



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**ANA RITA GOMES BATISTA**

***AVALIAÇÃO DE CASOS DE RABDOMIÓLISE -  
INTERESSE NA IDENTIFICAÇÃO PRECOCE***  
**ARTIGO CIENTÍFICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTERNA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROFª DOUTORA LÉLITA DA CONCEIÇÃO DOS SANTOS  
DRª ISABEL MARIA ALBUQUERQUE FONSECA**

**JANEIRO 2013**

AVALIAÇÃO DE CASOS DE  
RABDOMÍOLISE –  
INTERESSE NA IDENTIFICAÇÃO  
PRECOCE

---

ANA RITA GOMES BATISTA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal  
**Correio eletrónico:** ana\_r\_gomes3@hotmail.com

## **Índice**

Resumo-----	8
Abstract -----	13
Introdução -----	18
Material e Métodos -----	21
Resultados -----	24
Discussão -----	33
Conclusão -----	39
Agradecimentos-----	41
Bibliografia -----	42
Anexos -----	44

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 - Distribuição por idade -----	25
Tabela 2 - Incidência por faixa etária -----	25
Tabela 3 – Diagnóstico -----	26
Tabela 4 – Medicação -----	27
Tabela 5 - Variáveis analíticas -----	28
Tabela 6 - Dados de internamento -----	29
Tabela 7 - Preditores para cada um dos diagnósticos -----	31
Tabela 8 - Relação do número de dias de internamento com o diagnóstico do SU, o sexo e a idade -----	32

## **Índice de Gráficos**

Gráfico 1 – Distribuição por sexo (amostra) -----	25
Gráfico 2 – Doenças concomitantes (dos casos com aumento CK) -----	28

## **Índice Anexos**

Anexo 1- Relação dos diagnósticos finais dos doentes com valor da CK aumentado e a medicação -----	45
Anexo 2 - Relação dos diagnósticos finais dos doentes com valor da CK aumentado e as doenças concomitantes -----	46
Anexo 3 - Relação entre o aumento do valor de CK e as variáveis analíticas -----	47

## **Índice de abreviaturas**

ADO – Anti- Diabéticos Orais

AINES – Anti- Inflamatórios Não Esteróides

ATPase - Adenosina Trifosfatase

Ca<sup>2+</sup> - Cálcio

CK - Creatina quinase

DM – Diabetes Mellitus

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

EUA - Estados Unidos da América

FA – Fibrilhação Auricular

FstA – Fosfatase Alcalina

Gama GT – Gama Glutamil Transferase

HBP – Hipertrofia Benigna da Próstata

HTA – Hipertensão Arterial

HUC - Hospitais da Universidade de Coimbra

IRA - Insuficiência Renal Aguda

IRC – Insuficiência Renal Crónica

K<sup>+</sup> - Potássio

LDH – Lactato Desidrogenase

Na<sup>+</sup> - Sódio

OR – Odds Ratio

## **Avaliação de Casos de Rbdomiólise - Interesse na Identificação Precoce**

---

PCR – Proteína C Reactiva

TGO - Transaminase Glutâmica - Oxalacética

TGP – Transaminase Glutâmica – Pirúvica

SU – Serviço de Urgência



### **Resumo**

#### **Introdução**

A palavra rabdomiólise refere-se a uma síndrome clínica potencialmente grave que resulta da necrose muscular aguda, existindo várias causas traumáticas e não traumáticas.

A consequência mais grave da necrose muscular é a mioglobínúria, provocando uma insuficiência renal aguda (IRA).

Múltiplas etiologias têm sido descritas, sendo as mais comuns o trauma, o exercício físico intenso, a infecção, os fármacos e causas tóxicas.

A creatinina quinase (CK) está presente em grande quantidade nos miócitos e é 100% sensível como marcador de rabdomiólise. Contudo, o valor de CK que define rabdomiólise é controverso.

O diagnóstico e a terapêutica precoces são fundamentais para evitar a progressão para IRA oligúrica e a necessidade de terapêutica dialítica que se associa a morbidade e custos não desprezíveis.

#### **Objetivos**

Os objetivos deste trabalho consistiram em: identificar os casos dos doentes com aumento dos valores de CK, enquadrados ou não na definição de Rabdomiólise, que recorreram ao serviço de urgência (SU); identificar as principais causas nos doentes selecionados; analisar a incidência desta patologia nas diversas faixas etárias; relacionar a causa subjacente; identificar as variáveis que predizem o número de dias de internamento; verificar se existem diferenças estatisticamente significativas entre diferentes valores de CK e ponderar se a definição para o termo rabdomiólise não deveria ser revisto.

### **Metodologia**

Estudo retrospectivo, que teve como população alvo os doentes que deram entradas no SU dos HUC, durante um período de tempo ilustrativo do serviço de urgência, correspondendo aos dias 17 e 18 de Janeiro de 2010.

Neste estudo foi utilizado o valor de CK para identificar casos de miólise (superior a 145 U/L em doentes do sexo feminino e valor superior a 171 U/L em doentes do sexo masculino).

Os doentes foram classificados em categorias: Atividade muscular excessiva, Infeciosa, Alterações eletrolíticas e endócrinas, Hipoperfusão, Traumatológica, Tóxica, Alterações da Temperatura corporal e Outros.

Para verificar se existiam ou não diferenças de acordo com o valor de CK apresentado, agruparam-se os doentes em categorias: um grupo, que inclui os casos em que o valor é inferior à média do valor de CK, encontrado nesta amostra e outro grupo inclui os casos em que o valor é igual ou superior à média.

Para verificar se havia diferenças estatisticamente significativas de acordo com o número de medicamentos que cada doente utilizava, agruparam-se os doentes em 2 categorias distintas: um em que o número de medicamentos utilizado é inferior à média dos fármacos utilizados por cada doente e outro em que o número de medicamentos é igual ou superior à média.

### **Resultados**

Não houve diferenças na incidência por sexo, sendo que 57,4% dos doentes pertenciam ao sexo masculino.

A faixa etária com maior incidência é a faixa de  $\geq 65$  anos.

## **Avaliação de Casos de Rabdomiólise - Interesse na Identificação Precoce**

---

O grupo de diagnóstico mais prevalente neste estudo correspondeu ao grupo da “atividade muscular excessiva”, com 27,7% dos casos.

O tratamento mais frequente nestes doentes foram as Benzodiazepinas (31,9%).

A única medicação que estava associada significativamente com o diagnóstico final era o tratamento com Vasodilatadores, para 75% dos doentes tratados com esta medicação, o diagnóstico de urgência era a “Hipoperfusão”.

A Hipertensão Arterial (HTA) tinha uma associação estatisticamente significativa com a elevação de CK, em que, nos doentes com esta doença concomitante, 33,3% tinham como diagnóstico a “Atividade muscular excessiva” e “Hipoperfusão” e 25% “Alterações eletrolíticas e endócrinas”.

Observou-se igualmente associação estatisticamente significativa entre o Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e a elevação de CK.

As “Alterações eletrolíticas” eram preditas significativamente pela Idade, pela Hipertrofia Benigna da Próstata (HBP) e pelo EAM. Para as causas “Infecciosas”, os Leucócitos são o único fator que prevê significativamente este diagnóstico. No que respeita à “Hipoperfusão”, observa-se que os tratamentos com Vasodilatadores e a CK são fatores de risco para este diagnóstico.

As mulheres, em média, estiveram mais dias internadas. Os doentes com diagnóstico de “Atividade muscular excessiva” em média tiveram menos dias internados, enquanto as “Alterações eletrolíticas”, as causas “Infecciosas” e a “Hipoperfusão” aumentam significativamente os dias de internamento.

### **Discussão e Conclusão**

A rabdomiólise é uma síndrome com elevada incidência e muito frequentemente subvalorizada, por vezes apenas diagnosticada em fases avançadas, daí o interesse de valorizar valores de CK elevados.

Neste trabalho, a média de idades foi de 62,3 anos, semelhante a alguns estudos publicados. É de salientar, para a interpretação deste resultado, o atual contexto do envelhecimento populacional.

Os diagnósticos mais frequentes nos doentes com a CK elevada foram a “Atividade muscular excessiva”, as causas “Infecciosas”, as “Alterações eletrolíticas” e a “Hipoperfusão”, aumentando a incidência com a idade.

Os diagnósticos finais dos doentes com CK aumentado estavam significativamente associados com os tratamentos com Vasodilatadores, com as patologias HBP, HTA, EAM e Insuficiência Renal Crónica (IRC) e em termos de variáveis analíticas com a Creatinina (ng/mL), o Azoto Ureico (mg/dl), a Osmolalidade (Osm/Kg), a PCR (mg/dl) e os Leucócitos ( $10^9$ ).

A única medicação que estava associada significativamente com o diagnóstico final dos casos estudados era os Vasodilatadores, em que, para 75% dos doentes tratados com esta medicação, o diagnóstico de urgência foi de “Hipoperfusão”, possivelmente como resultado de efeito secundário deste fármaco.

O fármaco presente, num maior número de casos, foi em primeiro lugar as Benzodiazepinas (31,9%), seguido dos Modificadores da Angiotensina (25,5%). Isto pode ser por, em Portugal, a população ser mais idosa e, assim, estar sobremedicada com Benzodiazepinas. Em outros estudos seriam as estatinas as mais implicadas.

## **Avaliação de Casos de Rabdomiólise - Interesse na Identificação Precoce**

---

Os doentes com diagnóstico de “Atividade muscular excessiva”, em média, estiveram menos dias internados, enquanto as “Alterações eletrolíticas”, as causas “Infecciosas” e a “Hipoperfusão” aumentam significativamente os dias de internamento, possivelmente porque o tratamento destas situações é mais difícil.

Os casos com CK <415 foram mais frequentes nas mulheres. Não existe relação significativa do valor da CK com o diagnóstico. As dislipidémias e a cirrose foram mais frequentes no grupo com CK > 415.

A única variável que demonstrou ter correlação com o número de fármacos de toma habitual (> 4) foi a Gama GT (GGT). Por sua vez, também o número de fármacos (> 4) se relacionou com o tempo de internamento maior.

Este estudo veio a confirmar e a alertar para a necessidade de uma tomada de posição mais precoce no diagnóstico desta doença. Para este diagnóstico precoce é necessário ter em conta as diversas variáveis a serem analisadas, desde as comorbilidades à medicação habitual, os hábitos e os parâmetros analíticos. A precocidade diminui os custos e, mais importante que isso, não só prevenirá as complicações eventualmente fatais, mas também melhorará a qualidade de vida, nesta sociedade em que a esperança de vida está a aumentar.

### **Palavras-chave:**

Rabdomiólise; creatina quinase; hiperCKémia; comorbilidades; polimedicação; parâmetros analíticos

## **Abstract**

### **Background**

Rhabdomyolysis is a potential serious condition in which damaged skeletal muscle tissue breaks down rapidly, due to traumatic or non traumatic causes.

One of the consequences of this condition is the massive release of myoglobin to the bloodstream which will be filtered by the kidneys, due to its renal toxicity it can lead to acute kidney injury.

Rhabdomyolysis has many etiologies, being the most common: trauma, intensive workout, infection, adverse drug reactions and other toxic causes.

The most reliable test in the diagnosis of rhabdomyolysis is creatinine Kinase (CK) Blood level, an enzyme which is present in high quantity in muscle, but there is no defined threshold to define it.

The diagnosis and early treatment are fundamental to avoid the progression of acute renal failure and consequent need for dialysis, which is associated to a high morbidity and health costs.

### **Objectives**

The objectives of this study were: to identify cases of patients with increased CK values, included or not in the definition of Rhabdomyolysis, who sought the emergency department (ED); to identify the main causes in selected patients; to assess the incidence of this disease in various age groups; to identify the underlying cause; to know the variables that predict the number of days of hospitalization; to see if there are statistically significant differences between different values of CK and consider whether the definition for the term rhabdomyolysis should or should not be revised.

### **Methodology**

Retrospective study, whose target population were patients that entered to the ED of the Coimbra University Hospital, over a period of time, corresponding to 17 and 18 January 2010.

This study used the value of CK to identify cases of myolysis (above 145 U / L in female patients and 171 U / L in male patients).

Patients were then classified into categories: excessive muscle activity, infection, endocrine and electrolyte changes, hypoperfusion, trauma, toxic, body temperature changes and other.

To check whether there were differences according to the value of CK, patients were grouped into categories, a group that included the cases where the value found was less than the average value and another group with those patients who were equal or higher than the average.

To verify if there were statistically significant changes according to the number of drugs that each patient took, they were grouped into two distinct categories: one in which the number of drugs used for each patient was below the average and another in which the number of drugs was equal to or higher than the average.

### **Results**

There were no differences in the incidence by gender although 57.4% of patients were male.

The age group with the highest incidence of CK change was the one of  $\geq 65$  years.

The most prevalent diagnosis in this study corresponded to the group of "excessive muscular activity" with 27.7% of cases.

The most common prescribed drug found in the patients was Benzodiazepines (31.9%).

The only medication which had a statistical association with the final diagnosis was vasodilators, in which 75% of patients treated with this drug had the diagnosis of "Hypoperfusion".

Hypertension (HTN) had a statistically significant association with the elevation of CK, these patients had concomitantly the diagnosis of "excessive muscular activity" and "hypoperfusion" in 33.3% of the cases while 25% had the diagnosis of "endocrine and electrolyte changes".

There was also a statistically significant association between acute myocardial infarction (AMI) and the elevation of CK.

The "electrolyte changes" had a significantly correlation with age, Benign Prostatic Hypertrophy (BPH) and AMI. For the diagnosis of "Infection" the Leukocytes were the only factor that significantly correlates to it. Regarding the diagnosis of "Hypoperfusion", the risk factors observed were the treatment with Vasodilators and the value of CK.

Women, on average, stayed in hospital more days. Patients diagnosed with "excessive muscular activity" stayed fewer days in hospital, while the ones with "electrolyte changes," "Infection" and "Hypoperfusion" had a significantly increase in the hospitalization days.

### **Discussion and Conclusion**

Rhabdomyolysis is a syndrome with high incidence and too often is under valued, being often diagnosed in advanced stages, hence the interest in valuing elevated CK values.

In this study the average age was of 62.3 years, similar to some published studies. It is worth noting, for the interpretation of this result, the current context of aging population.



## **Avaliação de Casos de Rabdomiólise - Interesse na Identificação Precoce**

---

The most common diagnoses were "excessive muscular activity," "Infection", "Electrolyte Changes" and "Hypo perfusion," and the advance age is associated with increased incidence.

The final diagnoses of patients with increased CK had a significantly correlation with treatment with vasodilators, with HBP disorders, hypertension, AMI and Chronic Kidney Disease (CKD). As for analytical parameters it was correlated with the value of creatinine (ng /mL), urea nitrogen (mg / dl), osmolality (Osm / kg), CRP (mg / dl) and leukocytes ( $10^9$ ).

The only medication with a statistical association with the final diagnosis was vasodilators, in which 75% of patients treated had the diagnosis of "Hypoperfusion", possibly as a result of side effects of this drug.

The drug present in a larger number of cases was first Benzodiazepines (31.9%), followed by Angiotensin Modifiers (25.5%). This may occur because in the Portuguese population there is a high prevalence of elders which are overmedicated with benzodiazepines. In other studies, statins were the prevalent medication.

Patients diagnosed with "excessive muscular activity" were, on average, fewer days hospitalized, while patients with "electrolytic changes", "Infection" and "Hypoperfusion" were hospitalized more days, possibly because the treatment of these conditions is harder and takes more time.

The cases with CK values  $<415$  were more frequent in women. There is no significant correlation between the value of CK and the different categories. Dyslipidemias and cirrhosis were more common in the group with CK  $> 415$ .

The only variable which showed a correlation with the number of drugs the patient took ( $> 4$ ) was Gamma GT (GGT); and it was also associated with a higher hospitalization period.

## **Avaliação de Casos de Rabdomiólise - Interesse na Identificação Precoce**

---

This study showed the need to take an earlier approach in diagnosing this disease. To an early diagnosis is necessary to take in consideration a great number of variables to be analyzed, since comorbidities, usual medication and other analytical parameters. An early approach will lower costs and more importantly, not only prevent possible fatal complications but also improve the quality of life.

### **Keywords**

Rhabdomyolysis; creatine kinase; hyperCKémia; comorbidities, polymedication; analytical parameters

## **Introdução**

A palavra rabdomiólise refere-se a uma síndrome clínica, potencialmente grave, que resulta da necrose muscular aguda. Existem várias causas, quer traumáticas quer não traumáticas. A lesão muscular leva à libertação dos componentes da célula muscular (enzimas, mioglobina e eletrólitos) para a circulação sanguínea. [1]

Podem ser encontradas referências de rabdomiólise desde o Antigo Testamento, onde são relatados casos muito sugestivos de miólise entre a população hebraica, após o consumo de codornizes alimentadas com plantas de cicuta, situação que ocorre ainda hoje na bacia do Mediterrâneo. [2–4]

Existem também referências, na literatura científica alemã, de casos de esmagamentos seguidos de IRA, durante a primeira Guerra Mundial. No entanto, é atribuída a Bywaters & Beall a primeira descrição moderna de quatro casos de rabdomiólise, no ano de 1941, em vítimas de esmagamento durante o bombardeamento de Londres, ocorrido durante a segunda Guerra Mundial, e que viriam a falecer uma semana depois em insuficiência renal aguda.[2–4]

Estão descritos 2 mecanismos patogénicos da destruição muscular (miólise): o primeiro em que existe alteração da atividade da adenosina trifosfatase (ATPase) - $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$  no sarcolema e a consequente interrupção das trocas entre  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  que levam a uma concentração excessiva de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular com contração de miofibrilas, produção de radicais livres, libertação de proteases e fosfolipases com consequente morte celular. O segundo mecanismo ocorre após isquémia prolongada dos tecidos, durante a respetiva restauração e aumento do fluxo vascular (lesão por reperfusão), condicionado pelo aumento de oxigénio, havendo uma amplificação da lesão muscular através da libertação de citocinas e radicais livres pelos leucócitos ativados, criando-se uma reação inflamatória miolítica.[5] Este

fenômeno ocorre em grupos musculares localizados em compartimentos fasciais rígidos. A própria rabdomiólise pode precipitar uma síndrome compartimental aguda secundária. [6], [7]

A consequência mais grave da necrose muscular é a mioglobínúria, provocando IRA em 15 a 33% dos casos.[8]

Esta patologia pode atingir qualquer indivíduo, desde pessoas saudáveis, na sequência de traumatismos, compressão muscular (por imobilização prolongada e depressão do estado de consciência), atividade física excessiva, crises convulsivas, consumo de álcool e outras drogas ou medicamentos, alterações eletrolíticas e endócrinas, hipoperfusão muscular, alterações da temperatura corporal, miopatias, infecções, até indivíduos com patologias crônicas.[5]

São também mencionadas etiologias endócrinas, metabólicas e neuromusculares. Como causas emergentes são referidos os estados asmáticos, cetoacidose metabólica, hiperglicemia hiperosmolar não cetonémica e doenças tiroideias. [9]

Existe alguma controvérsia em toda a literatura sobre a definição exata de rabdomiólise, ou seja, os limites dos parâmetros para se considerar rabdomiólise não são consensuais, levando a uma preocupante subvalorização desta condição, o que pode, eventualmente, condicionar o aparecimento de complicações que possam passar despercebidas ao clínico.

A CK está presente em grande quantidade nos miócitos e é 100% sensível como marcador de rabdomiólise ou destruição muscular. Contudo, o valor de CK que define rabdomiólise é controverso. Gabow et al[3] propuseram a definição desta síndrome para valores de CK superiores a 5 vezes o valor máximo normal (1000 U/L), outros autores, porém, usam valores mais baixos. [10]

A definição de rbdomiólise pela Health Canada inclui dor músculo-esquelética ou fraqueza inexplicável sem história de lesão muscular mecânica ou exercício muscular intenso acompanhado por uma elevação da CK  $\geq 10.000$  U/L ou uma elevação da CK 10 vezes superior ao valor máximo normal acrescida de evidência da elevação da creatinina, temporalmente ligada à elevação da CK e/ou mioglobulinemia e/ou mioglobulinúria e/ou coloração escura da urina. [11]

Apesar destas definições, é importante salientar que, na prática clínica, é comum chamar rbdomiólise ou destruição muscular para valores de CK inferiores aos usados nas definições, isto alerta para o facto de esta entidade ser clinicamente preocupante.

Já existem publicações recentes, com referências ao termo de “hiperCkémia”, definindo-se como estados assintomáticos, para os quais existem elevações no soro do valor de CK sem, com isso, existirem evidentes distúrbios neuromusculares, afirmando que estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados.[12]

Clinicamente, em 50% dos casos, a miólise apresenta-se com um início agudo de dor muscular, fraqueza, mal-estar, febre baixa e urina escura; nos restantes 50% não há descrição de qualquer sintoma, quer porque não estão presentes quer por incapacidade de o doente os descrever. [13]

Nos EUA são descritos cerca de 26.000 casos anuais de rbdomiólise. [14] A IRA mioglobulinúrica ocorre em cerca de 30% dos casos de rbdomiólise. [15] Estima-se que 10%-15% das IRA são provocadas por rbdomiólise.[16] A taxa de mortalidade global dos doentes com rbdomiólise ronda os 5%, existindo uma maior incidência no sexo masculino, sobretudo no grupo associado ao trauma. [5]

Uma vez que o diagnóstico e a terapêutica precoces são fundamentais para evitar a progressão para IRA oligúrica e a necessidade de terapêutica dialítica que se associa a

morbilidade e custos não desprezíveis [15], tem interesse aprofundar o tema para conhecer as características dos doentes que, não apresentando critérios de rabdomiólise pelas definições mais conhecidas, têm clínica ou já repercussão de uma miólise, por forma à eventual prevenção e/ou diagnóstico precoce.

As poucas séries publicadas utilizam metodologias diferentes e por isso apresentam diferentes resultados entre si.[17–21]

Assim, é fundamental detetar precocemente alterações musculares e prevenir a evolução destas para situações com elevada morbilidade e mortalidade, considerando o termo rabdomiólise para situações em que existiam alterações do valor de CK superiores ao limite máximo dos valores normais (hiperCKémia).

Este estudo teve como objetivos principais: identificar os casos dos doentes com aumento dos valores de CK, enquadrados ou não na definição de rabdomiólise, que recorreram ao serviço de urgência (SU); identificar as principais causas nos doentes selecionados; analisar a incidência desta patologia nas diversas faixas etárias; relacionar a causa subjacente; identificar as variáveis que predizem o número de dias de internamento; verificar se existem diferenças estatisticamente significativas entre diferentes valores de CK e ponderar se a definição para o termo rabdomiólise não deveria ser revisto.

## **Material e Métodos**

### **Fonte da informação**

Estudo retrospectivo, que teve como população alvo os doentes que deram entrada no SU dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), durante um período de tempo

ilustrativo do movimento do serviço de urgência, correspondendo aos dias 17 e 18 de Janeiro de 2010, 2 dias de maior afluxo nesse ano.

Neste estudo foi utilizado, tal como o é por definição, o valor de CK para identificar casos de hiperCKémia/destruição muscular. No entanto, o valor usado foi, não o de 5 vezes superior ao limite máximo do valor de referência, mas sim valores mais baixos (superior a 145 U/L em doentes do sexo feminino e valor superior a 171 U/L em doentes do sexo masculino, correspondendo estes valores aos máximos de referência para o parâmetro da CK utilizado pelo laboratório de análises dos HUC), ou seja, todos os doentes incluídos neste estudo foram considerados por nós como casos de “Rabdomiólise”, na tentativa de identificar precocemente riscos para o desenvolvimento de lesão muscular.

Assim, do total dos doentes que deram entrada no SU-HUC, seleccionaram-se para amostra de estudo, os doentes com CK elevado, correspondendo a estados de “hiperCKémia”.

Foram recolhidas as informações registadas na base de dados do Alert® ER, constando das seguintes variáveis: número de processo, sexo, idade, sintoma principal de entrada nas urgências, número e tipo de medicação, co morbilidades, número de dias de internamento e valores dos seguintes componentes laboratoriais: CK, Lactato Desidrogenase (LDH), mioglobina, aldolase, troponina I, hematócrito, plaquetas, tempo de protrombina, azoto ureico, osmolaridade, transaminases, Gama Glutamil Transferase (GGT), Proteína C Reactiva (PCR) e número leucócitos no sangue.

Para a realização deste estudo obteve-se consentimento da comissão de ética.

### **Classificação**

De forma a ser possível a realização de um estudo estatístico, foi necessário agrupar os diagnósticos finais do episódio de vinda ao SU-HUC. Esta classificação teve como base a

patofisiologia da entidade definida como diagnóstico final e o levantamento das informações clínicas relevantes contidas na base de dados do Alert.

Desta forma, os doentes foram classificados em grupos de patologias: **Atividade muscular excessiva** (englobando patologias como exercício físico intenso, Fibrilhação Auricular (FA), status epilepticus, status asmaticus, dificuldade respiratória; distonia grave); **Infeciosa** (Bacteriana e/ou vírica); **Alterações eletrolíticas e endócrinas** (Hipo ou hipernatrémia, hipo ou hipercaliémia, cetoacidose, hipo ou hipertiroidismo); **Hipoperfusão** (Enfarte Agudo Miocárdio (EAM), Acidente Vascular Cerebral (AVC), Tromboembolismo Pulmonar (TEP), choque); **Traumatológica** (traumatismo mecânico, imobilização prolongada); **Tóxica** (drogas ilícitas, etanol, fármacos); **Alterações da Temperatura corporal** (Hipo ou hipertermia) e **Outros** (engloba causas neoplásicas, encefalopatia pós-anóxica...).[5]

Por sua vez, para verificar se existiam ou não diferenças, de acordo com o valor da CK apresentado, agruparam-se os doentes em categorias, utilizando para isso, como “cut-off”, o valor correspondente à média do valor de CK desta amostra estudada. Um grupo que inclui os casos em que o valor é inferior à média do valor de CK encontrado nesta amostra e outro grupo inclui os casos em que o valor é igual ou superior à média.

Sendo a medicação um grupo importante, (nomeadamente a polimedicação, que corresponde ao uso de vários medicamentos ao mesmo tempo)[22][23], analisou-se também esse grupo.

Para verificar se havia diferenças estatisticamente significativas de acordo com o número de medicamentos que cada doente utilizava, dividiram-se os doentes em 2 categorias distintas: um em que o número de medicamentos utilizado é inferior à média dos fármacos



utilizados por cada doente nesta amostra e outro em que o número de medicamentos é igual ou superior à média.

### **Análise estatística**

Os dados obtidos foram tratados através do Software SPSS versão 18.0. As variáveis numéricas foram resumidas através da média, mediana, mínimo, máximo e desvio padrão, as variáveis qualitativas são resumidas recorrendo às frequências absolutas e relativas. Na análise univariada, para comparar os doentes com os diferentes diagnósticos de miólise, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis para as variáveis quantitativas e o teste do Qui-Quadrado para as qualitativas. Contudo como não se verificavam as condições para a aplicação deste teste, recorreu-se à Simulação de Monte-Carlo com 10.000 réplicas para a determinação dos p-values. Os intervalos de confiança, para a incidência por faixa etária, foram determinados pelo método exato de Clopper-Pearson. Para análise multivariada dos fatores que influenciam cada um dos diagnósticos de rbdomiólise, utilizou-se a regressão logística multinominal (Método FORWARD STEPWISE) e, para a determinação das variáveis que predizem o número de dias de internamento, a Regressão Poisson foi a metodologia utilizada. Nas análises univariadas para p-values inferiores a 0.05 consideraram-se diferenças significativas e nas análises multivariadas esse valor foi de 0.10 uma vez que a dimensão da amostra era reduzida.

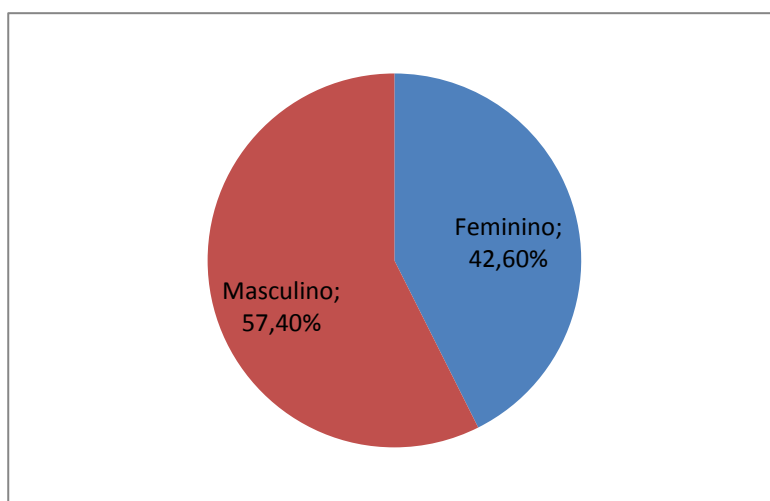
### **Resultados**

O total da amostra corresponde a 881 doentes, sendo que 392 deram entrada no dia 17/01/2010 e 489 no dia 18/01/2010. Destes foram seleccionados e analisados os 47 doentes com CK elevada, de acordo com a metodologia definida.

### • CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO

A caracterização geral dos dados demográficos dos 47 doentes, representando a percentagem do total de doentes com CK elevada, incluídos no estudo, encontra-se no Gráfico 1 e Tabela 1.

**Gráfico 1- Distribuição por sexo**



**Tabela 1- Distribuição por idade**

	N	%
Idade		
Média + Desvio Padrão	62,3 + 20,6	
Mediana (Amplitude)	66, 0 (17 - 97)	

Em termos demográficos, 57,4% dos doentes pertenciam ao sexo masculino e 42,4% ao sexo feminino (Gráfico 1), com uma média etária de  $62,3 \pm 20,6$  anos (Tabela 1).

Na tabela 2 estão apresentadas as incidências por faixa etária nesta amostra estudada.

**Tabela 2 – Incidência por faixa etária**

	N	%	IC 95%	
			LI	LS
≤ 25 anos	3	6,4%	1,3%	17,5%
25 a 65 anos	17	36,2%	22,7%	51,5%
≥ 65 anos	27	57,4%	42,2%	71,7%
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100,0%</b>		

IC: Intervalo de Confiança; LI: Limite Inferior; LS: Limite Superior

## Avaliação de Casos de Rabdomiólise - Interesse na Identificação Precoce

Observa-se que 6,4% dos doentes com alteração da CK tinham até 25 anos (IC95%: 1,3% - 17,5%), 36,2% possuíam idades compreendidas entre os 25 e os 65 anos (IC95%: 22,7% - 51,5%) e 57,4% tinham pelo menos 65 anos (IC95%: 42,2% - 71,7%). (Tabela 2)

Foram identificados os diagnósticos finais da urgência dos doentes com o valor de CK aumentado e agrupados, tendo em conta a metodologia, encontrando-se na Tabela 3.

**Tabela 3 – Diagnóstico**

	N	%
Atividade muscular excessiva	13	27,7%
Infeciosa	9	19,1%
Alterações eletrolíticas e endócrinas	7	14,9%
Hipoperfusão	7	14,9%
Tóxica	4	8,5%
Outros	3	6,4%
Traumatologia	3	6,4%
Alterações da temperatura corporal	1	2,1%
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100,0%</b>

Foram encontrados os seguintes grupos de diagnóstico: 27,7% dos casos “atividade muscular excessiva”, sucedida pelas causas “infeciosas” (19,1%) e pelas “alterações eletrolíticas e endócrinas” e “hipoperfusão” com 14,9% cada (Tabela 3).

A Tabela 4 caracteriza os grupos de fármacos utilizados neste grupo de doentes estudados.

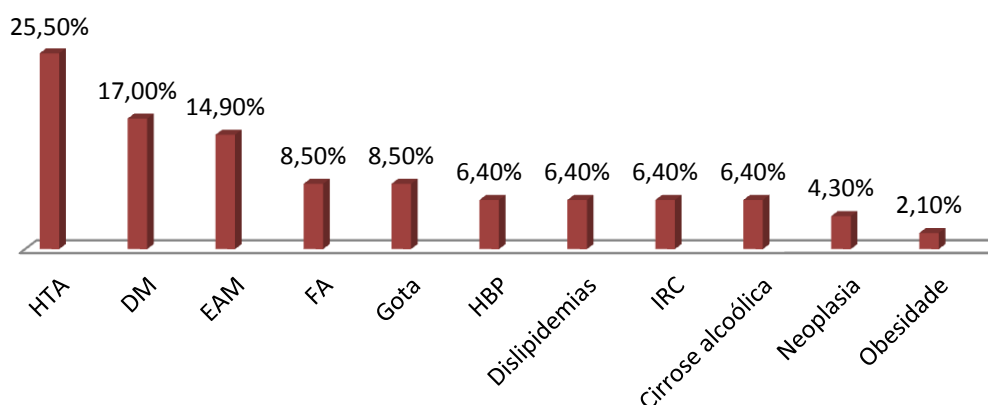
**Tabela 4 – Medicação**

	N	%
Benzodiazepinas	15	31,9%
Modificadores Angiotensina (ARA e IECAs)	12	25,5%
Diuréticos	10	21,3%
Antidepressivos	9	19,1%
Bloqueadores dos canais Cálcio	8	17,0%
Anticoagulantes	7	14,9%
Antipsicóticos	5	10,6%
Insulina	5	10,6%
Estatinas	5	10,6%
Inibidores da Bomba de Protões	4	8,5%
Vasodilatadores	4	8,5%
Alopurinol	4	8,5%
Beta Bloqueantes	3	6,4%
Antiepiléticos	3	6,4%
Dopaminomiméticos	3	6,4%
Antibióticos	2	4,3%
AINES	2	4,3%
ADO	2	4,3%
Inibidor da renina	1	2,1%
Antiarrítmico	1	2,1%

Os tratamentos mais frequentes nestes doentes eram as Benzodiazepinas (31,9%), os Modificadores Angiotensina (25,5%), os Diuréticos (21,3%) e os Antidepressivos (19,1%). Pelo contrário, os tratamentos menos frequentes eram os Inibidores da Renina e os Antiarrítmicos com 2,1% dos doentes a efetuarem essas medicações (Tabela 4).

Dos doentes com CK aumentada, as doenças concomitantes encontradas estão representadas no Gráfico 2.

**Gráfico 2 – Doenças Concomitantes**



Quanto às doenças concomitantes, 25,5% tinham HTA, 17% Diabetes *Mellitus*, 14,9% EAM. As doenças menos frequentes eram a Obesidade e Neoplasia com 2,1% e 4,3% respectivamente (Gráfico 2).

A Tabela 5 corresponde às variáveis analíticas da população estudada, tendo como base os resultados obtidos nas análises realizadas no SU.

**Tabela 5 – Variáveis analíticas**

	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
Glicose (mg/dl)	139,6	113,5	41,0	515,0	91,0
CK (UL)	415,2	248,0	154,0	5228,0	736,4
CKMB (ng/mL)	41,0	3,8	0,5	566,7	136,2
Creatinina (mg/dl)	1,3	0,9	0,5	5,4	1,0
LDH (UL)	391,8	249,0	105,0	5170,0	744,7
Mioglobina (ng/mL)	335,9	128,5	30,0	1208,0	421,9
Troponina I (ng/mL)	16,6	0,0	0,0	216,6	57,6
Plaquetas (10 <sup>9</sup> )	235,6	216,5	17,0	817,0	113,6
Tempo de Protrombina (segundos)	17,4	15,9	13,6	56,3	7,6
Azoto Ureico (mg/dl)	33,7	20,0	7,0	150,0	31,8
Osmolalidade (Osm/Kg)	284,4	279,5	265,0	371,0	19,1
TGO (UL)	65,3	30,0	16,0	477,0	103,3
TGP (UL)	40,8	27,0	7,0	272,0	45,6
Gama GT (UL)	107,0	24,5	8,0	2076,0	314,1
PCR (mg/dl)	4,1	1,1	0,0	32,8	6,8
FstA (UL)	114,3	75,0	42,0	1214,0	174,8
Albumina (ng/mL)	3,6	3,7	2,5	4,7	0,6
Leucócitos (10 <sup>9</sup> )	12,0	9,4	0,3	99,8	14,1
Hemoglobina (g/dl)	12,6	12,9	5,0	17,1	2,8

## **Avaliação de Casos de Rabdomiólise - Interesse na Identificação Precoce**

Relativamente às variáveis analíticas (Tabela 5), os valores médios da Glicose eram  $139,6 \pm 91$  mg/dl, para a CK e a CK-MB (ng/mL) esses valores eram  $415,2 \pm 736,4$  e  $41,0 \pm 136,2$  UL. A média da Creatinina era  $1,3 \pm 1,0$  mg/dl, a média da LDH era  $391,8 \pm 744,7$  UL, para a Mioglobina e Troponina I a média era  $335,9 \pm 421,9$  e  $16,6 \pm 57,6$  ng/mL. O Azoto Ureico médio era  $33,7 \pm 31,9$  mg/dl e a média de Osmolalidade era  $284,4 \pm 19,1$  (Osm/Kg). A média da TGO era  $65,3 \pm 103,3$  e a Gama GT média era  $108 \pm 314,1$  UL. Os valores médios de PCR eram  $4,1 \pm 6,8$  mg/dl e a média de Leucócitos era  $12 \pm 14,1 \times 10^9$ .

Na Tabela 6, estão representados o número de dias de internamento, sendo a média correspondente a 8,51 dias.

**Tabela 6 – Dados de internamento**

	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
Dias de internamento	8,51	0,00	0,00	110,00	18,39

- **CORRELAÇÃO ENTRE OS DIAGNÓSTICOS FINAIS DOS CASOS COM VALOR DE CK AUMENTADO E A MEDICAÇÃO**

A única medicação que estava associada significativamente ( $p \leq .05$ ) com o diagnóstico final era o tratamento com Vasodilatadores, para 75% dos doentes tratados com esta medicação, o diagnóstico de urgência era a “Hipoperfusão”. Enquanto nos doentes sem este tratamento, 27,9% tinham como diagnóstico a “Atividade muscular excessiva” e 20,9% a causa era “Infecciosa” (ANEXO 1).

- **CORRELAÇÃO ENTRE OS DIAGNÓSTICOS FINAIS DOS CASOS COM VALOR DE CK AUMENTADO E AS DOENÇAS CONCOMITANTES**

A HTA tinha uma associação estatisticamente significativa ( $p \leq .05$ ) com o aumento de CK: nos doentes com esta doença concomitante, 33,3% tinham como diagnóstico a “Atividade muscular excessiva” e “Hipoperfusão” e 25% “Alterações eletrolíticas e endócrinas”. Nos doentes sem HTA essas proporções eram de 25,7%, 8,6% e 8,6% respetivamente. Associação estatisticamente significativa ( $p \leq .01$ ) observou-se igualmente entre o EAM e o aumento de CK, sendo que 57,1% dos doentes com EAM tinham como diagnóstico as “Alterações eletrolíticas e endócrinas”, enquanto essa proporção era 5% nos doentes sem EAM, ocorrendo uma associação similar com a IRC, mas com as proporções de 100% e 6,8% (ANEXO 2).

- **CORRELAÇÃO ENTRE OS DIAGNÓSTICOS FINAIS DOS CASOS COM VALOR DE CK AUMENTADO E OS PARÂMETROS ANALÍTICOS**

Observou-se que existiam diferenças estatisticamente significativas ( $p \leq .01$ ) entre os diagnósticos no que se refere à Creatinina: os doentes com “Alterações eletrolíticas” eram os que tinham média superior ( $3,1 \pm 1,7$  mg/dl) e os com causa “Tóxica” possuíam a média mais baixa ( $0,7 \pm 0,1$  mg/dl). Observaram-se igualmente diferenças estatisticamente significativas ( $p \leq .05$ ) entre os diagnósticos no Azoto Ureico e na Osmolalidade: os doentes com “Alterações eletrolíticas e endócrinas” eram os que tinham médias superiores ( $75,8 \pm 51,9$  mg/dl e  $311,3 \pm 38,8$  Osm/kg, respetivamente) e os com causa “Tóxica” possuíam a média mais baixa ( $12,0 \pm 3,5$  mg/dl e  $274,0 \pm 7,4$  Osm/kg, respetivamente). Encontraram-se diferenças estatisticamente significativas entre a elevação de CK e a PCR ( $p \leq .05$ ) e os

## Avaliação de Casos de Rabdomiólise - Interesse na Identificação Precoce

Leucócitos: os doentes com causa “Infecciosa” eram os que tinham médias superiores ( $6,2 \pm 5,9$  mg/dl e  $23,7 \pm 29,0 \times 10^9$ , respetivamente) e os com causa “Tóxica” possuíam a média mais baixa ( $0,4 \pm 0,1$  mg/dl e  $5,3 \pm 2,2 \times 10^9$ , respetivamente). (ANEXO 3)

### • PREDITORES PARA CADA UM DOS DIAGNÓSTICOS

Nesta secção estão representadas, em termos multivariados, as variáveis que predizem cada um dos diagnósticos (“Atividade muscular excessiva”, “Alterações eletrolíticas e endócrina”, “Hipoperfusão” e “Infecciosa”) (Tabela 7).

**Tabela 7 – Preditores para cada um dos diagnósticos**

		OR	P	IC 95%		Nagelkerke R <sup>2</sup>
				LI	LS	
<b>Alterações eletrolíticas e endócrinas</b>	Idade	1,3	,054*	1,0	1,6	0,755
	HBP	493,4	,050**	1,0	241824,7	
	EAM	224,8	,035**	1,5	34489,0	
	Constante	0,0	,040			
<b>Infecciosa</b>	Leucócitos ( $10^9$ )	1,3	,020**	1,0	1,6	,350
	Constante	0,0	,001			
<b>Hipoperfusão</b>	Vasodilatadores	63,8	,009***	2,8	1439,9	,605
	CK (UL)	1,1	,098*	1,0	1,2	
	Constante	0,0	,004			

\*  $p < .10$ , \*\*  $p < .05$ , \*\*\*  $p < .01$

IC: Intervalo de Confiança

LI: Limite inferior

LS: Limite Superior

Os diagnósticos que têm como causas a “Atividade muscular excessiva” não eram preditos por qualquer variável. As “Alterações eletrolíticas e endócrinas” eram preditas significativamente pela Idade (OR=1,3;  $p \leq .10$ ), pela HBP (OR=493,4;  $p \leq .05$ ) e o EAM (OR=224,8;  $p \leq .05$ ), sendo estas variáveis fatores de risco para esta causa.



## Avaliação de Casos de Rbdomiólise - Interesse na Identificação Precoce

Isto significa que, para as “Alterações Eletrolíticas e Endócrinas”, existe risco 1,3 vezes superior com o aumento da idade, um risco 493,4 superior para quem tem HBP e um risco de 224,8 superior para quem teve EAM.

Quanto às causas infecciosas, os Leucócitos (OR=1,3;  $p \leq .05$ ) são o único fator que prediz significativamente este diagnóstico, em que, quanto maior o número de Leucócitos, maior a probabilidade da causa ser “Infecciosa”.

Por último, no que respeita à “Hipoperfusão”, observa-se que os tratamentos com Vasodilatadores (OR=63,4;  $p \leq .05$ ) e a CK (OR=1,1;  $p \leq .10$ ) são fatores de risco para este diagnóstico.

Na Tabela 8 estão apresentados os resultados da correlação existente ou não entre o número de dias de internamento com o diagnóstico no SU, sexo e idade.

**Tabela 8 – Relação do número de dias de internamento com o diagnóstico do SU, o sexo e a idade**

	B	P	IC 95%	
			LI	LS
Constante	1,00	,000	0,53	1,47
Feminino	0,50	,000**	0,30	0,71
Idade	0,00	,374	-0,01	0,00
Atividade muscular excessiva	-0,88	,003*	-1,47	-0,29
Alterações eletrolíticas e endócrinas	1,71	,000**	1,28	2,13
Infecciosa	1,87	,000**	1,51	2,24
Hipoperfusão	1,61	,000**	1,21	2,01

\*  $p < .01$ , \*\*  $p < .01$

IC: Intervalo de Confiança

LI: Limite inferior

LS: Limite Superior

Observando-se neste estudo que as mulheres (B=0,5;  $p \leq .001$ ), em média, estão mais dias internadas, os doentes com diagnóstico de “Atividade muscular excessiva” (B=-0,88;  $p \leq$

.01) em média, estão menos dias internados, enquanto as “Alterações eletrolíticas e endócrinas” ( $B=1,71; p \leq .001$ ), as causas “Infecciosas” ( $B=1,87; p \leq .001$ ) e a “Hipoperfusão” ( $B=1,61; p \leq .001$ ) aumentam significativamente os dias de internamento.

### **Discussão**

No período de dias correspondente a este estudo, foram selecionados 47 doentes com o parâmetro analítico da CK elevado (acima do valor normal de referência). Desta amostra, a média de idades foi de  $62,3 + 20,6$ . Semelhante a alguns estudos anteriormente publicados, nos quais a média de doentes com Rabdomiólise foi de 66,5 anos (J. Herráez García et al [24]). Em contrapartida, também existem estudos nos quais a média de idades é inferior, como no trabalho realizado por (Giorgia Melli et al [17]) em que a média de idades foi de 43 anos. Uma razão para esta variação depreende-se do facto da seleção e origem da amostra populacional variar: uns provêm de serviços de urgência, outros de serviços de internamento e outros ainda de consultas externas.

Também é de salientar, para a interpretação deste resultado, o atual contexto do envelhecimento populacional, sendo de referir que 71,7% da nossa amostra tinha mais de 65 anos.

Relativamente á incidência de valores de CK aumentado por sexo, 20 correspondem a mulheres (42,60%) e 27 a homens (57,40%) Por sua vez, em grande parte dos estudos há um predomínio do grupo de homens como pode ser demonstrado pelo estudo mencionado anteriormente, em que era constituído por 309 homens (69%) e 140 mulheres (31%), (J. Herráez García et al [24]), mas também por outro estudo realizado em 2005 (Giorgia Melli et al [17]), no qual a amostra era constituída por 324 homens e 151 mulheres.

O diagnóstico final mais encontrado nos doentes que apresentavam elevação do valor de CK correspondem a casos de “atividade muscular excessiva” (27,7%) e causa “infeciosa” (19,1%). Com menos incidência observaram-se os casos de “alterações da temperatura corporal” (2,1%). Por sua vez, no estudo realizado por J. Herráez García et al [24], as etiologias mais frequentes foram: traumática em primeiro, sépsis em segundo lugar e imobilidade em terceiro lugar, sendo que, como causa única com menor frequência, estava a Síndrome Maligna dos Neuroléptico. No estudo realizado por Giorgia Melli et al [17], a causa mais comum foram as miotoxinas, nomeadamente o álcool/drogas ilícitas e os fármacos. É importante salientar que, na presente amostra, os grupos foram construídos de forma a ser possível aplicar testes estatísticos e tiveram como base a fisiopatologia da doença diagnosticada, por isso, cada um destes grupos englobava um número de patologias diferentes, sendo que umas são muito mais frequentes que outras.

Também de notar a dificuldade de comparação entre amostras e estudos, pois cada trabalho teve a sua metodologia e a forma de seleccionar os grupos foi diferente, existindo patologias em que alguns estudos têm grupo próprio e noutros estudos a mesma patologia está englobada, noutro grupo, em conjunto com outras.

O fármaco presente num maior número de casos foi, em primeiro lugar, as Benzodiazepinas (31,9%) e, em segundo lugar os Modificadores da Angiotensina (25,5%). Isto é justificado pelo facto de, em Portugal, a população ser mais envelhecida, o que se refletiu na nossa amostra. Nesta faixa etária a sobremedicação é uma realidade e na nossa amostra as Benzodiazepinas eram os medicamentos mais usados. Contrapondo o resultado deste estudo, está o de Giorgia Melli et al [17], no qual, dentro do grupo em que a causa de rabdomiólise foi farmacológica, o fármaco que ocupou o primeiro lugar foram os antipsicóticos. Outros estudos afirmam que o principal fármaco relacionado com rabdomiólise

são as Estatinas, sendo esta patologia 12 vezes mais frequente quando combinadas com os fibratos.[25] No nosso caso, nenhum doente tomava fibratos e apenas 10% estavam medicados com Estatinas.

No grupo das co-morbilidades associada aos casos de CK aumentada, a principal doença concomitante encontrada corresponde aos doentes com HTA (25,5%), a segunda aos doentes com DM (17%) e em terceiro lugar aos casos com EAM (14,9%) associado. Uma associação estatisticamente significativa ( $p \leq .01$ ) observou-se igualmente entre o EAM e as alterações de CK, como seria de esperar, sendo que 57,1% dos doentes com EAM tinham como grupo as “Alterações eletrolíticas e endócrinas”. Isto é importante, pois a HTA tem uma prevalência alta em Portugal, cerca de 42,1%, de acordo com o estudo realizado por Mário Macedo et al [26].

A única medicação que estava associada significativamente ( $p \leq .05$ ) com o diagnóstico de urgência dos casos estudados era os Vasodilatadores, em que 75% dos doentes tratados com esta medicação, o diagnóstico de urgência foi de Hipoperfusão. Isto é de esperar, pois nos doentes tratados com vasodilatadores um dos potenciais efeitos secundários é a hipoperfusão.

Os casos que apresentaram relações estatisticamente significativas com os parâmetros analíticos foram os que surgiram no SU com “Alterações eletrolíticas e endócrinas” relativamente à Creatinina, com média superior ( $3,1 \pm 1,7$  mg/dl); ao Azoto Ureico e Osmolalidade, com médias superiores ( $75,8 \pm 51,9$  mg/dl e  $311,3 \pm 38,8$  Osm/kg, respetivamente). Encontraram-se também diferenças estatisticamente significativas entre a elevação de CK com a PCR e os Leucócitos: os doentes com causa “Infeciosa” eram os que tinham médias superiores ( $6,2 \pm 5,9$  mg/dl e  $23,7 \pm 29,0 \times 10^9$ , respetivamente). Todos estes valores são de esperar tendo em conta a fisiopatologia de cada entidade causal.

Na análise em termos multivariados, onde estudamos os fatores preditores para o diagnóstico é importante salientar que os intervalos de confiança para os *Odds Ratios* têm uma elevada amplitude devido à reduzida dimensão amostral.

Por sua vez, as mulheres ( $B=0,5$ ), em média, estão mais dias internadas: em contrapartida, os doentes com diagnóstico de “Atividade muscular excessiva” ( $B=-0,88$ ), em média, estão menos dias internados, enquanto as “Alterações eletrolíticas e endócrina” ( $B=1,71$ ), as causas “Infecciosas” ( $B=1,87$ ) e a “Hipoperfusão” ( $B=1,61$ ) aumentam significativamente os dias de internamento. Tendo em conta a prática clínica, será mais fácil e rápido de tratar uma causa por exercício excessivo, por exemplo, do que uma causa infecciosa, demorando esta última um número maior de dias para se estabelecer uma remissão da doença com consecutiva recuperação das restantes alterações.

Como descrito na metodologia, de forma a verificar se existiam diferenças significativas entre os valores de CK e tendo em conta que a média do valor de CK presente neste estudo foi de 415,2, definiram-se dois subgrupos: casos com  $CK < 415$  e o grupo de casos com  $CK > 415$ , sendo que casos com  $CK < 415$  é mais frequente em mulheres, acontecendo o contrário com os homens. Não existe relação significativa do valor da CK com o diagnóstico, quer seja no grupo com  $CK > 415$  quer seja no grupo inferior. Na correlação da polimedicação e o valor de CK não se encontrou qualquer relação com nenhum destes 2 grupos. Por sua vez, relativamente às comorbilidades: as dislipidémias e a cirrose são mais frequentes no grupo com  $CK > 415$ , todas as outras comorbilidades não tiveram relação com nenhum destes grupos.

O especial interesse do grupo dos medicamentos justifica-se porque a população estudada se encontra maioritariamente em idade avançada e, portanto, sujeita a mais medicação e aos seus efeitos secundários.

## **Avaliação de Casos de Rabdomiólise - Interesse na Identificação Precoce**

---

Tendo em conta a média do número de medicamentos habituais que cada doente administra, discute-se em qual dos grupos existe relação com as variáveis analíticas, sendo que a única que se demonstrou haver correlação foi com a GGT em que é mais alta nos casos com mais medicação ( $\geq 4$  fármaco de toma habitual). Por sua vez, relativamente aos dias de internamento, estes são maiores nos casos em que possuem medicação ( $\geq 4$  fármacos de toma habitual). Na polimedicação e sexo não houve correlação com nenhum destes 2 grupos. Por sua vez, nas comorbilidades é a HTA que está presente significativamente nos casos com fármacos  $\geq 4$ , na gota, DM e EAM também é no grupo com mais de 4 fármacos. De salientar, que mais de metade destes doentes estava medicada ou com benzodiazepinas ou antipsicóticos ou antidepressivos e que apenas 5 estavam a tomar estatinas.

Como já foi referido, toda a variação de resultados até agora publicados, deve-se às diferentes amostras utilizadas nos estudos, quer em qualidade quer em número; às metodologias aplicadas serem também diferentes, principalmente associado ao facto de uns estudos apenas focarem o caso na sua altura aguda e outros estudos seguirem os casos durante diversos anos. Associado ao facto de a população base do país onde se realizou o estudo ter diferentes incidências das co morbilidades associadas, influenciado de forma diferente o a amostra e, por sua vez, o resultado final.

Existem poucos estudos acerca da incidência e etiologia da rabdomiólise, sendo ainda mais raros estudos de casos na qual apesar de ainda não se ter estabelecido o diagnóstico de Rabdomiólise, devido ao facto de as alterações não estarem ainda dentro dos critérios compatíveis com a definição académica desta doença, são situações potencialmente graves e que clinicamente são considerados já casos de rabdomiólise, muitos deles já com complicações secundárias a esta situação. Na tentativa de evitar estas situações e prevenir desde cedo as complicações, quer de forma a diminuir a mortalidade e a morbilidade, quer

para diminuir os custos que se tornam cada vez maiores com a agravar da situação, foram selecionados, considerados e estudados os casos com valores acima do valor normal da CK como casos de rabdomiólise ou, melhor, de “hiperCKémia”. Não havendo contudo estudos deste tipo para que possa fazer uma comparação totalmente à mesma medida, foram utilizados por isso os estudos para o qual os casos de rabdomiólise já estavam definidos. Não deixa, no entanto, de ser interessante, pois é extremamente importante podermos comparar os resultados de casos com valores de CK acima do valor máximo considerado normal e valores de CK 5 vezes superiores ao valor máximo normal, valores para os quais é definida classicamente a doença rabdomiólise.

Este estudo tem várias limitações de que destaco o número de dias ser apenas 2. Isto deveu-se ao condicionamento provocado pelo tempo que é disponibilizado para elaboração de uma tese, uma vez que a sua execução se realizou durante um período de aulas, estágios e avaliações. A falta de organização dos dados clínicos e processos únicos levantou algumas dificuldades na consulta das informações, bem como o facto de este ser um estudo retrospectivo no qual se utilizou a informação recolhida de uma normal consulta no serviço de urgência, faltando por isso muitas vezes informações e enquadramento em contextos importantes. Além disso, não existe classificação codificada para rabdomiólise o que dificulta também a seleção da amostra.

Seria importante uma posterior realização de um estudo que contemplasse um número maior de dias e um seguimento mais exaustivo dos doentes, obtendo um melhor contexto clínico da situação.

### Conclusão

Em suma, este estudo ao ter analisado casos precoces de alterações da CK veio demonstrar que, mesmo no início, esta patologia tem uma associação com várias comorbilidades e medicamentos.

Os diagnósticos mais frequentes nos doentes com a CK elevada eram a “Atividade muscular excessiva”, as causas “Infecciosas”, as “Alterações eletrolíticas e endócrina” e a “Hipoperfusão”, maioritariamente eram doentes do sexo masculino, aumentando a incidência com a idade. Os diagnósticos finais dos doentes com CK aumentado estavam significativamente associados com os tratamentos com Vasodilatadores, com as patologias HBP, HTA, EAM e IRC e em termos de variáveis analíticas com a CK (UL), a Creatinina (ng/mL), o Azoto Ureico (mg/dl), a Osmolalidade (Osm/Kg), a PCR (mg/dl) e os Leucócitos ( $10^9$ ). Por último, os diagnósticos influenciam os dias de internamento, mas não foi possível apurar em que medida as alterações de CK só por si influenciaram esse tempo.

A rabdomiólise é uma síndrome com elevada incidência e muito frequentemente subvalorizada, chegando mesmo a ser diagnosticada apenas quando num estado avançado e já com inúmeras consequências e elevada morbidade e mortalidade. Este aspeto torna não só o seu tratamento mais demorado e dispendioso, mas também, muitas vezes proporcionando sequelas importantes. Neste contexto, este estudo veio alertar para a necessidade de uma tomada de posição mais precoce no diagnóstico desta entidade, talvez até despertar para a necessidade de revisão da definição. Nunca é demais salientar, a análise do doente como caso personalizado, tendo em conta todo o seu contexto clínico, incluindo as suas comorbilidades, história medicamentosa e hábitos, que nos alertem para possíveis casos de rabdomiólise e nos façam ter uma atitude precoce e preventiva.



## **Avaliação de Casos de Rabdomiólise - Interesse na Identificação Precoce**

---

Provavelmente a gravidade de rabdomiólise não deve ser avaliada pelo valor absoluto da CK mas sim de acordo com cada caso.

## **Agradecimentos**

- À Professora Doutora Lélita Santos, minha orientadora, Chefe de Serviço de Medicina Interna no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC) e Professora Auxiliar com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC), pela competência científica e acompanhamento do trabalho, pela disponibilidade, amizade e generosidade reveladas ao longo destes anos, assim como pelas críticas, correções, sugestões relevantes feitas durante a orientação.

- À Doutora Isabel Fonseca, minha co-orientadora, Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna e Diretora do Serviço de Urgências do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC), pela competência científica e orientação dada, bem como pela disponibilidade então demonstrada.

- Ao Ricardo Marinho pela atenção, apoio e paciência disponibilizado.

- À Dra. Bárbara Oliveiros pela simpatia, disponibilidade e ajuda prestada.

- Às minhas amigas Cristina Baptista, Tamára Silva, Sofia Néri, Mariana Calado e Catarina Rebimbas pelas horas que dispensaram para me dar apoio, força e ânimo.

- Quero agradecer à minha família pela paciência e compreensão sempre demonstrados e de uma forma muito particular, aos meus pais e aos meus avós, que de uma forma carinhosa e amiga, sempre me estimularam ao longo destes anos, tanto em importantes ensinamentos e esclarecimentos como num apoio verdadeiramente omnipresente.

## **Bibliografia**

- [1] L. G. Cervellin G, Comelli I, “Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 48, pp. 749–56, 2010.
- [2] L. N. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, “Rhabdomyolysis,” *J Am Soc Nephrol*, vol. 11, pp. 1553 – 1561, 2000.
- [3] K. S. Gabow PA, Kaehny WD, “The Spectrum of Rhabdomyolysis,” *Medicine*, vol. 61, pp. 141–152, 1982.
- [4] M. ML., “Rhabdomyolysis,” *Up to Date (800)*. 998 -6374 : (781)237-4788, 2000.
- [5] N. G. Rosa, G. I. L. Silva, A. Teixeira, F. Rodrigues, and J. A. Araújo, “Artigo revisão,” *Acta Med Port*, vol. 18, pp. 271–282, 2005.
- [6] M. G. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, “The syndrome of rhabdomyolysis: Pathophysiology and diagnosis,” *Eur J Intern Med*, vol. 18, pp. 90–100, 2007.
- [7] J. Knochel, “Mechanisms of rhabdomyolysis,” *Curr Opin Rheumatol*, vol. 5, pp. 725–31, 1993.
- [8] W. J. Sauret JM, Marinides G, “Rhabdomyolysis,” *Am Fam Physician*, vol. 65, pp. 907–12, 2002.
- [9] R. P. Luck and S. Verbin, “Rhabdomyolysis: a review of clinical presentation, etiology, diagnosis, and management.,” *Pediatric emergency care*, vol. 24, no. 4, pp. 262–8, Apr. 2008.
- [10] C.-T. Wu, J.-L. Huang, J.-J. Lin, and S.-H. Hsia, “Factors associated with nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure of children in Taiwan population.,” *Pediatric emergency care*, vol. 25, no. 10, pp. 657–60, Oct. 2009.
- [11] A. Holbrook, M. Wright, M. Sung, C. Ribic, and S. Baker, “Statin-associated rhabdomyolysis: is there a dose-response relationship?,” *The Canadian journal of cardiology*, vol. 27, no. 2, pp. 146–51.
- [12] K. A. Kierdaszuk B, “Elevated plasma creatine kinase activity - does it always indicate muscle disease?,” *Neurol Neurochir Pol*, vol. 46, pp. 257–62, 2012.
- [13] N. E. Camp, “Drug- and toxin-induced Rhabdomyolysis.,” *Journal of emergency nursing: JEN : official publication of the Emergency Department Nurses Association*, vol. 35, no. 5, pp. 481–2, Sep. 2009.

- [14] G. B. Graves EJ, “Deatailed diagnoses and procedures, National Hospital Discharge Survey,” *Vital health Stat 1997*, vol. 13, pp. 1–146, 1995.
- [15] P. C. Glyne P, Allen A, *Acute renal failure in pratice*. 2002, pp. 296–306.
- [16] G. J. Viswerswaran P, “Rhabdomyolysis,” *Crit Care Clin*, vol. 15, pp. 415–428, 1999.
- [17] G. Melli, V. Chaudhry, and D. R. Cornblath, “Rhabdomyolysis: An Evaluation of 475 Hospitalized Patients,” *Medicine*, vol. 84, no. 6, pp. 377–385, Nov. 2005.
- [18] A. L. Veenstra J, Smith WM, Krediet RT, “Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis,” *Neprhol Dial Transplant*, vol. 9, pp. 637–64, 1994.
- [19] V. M. Blanco JR, Zabalza M, Salcedo J, Echeverria L, García A, “Rhabdomyolysis of infectious and noninfectious causes,” *South Med J*, vol. 95, pp. 542–4, 2002.
- [20] M. J. Pascual JM, Górriz JL, Prosper M, Collado A, Belda A, “Acute rhabdomyolysis. A study of 44 cases.,” *Rev Clin Esp*, pp. 187:6–9, 1990.
- [21] C. X. Fernández-Solá J, Grau JM, Pedro-Botet JC, Casademont J, Estruch R, “Non traumatic rhabdomyolysis: a clinical and morphological analysis of 53 cases,” *Med Clin (Barc)*, vol. 90, pp. 199–202, 1988.
- [22] A. . Cameron, A.K; Richardson, “A guide to medication and aging,” *Generations Winter*, vol. 24, no. 4, pp. 8–20, 2001.
- [23] W. L. et Al, “Polypharmacy: na analysis of medication usage among elders in Public Housing,” *Clinical Excellence for Nurse Practitioners*, vol. 9, no. 2, pp. 103–108.
- [24] J. Herráez García, A. M. Torracchi Carrasco, A. C. Antolí-Royo, R. de la Fuente Blanco, and M. T. Santos Jiménez, “[Rhabdomyolysis. A descriptive study of 449 patients].,” *Medicina clínica*, vol. 139, no. 6, pp. 238–42, Sep. 2012.
- [25] K. A. Antons, C. D. Williams, S. K. Baker, and P. S. Phillips, “Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis.,” *The American journal of medicine*, vol. 119, no. 5, pp. 400–9, May 2006.
- [26] L. M. et al. M. Mário, “Estudo da Prevalência, Tratamento e Controlo da Hipertensão em Portugal de 2007,” *Revista Portuguesa Cardiologia*, vol. 26, pp. 21–29, 2007.

## **Anexos**

## Anexo 1 – Relação dos diagnósticos finais dos doentes com valor da CK aumentado e a medicação

		Diagnóstico final												p <sup>1</sup>
		Atividade muscular excessiva		Alterações eletrolíticas		Hipoperfusão		Infeciosa		Tóxica		Outros		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Antibióticos</b>	Não	13	28,9%	6	13,3%	7	15,6%	8	17,8%	4	8,9%	7	15,6%	,710
	Sim	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	1	50,0%	
<b>AINES</b>	Não	12	26,7%	6	13,3%	7	15,6%	8	17,8%	4	8,9%	8	17,8%	1,000
	Sim	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>ADO</b>	Não	13	28,9%	6	13,3%	7	15,6%	7	15,6%	4	8,9%	8	17,8%	,096*
	Sim	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Modificadores RA</b>	Não	10	28,6%	5	14,3%	4	11,4%	5	14,3%	4	11,4%	7	20,0%	,409
	Sim	3	25,0%	1	8,3%	3	25,0%	4	33,3%	0	0,0%	1	8,3%	
<b>Inibidor da renina</b>	Não	13	28,3%	6	13,0%	7	15,2%	8	17,4%	4	8,7%	8	17,4%	,732
	Sim	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Bloqueadores entrada Ca</b>	Não	11	28,2%	3	7,7%	6	15,4%	8	20,5%	4	10,3%	7	17,9%	,323
	Sim	2	25,0%	3	37,5%	1	12,5%	1	12,5%	0	0,0%	1	12,5%	
<b>Antiarrítmico</b>	Não	13	28,3%	6	13,0%	6	13,0%	9	19,6%	4	8,7%	8	17,4%	,361
	Sim	0	0,0%	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Beta Bloqueantes</b>	Não	12	27,3%	5	11,4%	7	15,9%	9	20,5%	4	9,1%	7	15,9%	,800
	Sim	1	33,3%	1	33,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	33,3%	
<b>Anticoagulantes</b>	Não	12	30,0%	3	7,5%	6	15,0%	8	20,0%	4	10,0%	7	17,5%	,195
	Sim	1	14,3%	3	42,9%	1	14,3%	1	14,3%	0	0,0%	1	14,3%	
<b>Benzodiazepina</b>	Não	7	21,9%	5	15,6%	5	15,6%	7	21,9%	2	6,3%	6	18,8%	,712
	Sim	6	40,0%	1	6,7%	2	13,3%	2	13,3%	2	13,3%	2	13,3%	
<b>Antipsicóticos</b>	Não	12	28,6%	6	14,3%	7	16,7%	7	16,7%	3	7,1%	7	16,7%	,630
	Sim	1	20,0%	0	0,0%	0	0,0%	2	40,0%	1	20,0%	1	20,0%	
<b>Antidepressivos</b>	Não	8	21,1%	5	13,2%	6	15,8%	8	21,1%	3	7,9%	8	21,1%	,352
	Sim	5	55,6%	1	11,1%	1	11,1%	1	11,1%	1	11,1%	0	0,0%	
<b>Insulina</b>	Não	13	31,0%	4	9,5%	6	14,3%	8	19,0%	4	9,5%	7	16,7%	,355
	Sim	0	0,0%	2	40,0%	1	20,0%	1	20,0%	0	0,0%	1	20,0%	
<b>Estatinas</b>	Não	12	28,6%	5	11,9%	6	14,3%	8	19,0%	4	9,5%	7	16,7%	1,000
	Sim	1	20,0%	1	20,0%	1	20,0%	1	20,0%	0	0,0%	1	20,0%	
<b>Diuréticos</b>	Não	12	32,4%	3	8,1%	5	13,5%	7	18,9%	3	8,1%	7	18,9%	,438
	Sim	1	10,0%	3	30,0%	2	20,0%	2	20,0%	1	10,0%	1	10,0%	
<b>Inibidores da Bomba de Protões</b>	Não	11	25,6%	5	11,6%	7	16,3%	8	18,6%	4	9,3%	8	18,6%	,737
	Sim	2	50,0%	1	25,0%	0	0,0%	1	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Antiepiléticos</b>	Não	12	27,3%	6	13,6%	7	15,9%	8	18,2%	4	9,1%	7	15,9%	1,000
	Sim	1	33,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	33,3%	0	0,0%	1	33,3%	
<b>Vasodilatadores</b>	Não	12	27,9%	6	14,0%	4	9,3%	9	20,9%	4	9,3%	8	18,6%	,020**
	Sim	1	25,0%	0	0,0%	3	75,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Alopurinol</b>	Não	13	30,2%	4	9,3%	6	14,0%	8	18,6%	4	9,3%	8	18,6%	,145
	Sim	0	0,0%	2	50,0%	1	25,0%	1	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Dopaminomiméticos</b>	Não	13	29,5%	5	11,4%	7	15,9%	7	15,9%	4	9,1%	8	18,2%	,201
	Sim	0	0,0%	1	33,3%	0	0,0%	2	66,7%	0	0,0%	0	0,0%	

## Anexo 2 – Relação dos diagnósticos finais dos doentes com valor da CK aumentado e as doenças concomitantes

		Diagnóstico final												p <sup>1</sup>
		Atividade muscular excessiva		Alterações eletrolíticas		Hipoperfusão		Infeciosa		Tóxica		Outros		
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>HBP</b>	Não	12	27,3%	4	9,1%	7	15,9%	9	20,5%	4	9,1%	8	18,2%	,082*
	Sim	1	33,3%	2	66,7%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>HTA</b>	Não	9	25,7%	3	8,6%	3	8,6%	8	22,9%	4	11,4%	8	22,9%	,050**
	Sim	4	33,3%	3	25,0%	4	33,3%	1	8,3%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>DM</b>	Não	12	30,8%	4	10,3%	6	15,4%	6	15,4%	4	10,3%	7	17,9%	,500
	Sim	1	12,5%	2	25,0%	1	12,5%	3	37,5%	0	0,0%	1	12,5%	
<b>Dislipidémias</b>	Não	12	27,3%	5	11,4%	6	13,6%	9	20,5%	4	9,1%	8	18,2%	,732
	Sim	1	33,3%	1	33,3%	1	33,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>EAM</b>	Não	12	30,0%	2	5,0%	6	15,0%	9	22,5%	4	10,0%	7	17,5%	,009***
	Sim	1	14,3%	4	57,1%	1	14,3%	0	0,0%	0	0,0%	1	14,3%	
<b>FA</b>	Não	11	25,6%	5	11,6%	6	14,0%	9	20,9%	4	9,3%	8	18,6%	,660
	Sim	2	50,0%	1	25,0%	1	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>IRC</b>	Não	13	29,5%	3	6,8%	7	15,9%	9	20,5%	4	9,1%	8	18,2%	,002***
	Sim	0	0,0%	3	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Obesidade</b>	Não	13	28,3%	5	10,9%	7	15,2%	9	19,6%	4	8,7%	8	17,4%	,214
	Sim	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Gota</b>	Não	13	30,2%	4	9,3%	6	14,0%	8	18,6%	4	9,3%	8	18,6%	,145
	Sim	0	0,0%	2	50,0%	1	25,0%	1	25,0%	0	0,0%	0	0,0%	
<b>Neoplasia</b>	Não	12	26,7%	6	13,3%	7	15,6%	9	20,0%	4	8,9%	7	15,6%	,889
	Sim	1	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	50,0%	
<b>Cirrose alcoólica</b>	Não	13	29,5%	6	13,6%	6	13,6%	9	20,5%	3	6,8%	7	15,9%	,355
	Sim	0	0,0%	0	0,0%	1	33,3%	0	0,0%	1	33,3%	1	33,3%	

\*  $p < .10$ , \*\*  $p < .05$ , \*\*\*  $p < .01$

<sup>1</sup> Teste do Qui-Quadrado

### Anexo 3 – Relação entre o aumento do valor de CK e as variáveis analíticas

	Diagnóstico final												p <sup>1</sup>
	Atividade muscular excessiva		Alterações eletrolíticas		Hipoperfusão		Infeciosa		Tóxica		Outros		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
<b>Glicose (mg/dl)</b>	119,3	21,5	133,2	54,5	201,7	141,8	171,4	141,7	99,8	3,3	104,5	44,5	,226
<b>Ck (UL)</b>	278,5	181,0	244,0	53,9	1130,0	1820,2	315,9	81,7	359,8	187,8	280,0	190,2	,056*
<b>CKMB (ng/mL)</b>	2,4	1,6	4,5	2,9	162,3	270,6	3,1	2,0	2,2		5,6	2,9	,108
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0,9	0,3	3,1	1,7	0,9	0,4	1,4	0,7	0,7	0,1	1,2	0,8	,007***
<b>LDH (UL)</b>	221,0	54,8	275,3	119,5	393,7	285,7	300,8	131,1	275,0	183,2	879,8	1738,2	,558
<b>Mioglobina (ng/mL)</b>	72,3	43,1	457,5	461,7	519,8	475,3	440,3	665,2			98,0		,189
<b>Troponinas (ng/mL)</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	57,8	106,0	0,5	0,7			0,0	0,0	,124
<b>Plaquetas (10<sup>9</sup>)</b>	254,9	68,1	189,2	36,3	214,6	56,8	269,7	211,9	158,0	124,7	243,4	78,2	,417
<b>Tempo de Protrombina (segundos)</b>	15,3	1,5	23,0	16,4	15,6	2,3	16,8	1,1	20,5	10,0	15,5	1,7	,474
<b>Azoto Ureico (mg/dl)</b>	26,4	20,9	75,8	51,9	22,0	13,9	36,9	31,8	12,0	3,5	31,4	24,1	,018**
<b>Osmolalidade (Osm/Kg)</b>	281,5	5,4	311,3	38,8	276,1	8,0	288,1	15,4	274,0	7,4	276,6	5,0	,024**
<b>TGO (UL)</b>	32,4	17,0	30,3	18,5	109,7	163,8	74,2	131,5	62,0	46,8	97,6	138,9	,330
<b>TGP (UL)</b>	30,5	18,4	21,7	17,6	44,3	29,2	50,6	84,0	40,5	16,4	58,0	54,6	,213
<b>Gama GT (UL)</b>	43,9	56,4	75,8	119,5	49,0	45,4	73,3	124,9	153,5	245,1	290,9	721,8	,707
<b>PCR (mg/dl)</b>	3,0	5,6	4,9	3,3	0,5	0,5	6,2	5,9	0,4	0,1	8,2	13,1	,034**
<b>FstA (UL)</b>	96,2	55,7	85,0	40,3	76,6	23,0	98,4	49,8	69,0	16,0	228,1	399,6	,864
<b>Albumina (ng/mL)</b>	3,9	0,6	3,6	0,6	3,7	0,6	3,4	0,7	3,9	0,6	3,4	0,7	,572
<b>Leucócitos (10<sup>9</sup>)</b>	8,4	2,0	7,9	1,7	12,0	4,5	23,7	29,0	5,3	2,2	10,4	5,3	,002***
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	13,2	2,9	11,1	1,1	13,8	2,9	11,6	3,7	12,9	1,7	12,7	2,6	,231