína; cocaína; picadas aranhas; abelhas.

Idiopáticas

A RB em geral ocorre em indivíduos saudáveis e citada, embora raramente, como causa de morte súbita em atletas competitivos⁽³⁾. Nos Estados Unidos são descritos 26000 casos ao ano na população geral e a IRA ocorre em cerca de 30% dos casos⁽¹⁾. Em estudo conduzido por Melli *et al.* a IRA incidiu em 46% dentre 475 hospitais em atendimento a pacientes com diagnóstico de RB. Neste mesmo estudo ocorreu mais frequentemente em usuários de drogas ilícitas ou abuso de álcool e entre pessoas pós traumas e a coexistência de outros fatores causais reconhecidos, com 3,4% de mortalidade⁽⁴⁾. Estima-se que sete a 10% das IRA nos Estados Unidos sejam devidas à RB⁽⁵⁾, sendo este foi o motivo da internação para sua prevenção.

A taxa de mortalidade global na literatura é descrita em até 5%, com maior prevalência no sexo masculino^(1,2) e quando principalmente ocorrendo após trauma muscular extenso, fato já referido e registrado durante as guerras⁽⁶⁾. A evolução é usualmente benigna naqueles pacientes sem IRA. A sua mortalidade está ligada de acordo com a população específica de risco estudada, bem como do envolvimento de outros órgãos e com presença de causas clínicas coexistentes, além de uma resposta individualizada importante. A recuperação da função renal com IRA ocorre em cerca de 80% dos casos, sendo sua patogênese, embora não inteiramente elucidada, sugerida pela participação da mioglobina (MIOG) com posterior mioglobinúria, pois a MIOG é uma proteína heme de baixo peso molecular, sem proteína de ligação plasmática específica e filtrada livremente pelo glomérulo⁽⁷⁾. Torna-se detectável na urina em concentrações com níveis renais glomerulares acima de 0,5 a 1,5mg de MIOG/dL e produz alteração de coloração urinária em concentrações acima de 100mg/dL⁽⁷⁾. A MIOG tem marcada ação nefrotóxica, principalmente a nível tubular, bem como efeitos relacionados à vasoconstrição e consequente isquemia renal, além da ocorrência da obstrução pigmentar tubular. Porém nem todos os casos de RB estão associados com mioglobinúria⁽⁸⁾. O risco de IRA, em função dos níveis plasmáticos de CK não está bem estabelecido, embora seja mais rara em dosagens séricas menores que 15.000 a 20.000U/L, alguns trabalhos referem-na em níveis inferiores a 5.000

U/L⁽⁹⁾. Estes dados reforçam as respostas individualizadas na evolução de RB, como registrado no presente caso e já acima mencionado e a atenção diagnóstica e terapêutica precoce na prevenção da IRA⁽¹⁰⁾. Em relação ao caso acima exposto algumas hipóteses predisponentes ao surgimento de RB serão discutidas.

Estatinas

Já é de domínio clínico, embora raramente ocorrendo, a suspeita de RB consequente ao uso rotineiro das estatinas em pacientes dislipidêmicos, sendo em geral precedida de mialgia clinicamente manifesta e ou CK com aumento de mais de dez vezes o limite normal⁽¹¹⁾. Na prática clínica notamos também o fato de termos mialgia sem elevação enzimática, bem como o inverso isto é, seu aumento sem mialgia, ressaltando novamente uma resposta individualizada em seu surgimento. No caso em análise a rosuvastatina (RO) foi prescrita na dose de 10mg/dia, sendo que a complicação surgiu com a segunda tomada (segundo dia de uso), portanto em um total de 20mg em 48h. Tal fato surpreendeu-nos e nos motivou à realização de um levantamento de trabalhos publicados, em casos de RB associados ao seu uso, especificamente nos asiáticos e seus descendentes, pois o mais comum é o seu aparecimento relacionado ao aumento de sua dosagem habitual e tempo de utilização. Portanto, esta seria a causa?. Alguns estudos, como o de Lee E *et al.*, demonstraram maior exposição sistêmica da RO em orientais (chineses, malaios, asiáticos indianos) comparados à população branca residentes em Singapura e expostos aos mesmos fatores ambientais, na dose única de 40mg/dia⁽¹²⁾. O nosso interesse nestes estudos restringe-se mais especificamente às dosagens diariamente utilizadas, total da dose prescrita no estudo, tempo de utilização, sua tolerabilidade notadamente visando efeitos de miotoxicidade, envolvendo possíveis descrições de casos de RB, principal objetivo desta comunicação. Miyauchi K *et al.* CHALLENGER STUDY, analisaram em 50 pacientes japoneses, visando ação da RO à níveis de LDL-C > ou = a 120mg/dl e as repercussões favoráveis de seu controle, em placas ateroscleróticas e íntima de carótidas, avaliadas por ressonância. A dosagem foi de 5mg/dia, total de 96 semanas ou aproximados 602 dias e portanto um total de 3010mg de RO e nenhum registro de complicações de miopatias grave⁽¹³⁾. Kurabayashi M *et al.*, SUBARU STUDY, compararam os efeitos em japoneses com hipercolesterolemia da RO 5mg/dia com atorvastatina 10mg/dia durante oito semanas, aproximados 56 dias, dose total de RO 280mg. Os efeitos foram favoráveis em ambas com maior relevância para a RO, e não houve registros de complicações musculares⁽¹⁴⁾. Hua CX, em 30 voluntários homens chineses com administração de dose única de 20mg de RO e avaliações de marcadores inflamatórios antes e após 72h de sua administração e também de seus possíveis efeitos pleiotróficos e sem registros de alterações musculares⁽¹⁵⁾. Park SY *et al.*⁽¹⁶⁾ em um total de 392 pacientes coreanos dislipidêmicos, compilados do início de 06/2004 ao final de 08/ 2006, no *Chungbuk National University Medical Center* nas dosagens: 5mg (n = 34); 10mg (n = 148) de atorvastatina e de 5mg (n = 94); 10mg (n = 82) de RO. O tempo de uso oscilou em cada história clínica e nunca inferior a 30 dias e não foram registrados miopatias⁽¹⁶⁾. Chiang CE *et al.*, testou também a tolerabilidade da RO, em estudo comparando com a atorvastatina em pacientes coreanos com dislipidemia durante 12 semanas (84 dias), na dosagem de 10mg dia (total dosagem 840mg) e não registrou efeitos musculoesqueléticos importantes⁽¹⁷⁾. No DISCOVERY - Asia Study, os autores utilizaram durante 12 semanas (84 dias), em 1.482 pacientes na China, Hong Kong, Malásia, Taiwan, e Tailândia na dose diária de 10mg de RO e a mesma se manteve segura durante o tempo do uso⁽¹⁸⁾. Estudo com 12 voluntários chineses (seis homens) que utilizaram em dose únicas 5, 10, 20mg de RO sendo sua tolerabilidade testada desde hora zero e após de hora em hora até 72h. Dois casos na dosagem de 10mg apresentaram um elevação de bilirrubinas 16,1 para 31,4mmolL e outro de CK 141U/L para 307U/L, com retorno aos valores normais após cinco dias e assintomáticos,

sem repercussões clínicas importantes referidas de mialgias⁽¹⁹⁾. Saito Y *et al.*, testaram em 154 pacientes japoneses nas dosagens de 5, 10, 20mg de RO durante oito semanas (56 dias) e sem efeitos colaterais musculares apontados⁽²⁰⁾. Do IRIS trial, envolvendo 740 pacientes Sul Asiáticos residentes nos Estados Unidos e Canadá com 10 e 20mg de RO durante seis semanas (42 dias), a mesma foi bem tolerada⁽²¹⁾. No COSMOS Study, em 200 pacientes japoneses para avaliação de redução de placa coronária através de ultrassom intravascular, após uso de RO durante 76 semanas, não registraram casos de mialgias graves incluindo RB⁽²²⁾. Mabuchi H *et al.* em 37 japoneses com hipercolesterolemia familiar heterozigótica em doses crescentes de RO 10-20 até 40mg, chegando a 12-18 semanas (84 a 126 dias) de uso, dois casos com aumento de CK, entretanto sem sintomatologia muscular⁽²³⁾. Em uma metanálise, Strutt K *et al.*, envolvendo seis trials, com cerca de 1.172 pacientes no Japão, em dosagem média de 10mg dia de RO por período médio de 12 semanas (64 dias) e 640mg total de RO, a droga foi bem tolerada e sem registros colaterais importantes⁽²⁴⁾. Em recente e interessante trabalho, Kanazawa *et al.*, estudaram os efeitos com 2,5mg dia de RO por período de três meses (aproximadamente 225mg total) em 36 pacientes japoneses portadores de diabetes tipo 2 e hipercolesterolemia, na função osteoblástica, com melhora da mesma, independente da diminuição dos níveis de LDL-C e sem nenhum registro de complicações musculares⁽²⁵⁾. Tomilinson *et al.*, utilizaram RO em 305 chineses com hipercolesterolemia, na dosagem diária de 10mg, em estudo para observar se variantes genéticas interferiam nos resultados terapêuticos e também não registraram eventos colaterais de miopatia⁽²⁶⁾.

Diante do exposto, embora com dúvidas, não poderemos afirmar com segurança e evidências que a utilização da RO tenha sido a provável causa isolada desta complicação clínica no presente caso, até pela dosagem total utilizada (20mg) e tempo de uso (dois dias).

Lembramos que algumas medicações associadas às estatinas potencializam o surgimento de RB: mibefradil, fibratos, ciclosporina, warfarina, antibióticos macrolídeos, digoxina, antifúngicos, niacina, ciclosporina, nefazodona, clorzoxasona, todas ausentes no caso clínico presente.

Exercício Físico

É descrito como um fator desencadeante, embora raro, de RB. O seu aparecimento está particularmente e mais frequentemente relacionado à intensidades altas de exercícios físicos e em praticantes ativos competitivos e portanto em atividades físicas extenuantes. Favorecem esta situação a sua prática em condições climáticas adversas, como altas ou baixas temperaturas, a não adequada hidratação prévia (calor) e durante provas mais longas, acima de 1h, sem, portanto, uma reposição hídrica correta e adequada e de eletrólitos principalmente como K e Na. Apenas exemplificando, em relato de caso Parolin BM *et al.*⁽²⁷⁾ descreveram corredor de 36 anos que após 8km de corrida rústica, desenvolveu quadro fulminante de insuficiência hepática, RB (CK 582UL) e evoluindo para IRA e com elevação extrema da temperatura corporal central (Intermação Esforço Induzida), sendo sua evolução clínica favorável⁽²⁷⁾. No caso presente estava praticando futebol society durante 1h30 minutos e o fazia de forma usual e sem ter realizado previamente outro tipo de exercício físico e não tendo trauma muscular importante. Reforçando, referiu leves dores musculares durante a prática do futebol neste dia, sem necessidade de suspensão da atividade e o atribuindo ao próprio exercício em si, e nada mais sintomático relatado. Não poderemos afirmar que a causa tenha sido esta atividade física realizada e nas condições ambientais existentes.

Síndrome de Gilbert

Seu diagnóstico foi agregado ao presente caso e efetuado através de uma avaliação com hepatologista de rotina, solicitada por nós. A síndrome de Gilbert é uma condição crônica e benigna onde temos aumento da bilirrubina indireta clinicamente podendo se manifestar

com icterícia. Podem apresentá-la após estresse ou exercícios físicos, ocorrendo com maior frequência nos homens e com uma prevalência estimada em 6% na população geral⁽²⁸⁾. Atos anestésicos nesta condição clínica deverão ser reavaliados. É causada por uma mutação no gene UGT1A1, auxiliando no diagnóstico laboratorial genético desta síndrome⁽²⁹⁾. Após esta avaliação e pela sua benignidade foi liberado para uma vida normal também sem restrições à prática de exercícios físicos, com algumas orientações quanto ao uso de anestésicos e certas medicações, em relatório enviado pelo hepatologista. Não seria o caso desencadeante da RB neste caso.

Finasterida

A finasterida inibe a conversão de testosterona em diidrotestosterona (DHT) pela inibição da enzima intracelular 5- α -redutase. Sabemos que o DHT é um potente hormônio masculinizante e sua ação produz um crescimento da glândula prostática, aumento na secreção de gordura pelas glândulas sebáceas e no crescimento de pêlos. É utilizada frequentemente na dose de 5mg/dia para controle do aumento benigno da próstata. Durante seu emprego notou-se crescimento de pelos (cabelos), passando a ser utilizado na dosagem de 1mg/dia com o intuito de combater a calvície (alopecia) e comumente utilizado sem prescrição médica obrigatória para esta finalidade. Conforme publicação leiga em nosso meio, em 2008 foram comercializados no Brasil 1,7 milhões de caixas (Revista Veja-29/07/2009). Esta foi a motivação de seu uso pelo paciente no presente caso, embora prescrito por outro profissional. Lembramos que no total em dois anos, foram 720mg ingeridos e como já mencionado omitido pelo paciente até a vigência da complicação surgida. Teria portanto tido participação no desenvolvimento de RB no caso presente? Não encontramos pesquisas nesta dosagem de 1mg e nas habituais de 5mg/dia, especificamente relacionadas ao surgimento de RB, embora cuidados adicionais devam ser observados em pacientes com insuficiência hepática e ou renal, o que não se registra neste paciente. Seus exames prévios laboratoriais mostram normalidade e tivemos em uma das dosagens de TGP (24/08/2008), uma pequena elevação inespecífica, conforme acima descrito. Nesta data já estava em uso de finasterida 1mg/dia, fato até então omitido e nas avaliações médicas que se sucederam, como já comentado. Estudos de tolerabilidade da finasterida em 3.200 homens, foram registrados efeitos colaterais leves a médio prazo tais como: alteração da libido, ejaculação e disfunção eretil em percentual não significativo em relação ao placebo e sem relatos de alterações musculares⁽³⁰⁾. Permanece a indagação, se estaria isoladamente relacionada neste caso como a causa da RB.

Esta complicação no caso relatado, estaria ligada a uma combinação de fatores: uso de finasterida (760mg em dois anos) + RO (20mg no total, em dois dias) + exercício físico usual e não intenso (futebol society 1h30 min.) + temperatura ambiente mais alta (noite de muito calor-sic) + raça (terceira descendência asiática) + predisposição individual e genética + síndrome de Gilbert ocasionalmente diagnosticada, todos somados, seriam as bases etiológicas ou um fator superaria outro? Importantes questionamentos se fazem pertinentes tais como: 1) poderíamos prescrever outras estatinas para o combate à sua dislipidemia e no caso específico a rosuvastatina ou por precaução, não? 2) estaria restringido para uma prática esportiva de maior intensidade? 3) como identificarmos uma causa de base genética?

As condutas clínicas assumidas, objetivando responder aos questionamentos acima foram:

Não prescrição inicial de estatinas e controlando sua dislipidemia com dieta e exercícios habituais, embora mãe e irmã dislipidêmicas façam uso de sinvastatina em doses usuais e boa tolerância e sem efeitos adversos.

Liberção para atividades físicas usuais conforme já relatado na sua evolução clínica e reorientação para a prática de exercícios de

maior intensidade, principalmente em temperaturas extremas, além dos cuidados de hidratação e nutricional.

Suspensão imediata da finasterida e orientação cuidadosa no uso de medicamentos, notadamente não orientados pelo seu médico acompanhante.

Carecemos de uma avaliação genética pela dificuldade de sua realização usual na prática clínica no mundo real, para um possível substrato de doença neuromuscular a ela relacionada, não existindo uma diretriz clínica definida⁽³¹⁾. Em publicação recente foram descritas permanência de sintomatologia de miotoxicidade, variando de mialgias a fraqueza muscular mais intensa, após a suspensão de estatinas em 52 pacientes, com CK permanecendo com média 1.000U/L por mais de três meses (até seis meses) após a suspensão da estatina sendo realizado eletromiografia e biópsia muscular. Em 47 pacientes com idade média 22-86 anos, a biópsia muscular foi normal (72% homens) e em cinco pacientes (100% homens), todos acima de 60 anos (60-82 anos), havia doença neuromuscular à biópsia: poliomiosite paraneoplástica, esclerose lateral amiotrófica, doença de Kennedy, deficiência muscular de fosforilase b kinase, miopatia necrótica de causa indefinida⁽³²⁾. Por

tanto, em função destes resultados, o perfil clínico e laboratorial do caso apresentado não se enquadra na realização obrigatória de uma biópsia muscular, a encarando somente como aspecto didático complementar e evidentemente com desconforto ao paciente.

Respeitar sua individualidade e uma mensagem de alerta para os atletas quanto ao uso de finasterida, como droga proibida em esportes competitivos.

Entendemos de importância a comunicação deste caso, para que opiniões e sugestões de uma abordagem clínica complementar se façam necessárias, devido às dúvidas ainda pendentes quanto à(s) causa(s) desta complicação aqui registrada pois e sem alusão ao autor: "a dúvida é mais própria ao sábio, enquanto a certeza absoluta é própria dos ignorantes".

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

REFERÊNCIAS

1. Bosch X, Poch E, Grau MJ. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2009;361:62-72.
2. Rosa NG, Silva G, Teixeira A, Rodrigues F, Araújo JÁ. Rhabdomyolise. *Acta Med Port*. 2005;18:271-282.
3. Van Camp SP, Bloor CM, Muller FO, Cantu RC, Olson HG. Nontraumatic sports death in high school and college athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27:641-7.
4. Melli G, Chaudhry V, Comblath DR. Rhabdomyolysis; na evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:377-85.
5. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med*. 2007;2:210-8(4 NEJ).
6. Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J*. 1941;1:427.
7. Zager RA, Gamelin LM. Pathogenetic mechanisms in experimental hemoglobinuric acute renal failure. *Am J Physiol*. 1989;256:F446-55 (16 NEJ).
8. Knochel JP. Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Annu Rev Med*. 1982;33:435-43 (15NEJ).
9. Ward MM. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med*. 1988;148:1553.
10. Better OS, Stein JH. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 1990;322:825-8.
11. Hamilton-Craig I. Statin-associated myopathy. *Med J Aust*. 2001;175:486-9.
12. Lee E, Ryan S, Birmingham B, Balikowski J, March R, Ambrose H, Moore R, Lee C, Chen Y, Sheneck D. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2005;78:330-41.
13. Miyauchi K, Takaya N, Hirose T, Ikeda F, Kawamori R *et al*. Rationale and design of the carotid plaque in human for all evaluations with aggressive rosuvastatin therapy (CHALLENGER trial) – evaluation by magnetic resonance imaging. *Circulation Journal* 2009;73:111-5.
14. Kurabayashi M, Yamazaki T. Superior benefit of aggressive lipid-lowering therapy for high risk patients using statins: the SUBARU study – more hypercholesterolemic patients achieve Japan atherosclerosis society LDL-C goals with rosuvastatin therapy than atorvastatin therapy. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2008;15:314-23.
15. Hua CX, Li YS, Liu H, Li N, Wu Y *et al*. Rapid response to lipids profile and leukocyte gene expression after rosuvastatin administration in Chinese healthy volunteers. *Chinese Medical Journal* 2008;121:1215-9.
16. Park SY, Lee MK, Lim SC. Comparative drug evaluation of atorvastatin versus rosuvastatin in dyslipidemia. *Biomolecules & therapeutics* 2008;16:54-60.
17. Chiang CE, Huang SS, Sung SH. Efficacy and safety of rosuvastatin in Taiwanese patients. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2008;71:113-8.
18. Zhu J, Tomlinson B, Young MR, Sim KH, Lee Y T, Sriratanasathavorn C. A randomized study comparing the efficacy and safety of rosuvastatin with atorvastatin for achieving lipid goals in clinical practice in Asian patients at high risk of cardiovascular disease (DISCOVERY-Asia study). *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23:3055-68.
19. Li Y, Jiang X, Lan K, Zhang R, Li X, Jiang Q. Pharmacokinetic Properties of Rosuvastatin After Single-Dose, Oral Administration in Chinese Volunteers: A Randomized, Open-Label, Three-Way Crossover Study. *Clinical Therapeutics*. 2007;29:2194-203.
20. Saito Y, Yamada N, Shirai K, Sasaki J, Ebihara Y, Yanase T, Fox JC. Effect of rosuvastatin 5-20mg on triglycerides and other lipid parameters in Japanese patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis*. 2007;194:505-11.
21. Deedwania PC, Gupta M, Stein M, Ycas J, Gold A. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in South-Asian patients at risk of coronary heart disease (from the IRIS trial). *American Journal of Cardiology*. 2007;99:1583-93.
22. Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, Daida H, Saito S, Yamaguchi T, Matsuzaki M. Rationale and design for a study using intravascular ultrasound to evaluate effects of rosuvastatin on coronary artery atheroma in Japanese subjects- COSMOS study (Coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects). *Circulation Journal*. 2007;71:271-5.
23. Mabuchi H, Nohara A, Higashikata T, Ueda K, Bujo H, Matsushima T, Ikeda Y, Nii M. Clinical efficacy and safety of rosuvastatin in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2004;11:152-8.
24. Strutt K, Caplan R, Hutchison H, Dane A, Blasseto J. More Western hypercholesterolemic patients achieve Japan Atherosclerosis Society LDL-C goals with rosuvastatin therapy than atorvastatin, pravastatin, or simvastatin therapy. *Circulation Journal* 2004;68:107-13.
25. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamaguchi M, Sugimoto T. Rosuvastatin increased serum osteocalcin levels independent of its serum cholesterol-lowering effect in patients with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. *Intern Med*. 2009;48(21):1869-73. Epub 2009 Nov 2.
26. Tomlinson B, Hu M, Lee WW, Lui SS, Chu TT, Poon Ew *et al*. ABCG2 Polymorphism Is Associated With the Low-Density Lipoprotein Cholesterol Response to Rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Feb 3. PMID: 20130569 (PubMed-as supplied by publisher).
27. Parolin MB, Coelho JCU, Castro GRA, Freitas ACT. Insuficiência Hepática Fulminante por Internação Induzida por Exercício. *Rev Bras Med Esporte - Vol. 15, número 3-Mai/Jun, 2009*
28. Radu P, Atsmon J. Gilbert's syndrome-clinical and pharmacological implications. *Isr Med Assoc J*, 2001;3:593-8.
29. Schmid R. Gilbert's syndrome: a legitimate genetic anomaly?(Editorial) *New Eng. J. Med*. 333:1217-1218, 1995.
30. Overstreet JW, Fuh VL, Gould J, Howards SS, Lieber MM *et al*: Chronic treatment with finasteride daily does not affect spermatogenesis or semen production in young men. *The Journal of Urology* 162:1295-1300
31. Hilton-Jones D. Myopathy associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord*. 18:97-98, 2008
32. Andoni Echaniz-Laguna, Michel Mohr, Christine Tranchant. Neuromuscular Symptoms and Elevated Creatine Kinase after Statin Withdrawal. *New Engl J Med*. 362:564-565, 2010.