

Insuficiência Renal Aguda e Rabdomiólise Induzida pelo Uso de Estatina. Relato de Caso*

Acute Renal Failure and Rhabdomyolysis Induced by Statin. Case Report

Maria Eduarda Menezes de Siqueira¹, Luis Claudio Francalacci², Camila Girardi Pereira¹

*Recebido do Hospital Santa Isabel e Instituto de Ensino e Pesquisa, Blumenau, SC

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A habilidade das estatinas em reduzir a morbimortalidade dos pacientes com dislipidemia está bem estabelecida. Os efeitos adversos são geralmente leves e temporários. As complicações mais importantes e indesejáveis são a elevação das enzimas hepáticas, miopatia e rabdomiólise, que se caracteriza por necrose muscular, mioglobínúria e insuficiência renal aguda. No geral, as estatinas estão relacionadas a um pequeno risco de miopatia que pode progredir para rabdomiólise fatal ou não fatal. A incidência está relacionada com a dose e o uso concomitante de agentes que compartilham a mesma via metabólica das estatinas. A insuficiência renal aguda é a mais temida complicação da rabdomiólise e a principal causa de óbito. O reconhecimento e tratamento precoce podem prevenir a progressão da rabdomiólise.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, 57 anos, sem história prévia de doença renal evoluiu com insuficiência renal aguda e rabdomiólise, induzida por alta dose de estatina (simvastatina 80 mg/dia).

CONCLUSÃO: Os clínicos devem estar alerta para as interações medicamentosas das estatinas a fim de minimizar o risco de miopatia. Ao prescrever estatinas o médico deve considerar as comorbidades e fatores de risco, incluindo uso de múltiplas medicações, e iniciar estatina com a menor dose possível em idosos. Se houver suspeita deste efeito adverso, o fármaco deve ser suspenso.

Descritores: Inibidores de hidroximetilglutaril-coA redutases, Insuficiência renal aguda, Rabdomiólise, Simvastatina.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: The ability of statins to reduce the risk of cardiovascular morbimortality in patients with dyslipidemia is well established. The adverse effects associated with statins are usually mild and transient. The most noteworthy adverse effects associated with statins are elevations in liver transaminasis, myopathy and rhabdomyolysis, which is characterized by massive muscle necrosis, myoglobinuria and acute renal failure. In general, statins are associated with a very small risk of myopathy (with may progress to fatal or nonfatal rhabdomyolysis). The incidence is dose related and is increased when statins are used in combination with agents that share common metabolic pathways. Acute renal failure is the most serious complication of rhabdomyolysis and the main cause of death. Early recognition and treatment may prevent the progression of rhabdomyolysis.

CASE REPORT: A 57 year-old-man, with no history of renal dysfunction presented with acute renal failure and rhabdomyolysis induced by high-dose statin (simvastatin 80 mg/day).

CONCLUSION: Clinicians should be alert for drug-drug interactions to minimize the risk of myopathy. The prescribing physician should consider the co-morbid risk factors, including polypharmacy, and initiate statin at a lower dose in the elderly. If rhabdomyolysis is suspected the statin therapy should be withdrawn.

Keywords: Acute renal failure, Hydroxymethylglutaryl-coA reductase inhibitors, Rhabdomyolysis, Simvastatin.

INTRODUÇÃO

As estatinas são fármacos utilizados no tratamento das dislipidemias, com eficácia comprovada na redução da mortalidade por doenças cardiovasculares, mostrando-se eficientes independentemente de sexo, idade ou nível de prevenção, seja primária ou secundária. Atuando como inibidoras da hidroximetilglutaril coenzima A redutase, são atualmente um dos fármacos hipolipemiantes mais usados, devido à sua tolerância, benefício e baixo custo¹.

Apresentam, ainda que esporadicamente, efeitos adversos bem descritos, como hepatotoxicidade e miopatia. Esta por sua vez, pode associar-se à rabdomiólise, evento em que há necrose muscular com liberação de constituintes musculares na circulação.

A gravidade dos casos varia de pequenas alterações enzi-

1. Residentes do 2º Ano de Clínica Médica do Hospital Santa Isabel
2. Médico Nefrologista do Hospital Santa Isabel

Apresentado em 03 de julho de 2008.

Aceito para publicação em 10 de outubro de 2008

Endereço para correspondência:

Dra. Maria Eduarda Menezes de Siqueira

Rua Frederico G. Busch, 127/702 – Jardim Blumenau

89010-360 Blumenau, SC.

Fone: (47) 91876600

E-mail: dadasiqueira@yahoo.com.br

máticas em pacientes assintomáticos, a quadros potencialmente deletérios, com acometimento da função renal, podendo culminar em insuficiência renal aguda².

O objetivo do presente estudo foi relatar um caso de insuficiência renal aguda secundária à rabdomiólise por uso de sinvastatina (80 mg), em paciente sem acometimento renal prévio.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, branco, 57 anos, aposentado, procedente de Blumenau (SC). Admitido no pronto-atendimento com queixa de astenia, vômitos incoercíveis, diminuição do volume urinário, com evolução de quatro dias. Portador de dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica com adequado controle. Aos 43 anos, apresentou quadro de acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), tratado de forma conservadora. Não apresentava sinais prévios de comprometimento de órgãos-alvo, avaliado por eletrocardiograma (ECG), creatinina (0,8 mg/dL) e exame do sedimento urinário. Em uso de propranolol (120 mg/dia), cardizem (180 mg/dia) e sinvastatina (80 mg/dia), usando 40 mg/dia nos últimos quatro anos e dobrou a dose por conta própria há 45 dias. Antecedente familiar de hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (pai). Negava etilismo ou tabagismo. Ao exame físico mostrava-se em estado geral regular, lúcido, desidratado, hipocorado. Edema nos membros inferiores. Ausculta cardiopulmonar com estertores crepitantes bibasais. Abdômen flácido, indolor, ausência de massas palpáveis. Frequência cardíaca de 60 bpm, pressão arterial de 150 x 95 mmHg, frequência respiratória de 34 ipm. Exames laboratoriais apresentavam hemoglobina: 11,1 g/dL, hematócrito: 34,1%, leucócitos: 9.690 mm³ (eosinófilos 3%, linfócitos 8%, monócitos 6%, bastões 4%, segmentados 79%, neutrófilos 83%), plaquetas: 190.000, creatinina: 19,22 mg/dL; uréia: 439 mg/dL, CPK 1291 U/l e aldolase 29 U/l, K: 7,9 mEq/L, Na: 138 mEq/L, ácido úrico: 9,25 mg/dL, bilirrubina total: 1,42 mg/dL, bilirrubina direta: 0,33 mg/dL, bilirrubina indireta: 1,09 mg/dL, fosfatase alcalina: 59 U/l, gama GT: 27 U/l, INR: 1, albumina: 2,2 g/dL, cálcio: 9,09 mg/dL, fósforo: 7,42 mg/dL, parcial de urina: proteínas 0,10 g/dL, hemoglobina +++, 20 leucócitos por campo, raras bactérias, mais de 100 hemácias por campo, urocultura negativa, sorologias para hepatite B e C, anti-HIV 1 e 2 não reagentes. Ultra-som de aparelho urinário: rins de dimensões normais, contornos lisos e discreto aumento da ecogenicidade cortical, bilateralmente. Pequeno cisto exofítico (13 mm) no pólo inferior do rim esquerdo. Dimensões do rim direito: 118 x 66 x 60 mm; cortical: 14 mm. Dimensões do rim esquerdo: 107 x 61 x 55 mm; cortical: 17 mm. Ausência de dilatação do sistema coletor. Próstata de dimensões preservadas.

Foi internado para investigação de insuficiência renal aguda por provável rabdomiólise induzida por estatina, que foi suspensa no segundo dia de internação. Realizada core biópsia guiada por ultra-som de rim nativo, que apresentou laudo de necrose tubular aguda, com presença de deposição de pigmento compatível com mioglobina (nefrotóxicidade por mioglobina).

dade por mioglobina).

Por duas semanas, durante a internação, foram realizadas cinco sessões de hemodiálise. O paciente apresentou melhora progressiva e significativa da função renal após a suspensão da estatina. Obteve alta no 14º dia de internação, assintomático, com creatinina 2,2 mg/dL e uréia 55 mg/dL. Um mês após a alta, em consulta ambulatorial de rotina, o paciente apresentou exames laboratoriais e a creatinina sérica era de 1 mg/dL, próximo ao nível basal.

DISCUSSÃO

As estatinas pertencem à classe de medicamentos redutores de LDL-c mais eficazes e toleráveis, sendo, portanto, as mais utilizadas. A incidência de efeitos adversos é baixa, porém alguns pacientes podem desenvolver toxicidade hepática e/ou muscular, em graus variados. O efeito tóxico mais grave observado com o uso destes fármacos é a rabdomiólise. O seu diagnóstico baseia-se no aumento das enzimas musculares, como a CPK, usualmente para mais de dez vezes o valor superior da normalidade³.

A rabdomiólise por estatina é um evento raro, e a incidência de casos fatais é de 0,15 óbito por um milhão de prescrições⁴. O FDA *Adverse Event Reporting System* avaliou 3.339 casos de rabdomiólise relacionada ao uso de estatina entre janeiro de 1990 e março de 2002. A sinvastatina foi o segundo fármaco com maior incidência desta complicação, 612 casos⁵. O risco de rabdomiólise aumenta com altas doses da medicação e uso concomitante de outros fármacos, como fibratos, macrolídeos, warfarin, ciclosporina, antifúngicos imidazólicos e digoxina. Tal interação medicamentosa é atribuída ao efeito dos fármacos no citocromo P450, responsável pela metabolização das estatinas. Os fármacos que inibem o citocromo P450, quando utilizados em associação com as estatinas, agem aumentando a sua concentração sérica⁶.

Em metanálise realizada por Alsheikh-Ali e col., relataram o efeito da magnitude da diminuição de lípidos e o risco de rabdomiólise em grandes *trials* com estatinas, e concluiu-se que o risco de rabdomiólise não está relacionado com a diminuição do LDL-c *per se*, e sim com o efeito dose-dependente da estatina usada⁷. O risco da lesão muscular também aumenta quando as estatinas são administradas a pacientes com predisposição à rabdomiólise ou miotoxicidade. As condições predisponentes incluem idade avançada, insuficiência renal, principalmente por diabetes mellitus, doença hepática, distúrbios hidroeletrólíticos graves, infecções, miopatias inflamatórias, trauma, cirurgias, hipóxia, distúrbios endócrinos, dentre outras.

O mecanismo de miopatia induzida por estatina ainda não foi bem esclarecido. Existem várias hipóteses na literatura sobre o exato mecanismo da miotoxicidade, como indução de apoptose celular, depleção de metabólitos intermediários da síntese de colesterol e alterações nos canais de condutância ao cloro dentro dos miócitos. A insuficiência renal é considerada a principal causa de óbito na rabdomiólise. A depleção de volume resulta em isquemia renal, obstrução tubular, devido aos cilindros pigmentados e ao ferro livre e

quelado. O tratamento é efetivo quando realizado precocemente, visando diminuir a lesão renal. Os princípios do tratamento são hidratação, indução de diurese osmótica e alcalinização da urina⁸. No presente caso, o paciente apresentou insuficiência renal aguda ao dobrar a dose da estatina em uso. A biópsia renal definiu a suspeita de necrose tubular aguda por rabdomiólise induzida por estatina. A evolução do caso foi favorável, com melhora da função renal após suspensão do fármaco.

Diante do exposto, concluiu-se que as estatinas são fármacos seguros e o benefício do seu uso supera os riscos. As complicações existem, mas são raras. Os pacientes devem ser alertados sobre os efeitos adversos. Torna-se importante a identificação de pacientes com fatores de risco que predisponham a miotoxicidade, antes de começar o tratamento com as estatinas. O tratamento deve ser iniciado sempre com a menor dose possível, é necessário cautela em relação às interações medicamentosas, especialmente em idosos que fazem uso de muitos medicamentos.

REFERÊNCIAS

01. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. *N Engl J Med*, 1995;333:1301-1307.
02. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*, 2006;114:2788-2797.
03. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med*, 2004;116:408-416.
04. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*, 2002;40:567-572.
05. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*, 2003;289:1681-1690.
06. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *Eur J Clin Pharmacol*, 2001;57:357-364.
07. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, et al. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol*, 2007;50:409-418.
08. Gama MP, Pellegrinello S, Alonso SS, et al. High doses statins administration causing rhabdomyolysis: case report. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2005;49:604-609.