
**RELAÇÃO DE RABDOMIÓLISE E CREATINA FOSFOQUINASE EM
PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

**CASCADEL
2018**

BRUNOAUGUSTO DE SOUZA

**RELAÇÃO DE RABDOMIÓLISE E CREATINA FOSFOQUINASE EM
PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA**

Trabalho apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso, como exigência para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz.

Professora Orientadora: Dr.Claudinei M. da Silva

Professor Co-Orientador: Itamar Regazzo Porto

**CASCADEL
2018**

BRUNO AUGUSTO DE SOUZA

RELAÇÃO DE RABDOMIÓLISE E CREATINA FOSFOQUINASE EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA BARIÁTRICA

Trabalho apresentado no curso de Farmácia do Centro Universitário FAG, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, sob a orientação do Professor Claudinei Mesquita da Silva.

BANCA EXAMINADORA

Claudinei Mesquita da Silva

Doutor em Ciências da Saúde

Leyde Daiane de Peder

Doutora em Biociências e Fisiopatologia

Ana Claudia Cabral S. Reis

Doutoranda em Química Orgânica

Cascavel, 19 de Novembro de 2018

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho especialmente a minha mãe,
meu irmão pelo incentivo, força e paciência em
prol da construção desse sonho, que sempre estiveram comigo
durante essa caminhada e nunca me deixaram desistir!
Obrigado, eu amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por não me deixar desistir, principalmente nos momentos difíceis, a minha família que sofreu comigo, em especial minha mãe que foi essencial durante esses cinco anos e sempre me apoiou e compreendeu.

Agradeço de maneira especial a professor e meu orientador Claudinei Mesquita da Silva, pela paciência e dedicação durante todo o processo de lapidação do TCC.

E por fim, agradeço a todos que os professores e colegas, em especial Andreia Bossoni, Elen Juchem, Thayna Oliveira e Poliana Potrich, vocês são demais, cada momento de alegria as lágrimas e por viver juntos esse sonho, e todos que de alguma maneira contribuíram para a caminhada até aqui.

Obrigado a todos!

SUMÁRIO

REVISÃO DE LITERATURA	7
REFERÊNCIAS	22
ARTIGO CIENTÍFICO.....	29
INSTRUÇÕES AOS AUTORES DA REVISTA HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO (HUPE).....	41

REVISÃO DE LITERATURA

Obesidade Mórbida

Atualmente, existe uma epidemia global de obesidade em todas as faixas etárias e nos países em desenvolvimento. Em 1995, havia cerca de 200 milhões de adultos obesos em todo mundo. A partir de 2000, o número de adultos obesos aumentou para mais de 300 milhões. Nos países em desenvolvimento, estima-se que mais de 115 milhões de pessoas sofrem de problemas relacionados à obesidade. (OMS, 2003).

Uma vez estabelecido o estado de obesidade, os processos fisiológicos ainda não completamente compreendidos mantêm o novo peso e em um determinado nível. Não raro, a obesidade pode ser uma manifestação de outras condições médicas, como hipotireoidismo, síndrome de Cushing e certos distúrbios hipotalâmicos que deve ser excluído, tanto quando possível por motivos clínicos e ocasionalmente, por investigação laboratorial antes de proceder ao manejo dos pacientes. (AMOA, 2003).

Obesidade mórbida é basicamente definida através de índice de massa corporal (IMC). Valores iguais ou superiores a 40 kg/m² são classificadas como obesidade mórbida (CHOBAN et al., 2002).

A obesidade é apontada como uma doença crônica, caracterizada pelo aumento do peso corporal, devido ao acúmulo excessivo de tecido adiposo, classificada como uma epidemia e afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo mundo. (ANDERL et al., 2007).

Sabe-se que o número de pessoas com excesso de peso é igual ao número de pessoas desnutridas em todo o planeta. A relação entre obesidade mórbida e mortalidade precoce é bem reconhecida. As principais consequências adversas à saúde da obesidade estão associadas ao diabetes tipo 2, hipertensão, doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular, distúrbios musculoesqueléticos, como osteoartrite, dislipidemia e certos tipos de câncer. Além disso, uma revisão sistemática recente constatou que para cada 5 pontos de aumento no índice de massa corporal (IMC) acima de 25, um aumento de 30% na mortalidade geral está associado. Outras sequelas

importantes para a saúde incluem dispneia obstrutiva do sono, infertilidade, complicações obstétricas e morbidade psiquiátrica (WHITLOCK et al. 2009).

É definida como uma condição de acúmulo anormal ou excessivo de gordura no tecido adiposo, na medida em que a saúde é prejudicada. A quantidade de excesso de gordura em termos absolutos e sua distribuição no corpo ao redor da cintura e tronco, obesidade abdominal, central ou androide ou periféricamente ao redor do corpo, tem implicações importantes a saúde. (ALI et al., 2006). Apresenta-se como risco eminente a vida, tendo que ser tratada rapidamente, melhor procedimento adotado é a intervenção cirúrgica, sendo o único método em longo prazo com resultados significantes no tratamento, melhorando consideravelmente a qualidade bem como o tempo de vida do obeso, solucionando problemas de ordem física e psicossocial que a condição pelo qual o indivíduo se encontra acarretada. (COSTA et al., 2009).

A obesidade é uma das principais preocupações de saúde. As abordagens tradicionais de tratamento para perda de peso, como dieta, exercícios e medicamentos, geralmente não atingem mais do que uma redução de 5-15% no peso corporal (YANOVSKI, 2002).

As maiorias dos obesos que perdem peso retornam ou excedem seu peso basal quando acompanhados em cinco anos. Procedimentos cirúrgicos bariátricos que restringem o tamanho do estômago ou levam à absorção alterada de nutrientes estão sendo cada vez mais realizados para tratar a obesidade extrema. Esses procedimentos geralmente resultam em perda de peso significativa e sustentada e podem ter um efeito dramático nas condições de comorbidades associadas à obesidade (BUCHWALD et al., 2004).

Estudos indicaram que a obesidade é responsável por mais de 2.8 milhões de mortes no mundo, devido aumento da prevalência de comorbidades relacionadas, incluindo diabetes tipo II, hiperlipidemia, hipertensão, doença cardíaca, acidente vascular cerebral, problemas degenerativos, várias formas de câncer e depressão (ADAMS et al., 2006).

A obesidade é uma condição que interfere diretamente no perfil bioquímico e metabólico dos indivíduos (TOXIQUI et al. 2010).

Cirurgia Bariátrica

Embora as intervenções específicas para a perda de peso sejam pouco relatadas em toda a literatura na segunda metade do século XX, elas permaneceram na obscuridade até a década de 1990. De fato foi somente quando a epidemia de obesidade finalmente reconheceu que a comunidade médica começou a considerar as abordagens cirúrgicas para enfrentá-las (DIETZ, 2015).

A cirurgia bariátrica (CB) é um método de tratamento da obesidade mais eficaz para obesidade grave, produz perda de peso drástica e duradoura que vem recebendo destaque nos últimos anos, consequentemente a demanda por cirurgia bariátrica aumentou dramaticamente. (GUH et al., 2009).

Os tratamentos cirúrgicos têm como objetivo primário promover a redução do volume total de ingestão do paciente e promover uma redução seletiva ou total da absorção do conteúdo do consumo, ou ambos. Considera-se que a cirurgia é bem sucedida se houver uma redução extra de peso de pelo menos 50%, além de manter essa perda de peso (BUCHWALD et al., 2006).

A principal intenção dos procedimentos bariátricos é induzir a perda de peso limitando a ingestão e promovendo mudanças comportamentais no balanço energético global que resultam em reduções significativas e sustentadas do peso. Supõem que os homens experimentarão uma perda de peso maior que as mulheres e que existe uma relação direta entre a atividade física e a perda de peso nos intervalos de acompanhamento. A hipótese de que pacientes diabéticos perdem menos peso e que um comprimento maior do membro desviado na cirurgia de bypass gástrico está associado a uma maior manutenção da perda de peso (BROLIN et al., 2002).

A estratificação de risco é uma ferramenta útil para colocar as medidas de segurança no contexto. Atualmente, não há um esquema baseado em evidências para a estratificação de risco na cirurgia bariátrica. Adquirir a ampla base de evidências para apoiar o desenvolvimento de tal ferramenta de estratificação de risco é um dos objetivos do. Alegações administrativas e dadas de séries de casos sugerem que pacientes mais velhos e homens têm maior risco de morte perioperatória do que pacientes mais jovens e mulheres,

respectivamente. No entanto, pouco se sabe sobre outros fatores do pacientes ou processuais relacionados aos desfechos (FLUM et al., 2004).

Buchwald (2006) descreve que tradicionalmente as operações bariátricas foram divididas em três grupos: 1) restritivas, isto é, procedimentos que produzem perda de peso apenas limitando a ingestão (banda gástrica); 2) má absorção, isto é, operações que induzem perda de peso totalmente por interferência com digestão e absorção (by-pass intestinal); 3) misturados, isto é, procedimentos que limitam a ingestão e produzem má absorção (by-pass gástrico comutação duodenal).

As doenças graves que tem ampla expressão no que se refere à obesidade respondem favoravelmente à cirurgia bariátrica, muitas vezes com remissão total ou permanente. Mais surpreendente é a redução da prevalência de câncer em pacientes submetidos a este procedimento (CHRISTOU et al., 2004).

Creatina fosfoquinase (CPK)

A utilidade clínica da creatina fosfoquinase (CPK), está bem documentada. É mais útil como auxiliar de laboratório para o diagnóstico de infarto agudo do miocárdio. Níveis elevados de CPK estão associados, mas, não limitados a, infarto agudo do miocárdio. Níveis aumentados de CPK foram observados em várias condições clínicas, como à distrofia muscular progressiva, trauma muscular e cirurgias. (COODLEY, 1970).

Uma elevação de CPK total no soro geralmente sugere doença muscular ou esquelética. No entanto, pode indicar morbidade do sistema nervoso central. A CPK total começa a subir de quatro a seis horas após a injúria, atinge o pico em dezoito a trinta horas e permanece elevada por aproximadamente sessenta a setenta e duas horas (ROE et al., 1972).

Segundo Nirenberg (1977), descreve que o coração, musculatura esquelética bem como o cérebro são fontes ricas de creatina fosfoquinase. Outros tecidos contêm parte dessa enzima, mas as concentrações são apenas uma fração da encontrada no coração e na musculatura esquelética. Normalmente a quantidade de CPK no soro é pequena. Uma diminuição da atividade de CPK do normal é em geral diagnosticamente insignificante.

Contudo, um aumento pode ser altamente significativo, quando a CPK total é elevada, a sua origem no tecido é frequentemente desconhecida. A determinação da fonte do nível anormal de enzimas é crucial para o diagnóstico e tratamento desses pacientes.

A injúria muscular pode ser seguida por várias complicações, como a rabdomiólise. Existem alguns possíveis fatores de risco para induzir a rabdomiólise nesse cenário e vários mecanismos foram introduzidos como causas de aumento de CPK, o nível sérico de CPK correlaciona-se significativamente com a gravidade da apresentação clínica. (LANE, 2003).

Para Arne (2009), na forma de distrofia de cinturas musculares, apesar de alguns terem níveis normais ou ligeiramente elevados de CPK, o nível subirá consistentemente após injúria e ou trauma. É postulado que a permeabilidade anormal das membranas das células musculares pós trauma ou acumulação extracelular de CPK, produz um aumento transitório de enzimas quando a circulação é restaurada.

Embora vários valores de CPK tenham sido postulados para definir rabdomiólise, a magnitude da elevação é bastante arbitrária e não a valor de corte que diagnostique conclusivamente a rabdomiólise. Uma atividade sérica de CPK maior que cinco vezes o valor normal da ausência de doenças cardíacas ou cerebrais foi aceito por muitos autores como um critério para o diagnóstico de rabdomiólise (ANTON et al., 2006).

No entanto, Pasternak e colaboradores (2002), descrevem que a consultoria clínica sobre estatinas definiu rabdomiólise induzida por estatinas. Como sintomas musculares com elevação acentuada de CPK tipicamente e substancialmente maior que dez vezes o limite superior do normal, com elevação da creatina consistente com nefropatias por pigmentação e geralmente com urina marrom com mioglobínúria.

Valores normais totais de CPK: 10 a 120 microgramas por litro (mcg/l), as faixas de valores normais podem variar ligeiramente entre diferentes laboratórios. (ANTON et al., 2006).

Rabdomiólise

Rabdomiólise é literalmente a dissolução do músculo estriado esquelético caracterizam-se pelo vazamento do conteúdo das células musculares, esses conteúdos incluem enzimas como creatina fosfoquinase (CPK), lactato desidrogenase, aldolase, mioglobina do pigmento heme, eletrólitos como potássio e fosfato. (LAYNE et al., 2004).

Embora a etiologia de um caso específico de rabdomiólise seja frequentemente conhecida, os caminhos exatos pelos quais os vários insultos que podem causar essa síndrome levam à lesão muscular e à necrose são menos claros. Muito mais claro é o quadro dos eventos finais comuns compartilhados pelas diversas etiologias da rabdomiólise. Independentemente do insulto inicial, as etapas finais que levam à rabdomiólise envolvem lesão direta do miócito ou falha no suprimento de energia dentro das células (AL-ISMAILI et al., 2011).

Durante a fisiologia muscular normal em repouso, os canais iônicos (incluindo as bombas Na^+ / K^+ e $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$) localizados na membrana plasmática (sarcolema) mantêm baixas concentrações intracelulares de Na^+ e Ca^{2+} e altas concentrações de K^+ na fibra muscular. A despolarização muscular resulta em um influxo de Ca^{2+} das reservas armazenadas no retículo sarcoplasmático para o citoplasma (sarcoplasma), fazendo com que as células musculares se contraiam através da reticulação actina-miosina. Todos esses processos dependem da disponibilidade de energia suficiente na forma de adenosina trifosfato (ATP). Portanto, qualquer insulto que danifique os canais iônicos por lesão miocítica direta ou reduza a disponibilidade de ATP para energia, causará uma ruptura no equilíbrio adequado das concentrações de eletrólitos intracelulares (VANHOLDER et al., 2000).

Além disso, a elevação de Ca^{2+} ativa proteases e fosfolipases dependentes de Ca^{2+} , promovendo a lise da membrana celular e danos adicionais aos canais iônicos. O resultado final dessas alterações no meio das células musculares é uma cascata miolítica auto-sustentada e inflamatória que provoca necrose das fibras musculares e libera o conteúdo do músculo no espaço extracelular e na corrente sanguínea (HUERTA et al., 2005).

O desenvolvimento da rabdomiólise pode estar associado a variedades de doenças, lesões, medicamentos e toxinas, variam de gravidade, desde a elevação assintomática dos níveis de CPK no sangue, até os casos graves com risco de vida, associa-se a altos índices de CPK, mioglobínúria e insuficiência renal aguda. (RAPOSO et al., 2005).

A visão etiológica da rabdomiólise é extensa, em muitos casos, múltiplos insultos musculares são geralmente necessários para produzir rabdomiólise a menos que haja miopatia subjacente. As causas mais comuns de rabdomiólise em adultos são drogas ilícitas, abuso de álcool, medicamentos, doenças musculares, trauma, síndrome neuroléptica, convulsões e procedimentos cirúrgicos. (MELLI et al., 2005).

Durante a rabdomiólise, há uma redução multifatorial no fluxo sanguíneo renal; o músculo lesionado torna-se um terceiro espaço aprisionando grandes quantidades de líquido, causando hipoperfusão sistêmica, que por sua vez leva à ativação adrenérgica e ao sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Por outro lado, a mioglobina, ao atuar sobre o ácido araquidônico, libera substâncias como a F2-isoprostanos, a endotelina-1 e o tromboxano-A2, que promovem a vasoconstrição; finalmente, há uma diminuição generalizada do óxido nítrico, vasodilatador natural (BAGLEY, 2007).

São muitas as condições e doenças que podem ocasionar à rabdomiólise, e o número de causas está sempre sendo expandida com relatos recentes. Esta longa lista é dividida em oito categorias básicas: lesão muscular direta, drogas e toxinas, desordens genéticas causando diminuição na produção de energia, infecções, atividade muscular excessiva, isquemia, distúrbios eletrolíticos, endócrinos e metabólicos e doenças imunológicas. O denominador comum para todas as etiologias é a destruição da estrutura e ou alterações do metabolismo das células musculares esqueléticas que levam à lise e morte celular, resultando em liberação dos constituintes intracelulares para circulação. (ARAUJO, 2005).

Os primeiros aspectos clínicos da rabdomiólise surgiram na literatura médica alemã em meados de 1881 onde se descreveu detalhadamente a síndrome, após a II Guerra Mundial, caracterizada pela tríade dor, fraqueza muscular e urina castanha. (BETTER, 1997).

Embora as causas da rabdomiólise sejam tão diversas, a patogênese parece seguir uma via final comum, levando em à destruição do miócito e a liberação de componentes musculares na circulação. No miócito normal, o sarcolema é uma membrana fina que envolve fibras musculares estriadas, contém numerosas bombas que regulam os gradientes eletroquímicos celulares. (VISWERSWARAN et al., 1999).

Segundo (ZAGER, 1996), o interior da célula é mais carregado negativamente do que o exterior porque cargas positivas através da membrana. O gradiente puxa o sódio para o interior da célula em troca de cálcio por um canal separado de troca iônica. Além disso, níveis baixos de cálcio intracelular também são mantidos por um trocador de cálcio ativo (Ca^{2+} + ATPase) que promove a entrada de cálcio no retículo sarcoplasmático e na mitocôndria.

O Acúmulo de cálcio de sódio no citoplasma leva a um aumento na concentração de cálcio intracelular, que é normalmente muito baixa em relação à concentração extracelular. Esse excesso de cálcio aumenta as atividades de enzimas proteolíticas intracelulares que degradam a célula muscular. À medida que o miócito degenera, grandes quantidades de potássio, aldolase, fosfato, mioglobina, CPK lactato desidrogenase e aspartato transaminase vazam para a circulação. (HUERTA et al., 2005).

A rabdomiólise pode ser classificada em 10 grupos: 1) traumática; 2) relacionadas com atividades musculares excessivas; 3) oscilações na temperatura corporal; 4) obstrução ou hipoperfusão dos vasos musculares; 5) tóxicas; 6) farmacológicas; 7) variações eletrolíticas e endócrinas; 8) infecciosas; 9) inflamações musculares e 10) miopatias metabólicas. (KNOCHEL, 1993).

A exposição prolongada a temperaturas, em geral quando a temperatura corporal excede os 40,5 °C pode levar ao desenvolvimento não só de rabdomiólise, mas também de hipotensão associada, acidose láctica, hipoglicemia, coagulação intravascular disseminada e falência de múltiplos órgãos. 43 Curiosamente, a insolação é raramente observada em mulheres, talvez por causa da proteção efeito que os níveis aumentados de estrogênio nas mulheres têm nos músculos. Por esse motivo, mulheres que apresentam rabdomiólise aparentemente devido ao choque térmico devem ser investigadas

quanto à doença muscular subjacente ou outros fatores exógenos (WARREN et al., 2002).

A taxa de mortalidade global dos doentes com rabdomiólise ronda os 5%, com uma maior incidência no sexo masculino, sobre tudo no grupo associado ao trauma. (VANHOLDER, 2000).

Como uma síndrome comum assintomática a rabdomiólise é uma condição grave com risco de vida. Conduzindo a lise das células através da necrose da fibra muscular aguda e consequentemente a transferência desses subprodutos é a mioglobina, com apontamento de causar insuficiência renal em cerca de 50% que desenvolveram a rabdomiólise. (REESE, et al., 2012).

Rabdomiólise tem sido associada a infecções virais agudas, entre as quais os vírus das gripes A e B, Epstein-Barr, herpes simplex, adenovírus, citomegalovírus e HIV. Pacientes afetados apresentam sintomas típicos de infecção viral com aproximadamente 14 dias antes do início de mialgias intensas e pigmentúrias, níveis séricos de CPK podem elevar-se até valores superiores a 100.000UI/L. (ARAUJO, 2005).

Com a perda da integridade celular, ocorre a libertação do conteúdo dos miócitos para a circulação. A elevação da creatina fosfoquinase e o aparecimento de mioglobina no plasma e urina provocam a destruição muscular. (BETTER, 1990).

Em condições fisiológicas, a concentração plasmáticas de mioglobina é muito baixa 0 a 0.003 mg/dl. Se mais de 100g de músculo esquelético estiver danificado, os níveis circulantes de mioglobina excedem a capacidade de ligação às proteínas do plasma e podem precipitar no filtrado glomerular. O excesso de mioglobina pode causar obstrução tubular renal aguda. (VANHOLDER, 2000).

A lesão renal aguda associada à mioglobinúria é a complicação mais grave da rabdomiólise tanto traumática quanto não traumática, e pode ser fatal. A lesão renal aguda como complicação da rabdomiólise é bastante comum, representando cerca de 7 a 10% de todos os casos de lesão renal aguda nos Estados Unidos. (BAGLEY et al., 2007).

A apresentação clínica é extremamente variável; devido à grande variedade de causas desta condição, pode variar de subclínica a grave,

dependendo da extensão e gravidade do dano muscular. A urina cor de chá é uma manifestação clássica da rabdomiólise. (HUERTA et al. 2005).

O prognóstico da rabdomiólise é fortemente dependente da etiologia subjacente e das comorbidades associadas. Apesar da falta de estudos prospectivos bem organizados, as evidências disponíveis de relatos de casos e pequenos estudos retrospectivos sugerem que a rabdomiólise, quando tratada precocemente e de forma agressiva, tem um excelente prognóstico. Além disso, a recuperação da função renal é surpreendente. (KHAN, 2009).

Os nervos sensoriais e motores são mais sensíveis às alterações isquêmicas causadas pelos danos causados por pressão, seguidos pelos músculos, ossos e pele. Os sinais e sintomas locais são inespecíficos e incluem dor muscular, sensibilidade, inchaço, hematomas e fraqueza. As queixas de dormência e dores musculares estão quase sempre presentes, mas o controle agressivo da dor pode mascarar esses sintomas e atrasar o diagnóstico (TORRES et al., 2003).

Rabdomiólise em tratamentos operatórios

Qualquer paciente suspeito de desenvolver rabdomiólise deve ser internado em uma unidade de cuidados intensivos para monitoramento e tratamento intensos. Embora a rabdomiólise geralmente se apresente na sala de recuperação imediatamente após a cirurgia, a apresentação tardia (ou talvez mais precisamente, o diagnóstico tardio) não é incomum. Um caso de rabdomiólise foi diagnosticado no quinto dia de pós-operatório após um procedimento de bypass gástrico. O paciente foi submetido a uma operação laparoscópica de oito horas e 30 minutos. No pós-operatório imediato, a medicação para dor peridural provavelmente mascara as queixas musculares ou nervosas. Após a interrupção da analgesia peridural, o paciente inicialmente se queixou de fraqueza nos membros superiores, com subsequente comprometimento dos membros inferiores e dificuldade de movimento na cama, apenas no quinto dia ocorreu dor intensa nos glúteos e membros inferiores (ABRAO et al., 2006).

Ocorrências de rabdomiólise oriundas de procedimentos operatórios têm sido consideradas uma complicação pouco comum e diagnosticada, uma vez

que apenas sessenta casos relatados na literatura mundial. (DELFINO et., 2004).

Apesar dos aspectos fisiopatológicos da ocorrência de rabdomiólise em operação bariátrica não sejam diretamente bem definidos, no centro cirúrgico em operações em geral apresentam condições favoráveis à ocorrência desta. (KHURANA et al., 2004).

Para Stroh e colaboradores até o momento, nenhum estudo considerou se a escolha da anestesia ou medicamentos intra-operatórios influencia o desenvolvimento de rabdomiólise. A uma intrigante sugestão de que o popular agente anestésico propofol possa ser um fator de risco. Com doses muito grandes, o propofol pode se acumular no tecido adiposo e interferir no metabolismo e na produção de energia. A possibilidade de o propofol também influenciar o metabolismo muscular, tornando as células musculares mais vulneráveis à pressão e à lesão isquêmica, não foi investigada. As drogas estatinas também têm sido sugeridas como um fator de risco, uma vez que essas drogas têm sido associadas à miopatia.

Um estudo não encontrou diferença na incidência de concentrações máximas de resíduos de mioglobina entre pacientes cirúrgicos bariátricos usando agentes estatinas redutores de colesterol e aqueles que não o fizeram, mas a questão não foi completamente resolvida (BOSTANJIAN et al., 2003).

Relatos de síndrome de compartimento em membros inferiores após cirurgia de obesidade, onde se descrê um caso de uma paciente feminina de 38 anos e IMC de 49,6 kg/m². No pós-operatório imediato a paciente evoluiu com dor distal em membros inferiores diagnosticada de síndrome de compartimento. Apesar do diagnóstico clínico e a investigação laboratorial de rabdomiólise, que considerando os fatos possivelmente ocorreu. (GORECKI et al., 2002).

Bostanjan e colaboradores (2003) relataram um caso de rabdomiólise em um paciente submetido à cirurgia por via aberta, onde apresentou no pós-operatório precoce, extensa úlcera de decúbito em região glútea e dosagem de CPK 29.000 UI/L.

Fora descrito detalhadamente um caso de rabdomiólise após cirurgia bariátrica, paciente masculino de 44 anos, hipertenso, diabéticos, apnéia do sono, submetido à operação via laparoscopia. Cuidados pós-operatórios

incluíram mudança frequente de posição e monitorização da diurese. Paciente apresentou dor muscular na região dos quadris, já no primeiro dia de pós-operatório. Exames laboratoriais evidenciaram elevação de CPK, ureia, creatinina e proteína C reativa, ocorrendo evolução para insuficiência renal aguda. Confirmou-se em necropsia após o óbito, rabdomiólise em músculos glúteos, peitoral maior e diafragma. (STROH et al., 2005).

Primeiro estudo prospectivo no Brasil da frequência de rabdomiólise em noventa e oito pacientes submetidos à cirurgia bariátrica de janeiro de 2004 a junho de 2005, tendo sido empregada a técnica por via aberta, analisou-se gênero, idade, IMC, duração da operação e níveis de CPK antes da operação e no primeiro dia pós-operatório. Rabdomiólise foi definida com elevação de cinco vezes ou maior ao nível superior do valor de referência, sendo CPK >1.160 UI/L em homens e CPK >1.075 UI/L em mulheres. Rabdomiólise ocorreu em 37 pacientes (37,8%), sendo 54,3% (19) dos homens e 28,6% (18) das mulheres, diagnóstico feito apenas pela determinação de CPK, os pacientes não apresentaram sinais ou sintomas clínicos de rabdomiólise. (CARVALHO et al., 2006).

Mioglobina

Segundo Marks, (1971), mioglobina é uma proteína heme, baixo peso molecular, sem proteína de ligação plasmática específica e que é filtrada livremente pelo glomérulo, torna-se detectável na urina com concentração plasmática superior a 300 ng/ml, mas, só produz alterações na coloração da urina com concentrações urinárias de 100 mg/dl.

A mioglobina liga-se normalmente às globulinas do plasma e tem depuração renal rápida que mantém um nível plasmático baixo até certa concentração no soro (0 a 0.003 mg/dl). Após a ocorrência de lesão muscular, os níveis circulantes de mioglobina excedem a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, atingem os glomérulos e são eventualmente excretados na urina. (GABOW et al., 1982).

A acidez é uma condição obrigatória para a deposição e toxicidade tubular pela mioglobina. Um indivíduo hipoperfundido é um paciente acidótico que logicamente produz urina ácida como uma medida de economia para se

livrar de cargas elevadas de íons de hidrogênio. Uma vez que a mioglobina atinge os túbulos renais, sua concentração intraluminal está aumentando; isso, somado a um pH urinário ácido, leva a uma interação entre as proteínas mioglobina e Tamm Horsfall e a produção de cilindros intraluminais que obstruem o fluxo urinário (CHATZIZISIS et al., 2008).

Para Allison e colaboradores (2003), a mioglobinúria visível (urina colorida a base de chá ou cola). Antes de uma urina se tornar descolorida pela mioglobina, os nível de mioglobina na urina deve exceder 100 mg/dl, embora a mioglobina sérica e a mioglobinúria elevadas sejam parâmetros confiáveis para a rabdomiólise, sua sensibilidade especificamente são afetadas por muitos fatores.

Alteração química observada na rabdomiólise é a mioglobinúria. A mioglobina é eliminada da circulação pelos rins e, em circunstâncias normais, um nível baixo de mioglobina no plasma é mantido. A mioglobina se torna detectável pela primeira vez na urina em concentrações séricas tão baixas quanto 250mg / ml. Uma pigmentúria visível (classicamente “chá” ou urina marrom) está presente, embora a rabdomiólise possa ocorrer com urina cor-de-rosa. A rabdomiólise deve ser considerada na presença de urina marrom, particularmente na ausência de hemoglobinemia e hematúria (MEIJER et al., 2003).

A mioglobina sérica geralmente aumenta antes do aumento da CPK e diminui mais rapidamente que a diminuição da concentração CPK em umas seis horas. Além disso, a mioglobinúria pode não ser visível ou pode se resolver precocemente no curso da rabdomiólise. Esses fatos tornam esse parâmetro menos sensível e portanto, não devem ser considerados para descartar o diagnóstico. (MALIK, 1998).

Insuficiência renal aguda

A insuficiência renal aguda (IRA) se desenvolve em 33% dos pacientes e é a complicação mais séria nos dias seguintes a apresentação inicial. Fatores conhecidos por contribuir para IRA induzida por rabdomiólise incluem hipovolemia, acidose ou acidúria, obstrução tubular e efeitos nefrotóxicos de mioglobina. (GABOW, 1982).

A IRA ocorre como resultado da diminuição do volume plasmático circulante que potencializa a hipoperfusão renal (via vaso constrição renal) e, a presença de urina ácida, a mioglobina e o ácido úrico precipitam e formam cilindros obstrutivos. Em pH urinário abaixo de 5,6. A mioglobina dissocia-se em hematina (ferrihemato) e globina, Ferrihematotem um efeito nefrotóxico direto que potencializa a necrose tubular em forma de IRA, incluindo a CPK sérica, creatinina, potássio e cálcio, bem como nível de mioglobina na urina. (VANHOLDER et al., 2000).

Segundo Gabow (1982), a rabdomiólise é a causa importante de IRA, representando até 10 a 15% dos casos em algumas séries. Na IRA mioglobínica a elevação da creatinina plasmática é descrita tradicionalmente como sendo mais rápida e de maior magnitude, quando comparada com outros tipos de IRA.

A explicação mais provável para esta diferença reside na existência de uma maior proporção de indivíduos do sexo masculino e com maior massa muscular, nos doentes com IRA por rabdomiólise. A liberação da creatinina muscular, não justifica este achado. Em um trabalho publicado em 1988, determinou um conjunto de fatores preditivos de IRA no contexto de rabdomiólise; o grau de elevação da creatinina, potássio e fosfato séricos; o grau de diminuição do nível de albumina; a presença de desidratação, na apresentação, e sépsis como causam subjacentes. (WARD, 1988).

Para Zager (1996), o baixo peso molecular da mioglobina permite a sua filtração através da membrana basal glomerular. Posteriormente e na presença de desidratação, vasoconstrição renal e pH urinário ácido vão ocorrer precipitação e formação de cilindros tubulares obstrutivos. A mioglobina vai contribuir para a lesão isquêmica renal através de diferentes vias. Intensificando a vasoconstrição no contexto de depleção de volume, diminuindo as reservas celulares de ATP através de um mecanismo e sensibilizando as células tubulares proximais à ação de sistemas enzimáticos ativados pela isquemia. A acumulação intra-renal de ferro-heme induz um estado de stress oxidativo com a formação de radicais livres e responsáveis por citotoxicidade renal.

Prevenção e tratamento

A prevenção da rabdomiólise começa com o preenchimento cuidadoso do intra-operatório de todos os pontos de pressão e atenção ao posicionamento do paciente. Alguns médicos sugerem mudar a posição do paciente de hora em hora durante a cirurgia prolongada. Minimizando o tempo cirúrgico, a adequada hidratação perioperatória e o monitoramento e observação pós-operatórios são obviamente importantes. Para pacientes extremamente obesos, alguns procedimentos recomendam ser realizados em dois estágios separados para reduzir a duração da cirurgia. Leitos pneumáticos especiais com compressão intermitente e insuflação na região dorsal têm sido utilizados para pacientes em recuperação de cirurgia bariátrica (ETTINGER et al., 2005).

Quando há suspeita de rabdomiólise, independentemente da etiologia subjacente, um dos mais importantes objetivos do tratamento é evitar a lesão renal aguda. Devido ao possível acúmulo de líquidos nos compartimentos musculares e na hipovolemia associada, o controle de fluidos é fundamental para prevenir a azotemiapré-renal. A azotemia é evitada principalmente pela hidratação agressiva a uma taxa de 1.5 L/h (ELSAYED et al., 2010).

Outra opção é a solução salina de 500 mL / h alternada a cada hora com 500 mL / h de solução de glicose a 5% com 50 ml de bicarbonato de sódio para cada 2-3 L subsequente de solução. Uma meta de débito urinário de 200 ml / h, pH urinário > 6,5 e pH plasmático <7,5 devem ser alcançados. Descreve os objetivos da ressuscitação fluida agressiva para rabdomiólise em um cenário agudo. Notavelmente, a alcalinização urinária com bicarbonato de sódio ou acetato de sódio não é comprovada, assim como o uso de manitol para promover a diurese (FRIEDMAN et al., 1995).

A reposição adequada de fluidos intraoperatórios pode reduzir o risco de rabdomiólise pós-operatória. Após a cirurgia, a hidratação agressiva com grandes volumes de fluidos intravenosos eliminará a mioglobina dos rins. Diuréticos, como manitol ou furosemida, também devem ser instituídos quando o diagnóstico do limite máximo de mioglobina for feito. O manitol mobiliza o fluido intersticial e aumenta o fluxo tubular renal, mas também pode esgotar o

volume circulante. A urina deve ser alcalinizada por infusão de bicarbonato de sódio com o objetivo de atingir um pH urinário superior a sete para aumentar a solubilidade da mioglobina. A acetazolamida pode ser utilizada se o pH arterial for superior a 7,45. O alvo para hidratação agressiva e diurese é uma produção de urina de pelo menos 1,5 ml / kg / h (PIERACCI et al., 2006).

REFERÊNCIAS

ABRAÃO M.A., FERREIRA R.G., GERMANO FILHO P.A. **Rabdomiólise em paciente obeso mórbido submetido à gastroplastia redutora e durante revascularização de membro superior em pacientes pediátrico.** Relato de casos. Revista Brasileira de Anestesiologia, 1996; v. 56, n.1, p. 63-71.

ADAMS KF, SCHATZKIN A, HARRIS TB: **Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old.** N Engl J Med. 2006; v. 355, p. 763–778.

ALI MR, MAGUIRE MB, and WOLFE BM: **Assessment of obesity –related comorbidities: a novel scheme for evaluating bariatric surgical patients.** J Am Coll Surg 2006; v.1,p. 70-77.

AL-ISMAILI Z, PICCIONI M, ZAPPITELLI M. **Rhabdomyolysis: pathogenesis of renal injury and management.** PediatrNephrol; 2011, v. 10, p. 1781–1788.

ALLISON RC, BEDSOLE DL: **The other medical causes of rhabdomyolysis.** Am J Med Sci 2003; v. 326, p. 79-88.

AMOAH AG: **Obesity in adult residents of Accra, Ghana.** Ethn Dis. 2003 Summer;13 (2 Supp 12): p. 97–101.

ANDERER JUNIOR, **Experiência inicial do serviço de cirurgia bariátrica da Faculdade de Medicina do ABC.** Arq Med ABC, 2007; v. 32, n. 1.

ANTON KA, WILLIAMS CD, BAKER SK, PHILIPS PS. **Clinical perspectives of 120. statin-induced rhabdomyolysis.** Am J Med. 2006; v. 119, p. 400-409.

ARAÚJO, JOSÉ AUGUSTO: **Rabdomiólise.** Acta Méd, Port, 2005.

ARNE NYGREN: **Serum Creatine Phosphokinase in Chronic Alcoholism,** Acta MedicaScandinavica, 2009; v. 3, p. 383-388.

BAGLEY WH **Department of Emergency Medicine, St. Luke's-Roosevelt Hospital, University Hospital of Columbia Physicians & Surgeons,** New York, NY 2007.

BETTER, O. S.; STEIN, J. H. **Early management of shock and prophylaxis of renal failure in traumatic rhabdomyolysis.** N Eng J Med, 1990.

BOSTANJIAN D., ANTHON G.J., HAMOUI N. **Rhabdomyolysis of gluteal muscles leading to renal failure: a potentially fatal complication of surgery in the morbidly obese.** Obesity Surgery, 2003; v.13, p.302-305.

BUCHWALD H, AVIDOR Y, BRAUNWALD E, JENSEN MD, PORIES W, FAHRBACH K, SCHOELLES: **Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis.** JAMA 2005; v. 292, p. 1724–1737.

BROLIN RE, LAMARCA LB, KENLER HA. **Malabsorptive Gastric Bypass in Patients with Superobesity.** Journal of Gastrointestinal Surgery. 2002; v. 6, p. 195–205.

CARVALHO D.A.F., VALEZI A.C., BRITO E.M. **Rhabdomyolysis after bariatric surgery.** ObesitySurgery, 2006; v.16, p. 740-744.

CASALNUOVO, C. A. **Centro de cirurgia da obesidade.** Disponível em: www.obesidadmorbida.com . Acesso em: 12/06/18.

COSTA, A.C.C: **Obesidade em pacientes candidatos a cirurgia bariátrica.** Acta Paul Enferm, 2009; v. 22, n. 1, p. 55-59.

COODLEY EL: **Enzymes in cardiac disease.** In Coodley EL (ed): **Diagnostic Enzymology.** Philadelphia, Lea and Febiger, 1970, p. 39-71.

CHATZIZISIS YS, MISIRLI G, HATZITOLIOS AI, GIANNOGLOU GD. **The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment.** Eur J Intern Med. 2008 v. 8, p. 568- 574.

CHOBAN PS, JACKSON B, POPLAWSKI S, BISTOLARIDES P: **Bariatric surgery for morbid obesity: why, who, when, how, where and then what?** Cleve Clin J Med 2002; v. 69, p. 897-903.

CHRISTOU NV, SAMPALIS JS, LIBERMAN M, LOOK D, AUGER S, MCLEAN AP, and MACLEAN LD: **Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients.** Ann Surg, 2004; v. 240, p. 416–423; discussion, 423–424.

ELSAIED EF, REILLY RF. **Rhabdomyolysis: a review, with emphasis on the pediatric population.** PediatrNephrol. 2010; v. 25, p. 7–18.

ETTINGER J, FILHO P, MELO C. **Prevention of rhabdomyolysis in bariatric surgery.** ObesSurg 2005, v.15, p. 874–879.

FLUM D, DELLINGER EP. **Impact of gastric bypass operation on survival: a population-based analysis.** J American Coll of Surgeons. 2004; v. 199 p. 543–551.

FRIEDMAN S, BAKER T, GATTI M, SIMON G, PASKIN S. **Probable succinylcholine-induced rhabdomyolysis in a male athlete.** AnesthAnalg. 1995; v. 81, p. 422–423.

GABOW PA, KAEHNEY WD, KELLEHER SP. **The spectrum of rhabdomyolysis.** 122. Medicine. 1982; v. 61, p. 141-149.

GORECKI P.J., COTTAM D., GER R. **Lower extremity compartment syndrome following a laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass.** Obesity Surgery, 2002; v.12, n.2, p.289-291.

GUH DP, ZHANG W, BANSBACK N, AMARSI Z, BIRMINGHAM CL, and ANIS AH: **The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis.** BMC Public Health 2009; v. 9, p. 88.

HUERTA-ALARDÍN AL, VARON J, MARIK PE. **Bench-to-bedside review: 8: Rhabdomyolysis - an overview for clinicians.** Crit Care. 2005; v. 9, p. 158-169.

KHAN FY. **Rhabdomyolysis: a review of the literature.** Neth J Med. 2009; v. 9, p. 272–283.

KHURANA R.N., BAUDENDISTEL T.E., MORGAN E.F. **Postoperative rhabdomyolysis following laparoscopic gastric bypass in the morbidly obese.** Archives of Surgery, 2004; v.139, n.1, p.73-76.

KNOCHEL, J. P: **Mechanisms of Rhabdomyolysis.** Current Op Rheum, 1993.

LANE R, PHILLIPS M. **Rhabdomyolysis.** BMJ (Clinical research ed) 2003; P. 327.

LAYNE RD, SEHBAY AS, STARK LJ: **Rhabdomyolysis and renal failure associated with gemfibrozil monotherapy.** Ann Pharmacother 2004; v. 38,p. 232.

LENFANT C. ACC/AHA/NHLBI **Clinical advisory on the use and safety of statins.** Stroke. 2002; v. 33, p. 2337-2341.

MACHADO, M; ZINI, E. N; VALADÃO, S. D; AMORIM, M. Z; BARROSO, T. Z; OLIVEIRA, W: **Relationship of glomerular filtration rate and serum CK activity after resistance exercise in women.** *International Urology and Nephrology*, 2012; v. 44, p. 515-521.

MAHAN, K.; SCOTT-STUMP, S. KRAUSE: **Alimentos, nutrição e dietoterapia.** 10. ed. São Paulo: Roca, 2002.

MALIK GH: **Rhabdomyolysis and Myoglobin-induced Acute Renal Failure.** 140. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 1998; v. 9, p. 273-284.

MARKS AD: **Myoglobinuria.** *Am J Med Sci* 1971; v. 261, p. 351-353.

MATTOS, A. F. de G. Disponível em: http://www.endocrino.org.br/oqtrata_009g.php Acesso em: 07/06/2018.

MEIJER AR, FIKKERS BG, KEIJZER MH. **Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: A 5-year intensive care survey.** *Intensive Care Med* 2003, v. 29: p. 1121–1125.

MELLI G, CHAUDHRY V, CORNBATH DR. **Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 v. 12. hospitalized patients.** *Medicine (Baltimore)*, 2005; p. 84:377-385.

MILLER, M. L. **Rhabdomyolysis.** 2000 Up to Date Inc (800).

NIRENBERG DW: **False-negative CPKs.** *N Engl J Med* 297, 1977; v. 16 p. 894.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, author. **Controlling the global obesity epidemic.** 2003. <http://www.who.int/nut/obs.htm>

PASTERNAK R, and WRITING COMMITTEE MEMBERS, ACC/AHA/NHLBI. **Clinical advisory on the use and safety of statins.** *J Am Col Cardiol* 2002, v. 40, p. 567-571.

PIERACCI FM, BARIE PS, POMP A. **Critical care of the bariatric patient.** CritCareMed 2006; v. 34, p.1796–1804.

RAPOSO, J. N.; JOÃO, A.; NAMORA, J.; CARVALHO, A: **Rabdomiólise - breve revisão, a propósito de um caso.** MedicinalInterna, 2002; v. 9, n. 2.

REESE, J. M.; FISHER, S. D.; ROBBINS, P. D: **Exertional rhabdomyolysis: attrition through exercise, a case series and review of the literature.**J MedSpecOper. 2012. Acessado em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23032321>, 17/06/2018, às 16:51h.

ROE CR, LEE LL, and WAGNER GS: **Combined isoenzyme analysis in the diagnosis of myocardial injury: Application of electrophoretic methods for the detection and quantitation of creatine phosphokinase MB isoenzyme.** J Lab Clin Med 80, 1972; v. 4, p. 577-590.

STROH C., HOHMANN U., REMMLER K. **Rhabdomyolysis after biliopancreatic diversion with duodenal switch.** ObesitySurgery, 2005; v.15, p.1347-1351.

TORRES-VILLALOBOS G, KIMURA E, MOSQUEDA JL. **Pressure-induced rhabdomyolysis after bariatric surgery.** ObesSurg 2003; v. 13, p. 297–301.

TOXQUI L, PIERO AD, COURTOIS V, BASTIDA S, SÁNCHEZ-MUNIZ FJ, and VAQUERO MP: **Iron deficiency and overload: Implications in oxidative stress and cardiovascular health.**Nutr Hosp. 2010; v. 25, p. 350-365.

VANHOLDER R, SEVER MS, EREK E, LAMEIRE N: **Rhabdomyolysis.** J Am SocNephrol 2000;v. 11, p. 1553-1561.

VISWERSWARAN P, GUNTUPALLI J: **Rhabdomyolysis.** Crit Care Clin 1999; v. 15 p. 415-428.

WARD MM: **Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis.** Arch Intern Med 1988; v. 148, p. 1553-1557.

WARREN JD, BLUMBERG PC, THOMPSON PD. **Rhabdomyolysis: a review.** Muscle Nerve 2002; v. 25; p. 332-347.

WILTSHIRE JP, CUSTER T: **Lumbar muscle rhabdomyolysis as a cause of acute renal failure after Roux-en-Y gastric bypass.** Obes Surg 2003; v. 13, p. 306.

W.H. DIETZ: **The response of the US Centers for Disease Control and Prevention to the obesity epidemic** Annu Rev Public Health, v. 36 2015, p. 575-596.

WHITLOCK G, LEWINGTON S, SHERLIKER P. **Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies.** 2009; v. 373, p. 1083–1096.

YANOVSKI SZ, YANOVSKI JA. **Obesity.** N Engl J Med. 2002; v. 346, p. 591–602.

ZAGER RA: **Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure.** Kidney Int. 1996; v. 49, p. 314-326.

**ARTIGO CIENTÍFICO DE ACORDO COM A REVISTA HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO (HUPE)**

**Perfil epidemiológico de rabdomiólise em pacientes submetidos à cirurgia
bariátrica em um Hospital Escola do Oeste do Paraná, Brasil**

**Epidemiological profile of rhabdomyolysis in patients submitted to
bariatric surgery in a Hospital School of the West of Paraná, Brazil**

**Perfil epidemiológico de rabdomiolis en pacientes sometidos a la cirugía
bariátrica en un Hospital Escuela del Oeste de Paraná, Brasil**

Bruno Augusto de Souza¹, Leyde Daiane de Peder², Itamar Regazzo Porto,
Claudinei Mesquita da Silva⁴

¹Acadêmico do Curso de Farmácia, Centro Universitário da Fundação Assis
Gurgacz, Cascavel, Paraná, Brasil. E-mail: brunoaugustobr@gmail.com

²Doutora em Biociências e Fisiopatologia, Centro Universitário da Fundação
Assis Gurgacz, Cascavel, Paraná, Brasil. E-mail: leydepeder@yahoo.com.br

³Médico, Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz, Cascavel - PR,
Brasil, E-mail: itamar.regazzo@hotmail.com

⁴Doutor em Ciências da Saúde, Centro Universitário da Fundação Assis
Gurgacz, Cascavel, Paraná, Brasil. E-mail: claudinei@fag.edu.br

Endereço para correspondência:

Rua Minas Gerais – 2745, apt 21 - Centro, Cascavel – PR, Brasil.

CEP: 85812-045.

E-mail: brunoaugustobr@gmail.com

Título resumido: Epidemiologia de rabdomiólise em pacientes bariátricos.

Realização de cada autor:

Bruno Augusto de Souza: Concepção de aquisição, design e estudo de dados, aquisição dos dados.

Leyde Dayane de Peder: Revisão e aprovação da versão final

Itamar Regazzo Porto: Análise estatística e revisão.

Claudinei Mesquita da Silva: Revisão do estudo, correção e aprovação da versão final.

Conflito de interesses: não há

RESUMO

INTRODUÇÃO: A obesidade é uma doença universal e o tratamento operatório tornou-se uma modalidade terapêutica cada vez mais realizada em todo mundo. No Brasil a cirurgia bariátrica pelo Sistema Único de Saúde disparou entre 2008 e 2017 o número de cirurgias bariátricas cresceu 215%, com crescimento médio anual de 13,5%. **OBJETIVO:** Identificar e determinar as características epidemiológicas de rabdomiólise em pacientes pós bariátricos, que apresentaram elevações na creatina fosfoquinase. **METODOLOGIA:** Estudo transversal realizados em pacientes pós bariátricos no período de janeiro de 2017 a junho de 2018 em um Hospital Privado no Oeste do Paraná. **RESULTADOS:** Os resultados do presente estudo foram obtidos por meio de amostras de sangue basais coletadas de pacientes pós bariátricos em um total de 279 pacientes, destes 72 (25,8%) do sexo masculino e 207 (74,2%) do sexo feminino. Houve um predomínio das cirurgias bariátricas no SUS do sexo feminino ($p < 0,05$). Idade mediana dos pacientes de ambos os sexos foram de 37 anos. Mediana dos níveis de CPK no sexo masculino foi de 92,9 e feminino foi de 46. Quando comparados os níveis de CPK entre os sexos, houve uma predominância no sexo masculino de ($p = 0,0007$). **CONCLUSÃO:** Não houve incidência de rabdomiólise após a cirurgia bariátrica, porém como a rabdomiólise é a complicação mais importante da cirurgia bariátrica, preocupações apropriadas devem ser tomadas durante a cirurgia. A monitorização pós-operatórias dos níveis de CPK e mioglobina são essenciais para um diagnóstico precoce.

Palavras-chave: Rabdomiólise; Creatina fosfoquinase (CPK); Pós bariátricos; Epidemiologia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Obesity is a universal disease and operative treatment has become a more and more therapeutic modality worldwide. In Brazil bariatric surgery by the Unified Health System has soared, between 2008 and 2017 the number of bariatric surgeries increased by 215%, with average annual growth of 13.5%. **OBJECTIVE:** To identify and determine the epidemiological characteristics of rhabdomyolysis in post-bariatric patients, who presented elevations in creatine phosphokinase. **METHODOLOGY:** Cross-sectional study performed in post-bariatric patients from January 2017 to June 2018 in a Private Hospital in the West of Paraná. **RESULTS:** The results of the present study were obtained from baseline blood samples collected from post-bariatric patients in a total of 279 patients, 72 (25.8%) males and 207 (74.2%) females, there was a predominance of bariatric surgeries in the female SUS ($p < 0.05$). Median age of female was 37 and male of 37 years. Median CPK levels in males were 92.9 and females was 46. When CPK levels between the sexes were compared, there was a predominance in males of ($p = 0.0007$). **CONCLUSION:** There was no incidence of rhabdomyolysis after bariatric surgery, but since rhabdomyolysis is the most important complication of bariatric surgery, appropriate concerns should be taken during surgery. Postoperative monitoring of CPK and myoglobin levels is essential for early diagnosis.

Keywords: Rhabdomyolysis; Creatine phosphokinase (CPK); Bariatric powders; Epidemiology.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La obesidad es una enfermedad universal y el tratamiento operatorio se ha convertido en una modalidad terapéutica cada vez más realizada en todo el mundo, en Brasil la cirugía bariátrica por el Sistema Único de Salud disparó, entre 2008 y 2017 el número de cirugías bariátricas creció el 215% con un crecimiento medio anual del 13,5%. **OBJETIVO:** Identificar y determinar las características epidemiológicas de rhabdomiólisis en pacientes post bariátricos, que presentaron elevaciones en la creatina fosfoquinasa. **METODOLOGÍA:** Estudio Transversal realizados en pacientes post bariátricos en el período de enero de 2017 a junio de 2018 en un Hospital Privado en el Oeste de Paraná. **RESULTADOS:** Los resultados del presente estudio se obtuvieron a través de muestras de sangre basales recogidas de pacientes post bariátricos en un total de 279 pacientes, de estos 72 (25,8%) del sexo masculino y 207 (74,2%) del sexo femenino, hubo un predominio de las cirugías bariátricas en el SUS del sexo femenino ($p < 0,05$). La edad mediana del sexo femenino fue de 37 y masculino de 37 años. Mediana de los niveles de CPK en el sexo masculino fue de 92,9 y femenino fue de 46. Cuando se compararon los niveles de CPK entre los sexos, hubo un predominio en el sexo masculino de ($p = 0,0007$). **CONCLUSIÓN:** No hubo incidencia de rhabdomiólisis después de la cirugía bariátrica, pero como la rhabdomiólisis es la complicación más importante de la cirugía bariátrica, las preocupaciones apropiadas deben ser tomadas durante la cirugía. La monitorización postoperatoria de los niveles de CPK y mioglobina es esencial para un diagnóstico precoz.

Palabras clave: Rhabdomiólisis; Creatina fosfoquinasa (CPK); Postoperatorio bariátrico; Epidemiología.

INTRODUÇÃO

A cirurgia bariátrica ainda é o tratamento mais adequado para a obesidade mórbida, pois é o único método em longo prazo que fornece resultados significantes, melhorando a qualidade de vida, assim como, o tempo de vida do obeso¹. Esse tipo de cirurgia está indicado segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), para pacientes com Índice de Massa corporal (IMC) acima de 35 Kg/m² que tenham complicações como apneia do sono, hipertensão arterial e diabetes. A OMS reconhece que, neste século, a obesidade tenha uma prevalência igual ou superior à da desnutrição, e que caso não seja tomada nenhuma atitude de prevenção e tratamento dessa patologia, cerca de 50% da população será obesa em 2025².

De acordo com a mais recente pesquisa da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) as cirurgias bariátricas tiveram um crescimento exponencial de 46,7% entre 2012 e 2017 devido aos reflexos do aumento da obesidade no Brasil, e a busca insistente por tratamentos para redução de peso. As cirurgias bariátricas realizadas pelo Sistema Único de Saúde dispararam, entre os anos de 2008 e 2017 e aumentaram cerca de 215%, que resultou em uma média anual de 13,5%³.

Como qualquer procedimento operatório, a cirurgia bariátrica pode apresentar várias complicações precoces e tardias. Dentre as relacionadas diretamente ao procedimento operatório, podemos citar as deiscências, fistulas, hemorragias, estenoses, infecções da ferida, formação de hérnias e, dentre as sistêmicas tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda, insuficiência renal e Rabdomiólise⁴.

Rabdomiólise é uma patologia que decorre dos efeitos focais de lise de células musculares esqueléticas e dos efeitos sistêmicos das substâncias liberadas na circulação principalmente para os rins⁵. A síndrome clínica e laboratorial da rabdomiólise tem apresentação de gravidade ampla, podendo provocar elevações assintomáticas de enzimas musculares, até situações potencialmente fatais, com distúrbios eletrolíticos e insuficiência renal aguda⁶.

Os mecanismos envolvidos na patogênese da rabdomiólise são lesões sarcolêmicas direta ou depleção de ATP no miócito. O diagnóstico inclui história clínica de dores musculares e fraqueza, urina de aspecto marrom

avermelhado (mioglobínúria) e elevação da creatina fosfoquinase (CPK), com níveis de mais de cinco vezes o valor de referência⁷.

A rabdomiólise está associada à necrose muscular levando à liberação na circulação dos componentes intracelulares (CPK e mioglobina), que normalmente são tóxicos para os rins, podendo levar a insuficiência renal aguda induzida por lise de células musculares. O diagnóstico precoce dessas toxinas é muito importante porque seu tratamento é essencialmente preventivo, baseado na administração precoce de fluidos para preservar a função renal⁸.

A rabdomiólise vem sendo descrita somente em alguns poucos estudos disponíveis de relatos de casos e pequenos estudos retrospectivos. A falta de estudos bem organizados dificultam o entendimento dessa patologia⁹. Além disso, a ocorrência de rabdomiólise vem sendo descrita em vários tipos de cirurgias não bariátricas, como as cardíacas, ortopédicas, urológicas e proctológicas¹⁰. Assim, o objetivo do estudo foi identificar e reportar o perfil epidemiológico de pacientes pós-bariátricos com elevações séricas de CPK atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em um hospital privado do Oeste do Paraná.

METODOLOGIA

Estudo de corte transversal, descritivo, com pacientes atendidos em um hospital privado do Oeste do Paraná, localizado no município de Cascavel-Paraná, no período compreendido entre 01 de janeiro de 2017 a 30 de junho de 2018. Os pacientes analisados foram os que realizaram a cirurgia pelo SUS. A população foi constituída de todos os pacientes que foram submetidos a cirurgia bariátrica nesse período, utilizando a metodologia by-pass gástrico aberto. Os prontuários dos pacientes pós-bariátricos foram analisados para busca das variáveis sócio-demográficas.

Dosagem de creatina fosfoquinase (CPK) foi realizada após 6 horas de internação do paciente na unidade de terapia intensiva (UTI). Para determinação dos níveis de CPK, utilizou-se a técnica de espectrofotometria no aparelho Abbott (C4000). Definiu-se rabdomiólise todo paciente que apresentou níveis de CPK maior que cinco vezes o valor de referência (30 a 135 UI/L para mulheres e 55 a 177 UI/L para homens).

O teste do qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher foi adotado para variáveis categóricas, e o teste de Mann-Whitney foi usado em termos de variáveis quantitativas. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada no Stata (versão 12.0).

Este estudo foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (Relatório nº2.761.632). A renúncia do consentimento dos pacientes pelo Comitê de Ética adveio porque a pesquisa ocorreu com informações de um banco de dados secundário. Ao mesmo tempo, a equipe de pesquisa não manteve contato com os entrevistados a qualquer momento durante o estudo. As normas de pesquisa ética foram seguidas pelos pesquisadores de acordo com as exigências emanadas na Plataforma Brasil (<http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf>), garantindo total confidencialidade e anonimato dos dados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma população de 279 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica gástrica aberta foi estudada retrospectivamente, sendo 72 homens (25,8%) e 207 mulheres (74,2%) houve um predomínio das cirurgias bariátricas no SUS do sexo feminino ($p < 0,05$), com idade mediana de ambos os sexos de 37 anos e a relação inter-quartil (IQR), (30-45). Não houve diferença significativa quando comparados a idade entre sexo masculino e feminino ($p > 0,05$).

A mediana dos níveis de CPK no sexo masculino foi de 92,9 (IQR 85,3 - 98,7), já a mediana dos níveis de CPK no sexo feminino foi de 46 (IQR 39,7 - 50,3), quando comparados os níveis de CPK entre o sexo masculino e feminino, o sexo masculino possuiu níveis superior de CPK ($p = 0,0007$).

A maioria dos pacientes relatados no estudo foi do sexo feminino, o que pode-se ser correlacionado a uma maior prevalência de obesidade em mulheres, com idade média próximas das características demográficas em outras publicações casuísticas^{14,15}.

Os níveis séricos de CPK foram e continuam sendo amplamente utilizados pelos médicos para avaliar vários aspectos da saúde e da doença. Em particular é utilizado no cenário cirúrgico bariátrico para diagnosticar e controlar os danos musculares bem como a insuficiência renal aguda (IRA), no

entanto, a grande variabilidade nos níveis basais pode refletir, dano muscular ou uma miopatia metabólica¹².

Embora, a CPK seja usada para vários diagnósticos clínicos a interpretação dos resultados requer uma consideração cuidadosa, de vários fatores: sexo, etnia, índice de massa corporal, atividade física prévia e talvez, no futuro, genética. É muito claro que os níveis de CPK nos homens são significativamente maiores do que o encontrado nas mulheres assim considera-se que a questão sexo auxilia a medicina operacional no diagnóstico de rabdomiólise. A questão de sexo tem influência predominante nos níveis basais de CPK elevados para o sexo masculino, onde há uma combinação de fatores que interage para explicar a variabilidade nos valores basais de CPK¹³.

Resultados elevados de CPK, que vai do primeiro teste para o segundo ou mais tarde, geralmente indica que houve algum dano muscular recente, mas não indicará sua causa ou localização sem uma anamnese. Elevações crescentes e persistentes da CPK sugerem dano contínuo, os pacientes podem ter níveis de CPK significativamente maiores, dependendo da gravidade do dano muscular¹¹.

Não houve alterações elevadas nos níveis de CPK em pacientes operados, utilizando-se critério diagnóstico laboratorial de rabdomiólise, logo não há evidências comprobatórias neste estudo que os pacientes pós bariátricos desenvolveram esta síndrome.

A clínica e as complicações da rabdomiólise resultam da necrose das células musculares desencadeadas por várias circunstâncias. O resultado final, é um aumento dos níveis de CPK no citoplasma e nas mitocôndrias devido a depleção de ATP, principal fonte de energia para as células e ou lesão direta do músculo com ruptura da membrana plasmática⁹.

Os níveis plasmáticos de CPK permanecem altos até que o dano muscular persista, como essa enzima não é removida do plasma pelos rins e tem o processo lento de degradação, seus níveis são altos por um intervalo de tempo muito maior do que o da mioglobina, que é rapidamente eliminada do plasma. Como consequência, a CPK é mais confiável do que a mioglobina na avaliação da presença e da extensão do dano muscular, assim CPK é um marcador significativo de rabdomiólise é útil para realizar o diagnóstico de rabdomiólise e acompanhar a evolução ao longo do tempo¹¹.

Por muitos anos a cirurgia bariátrica teve um status dogmático entre a população leiga e até mesmo entre profissionais da saúde sem relação aos seus péssimos resultados pós-operatórios, sobretudo ao elevado índice de complicações no pós-operatório imediato e precoce.

Nos últimos anos esse dogma foi derrubado e a evolução dos pacientes pós cirurgia bariátrica tem sido extremamente satisfatória na grande maioria dos bons serviços, e vem se tornando cada vez mais segura. Entretanto a técnica cirúrgica utilizada pouco ou nada mudou em relação ao que se fazia nos anos 80 e 90, logo fica a grande pergunta: por que a morbidade e mortalidade das cirurgias bariátricas diminuíram tanto nos últimos anos?

A resposta para essa pergunta não é tão simples, porém, pode ser resumida da seguinte forma: o cuidado pós-operatório mudou radicalmente, reduzindo expressivamente as taxas de complicação desses procedimentos. O trabalho pioneiro que levou a uma mudança de paradigma no cuidado pós-operatório foi o protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery)¹⁶.

Um dos pilares do protocolo ERAS é a mobilização precoce dos pacientes, os quais devem obrigatoriamente sentar fora do leito e deambular nas primeiras 6 horas de pós-operatório. Essa medida simples diminuiu significativamente a incidência de duas temidas e graves complicações: rabdomiólise e trombose venosa profunda. Outro pilar do mesmo protocolo é a dieta precoce, dentro das primeiras 6 a 12 horas de pós-operatório, o que diminui a incidência da temida síndrome de realimentação, a qual cursa também com aumento de CPK e consequentemente rabdomiólise¹⁷.

A boa adesão ao protocolo ERAS é o principal marcador de qualidade no pós-operatório de um serviço de cirurgia bariátrica, sendo que uma das maneiras de se avaliar laboratorialmente se o protocolo vem sendo adotado é a dosagem de CPK dos pacientes no pós operatório imediato (POI), visto que a incidência de rabdomiólise em bons serviços de cirurgia bariátrica deve ser zero¹⁸.

Pelos dados obtidos nesse trabalho é possível ver que a incidência de rabdomiólise foi de 0 nos 279 pacientes avaliados, mostrando de forma bastante segura uma boa adesão ao protocolo no quesito mobilização e nutrição precoces.

Embora não seja o escopo do trabalho, os dados também mostram uma redução na idade média dos pacientes submetidos ao procedimento, o que sugere que a obesidade tem se tornado de fato um grave problema de saúde pública em populações cada vez mais jovens.

Outro dado relevante mostrado pelo trabalho é o predomínio de pacientes do sexo feminino 74,8%, contra 25,2% de pacientes do sexo masculino, pois dados do ministério da saúde apontam para um predomínio de sobrepeso nos homens 56,2%, contra 49,1% das mulheres, há vários fatores para que esse predomínio de mulheres se justifique, uma delas é a estética e a qualidade de vida.

CONCLUSÃO

Considerando o aumento global da prevalência de obesidade, o recurso à cirurgia bariátrica para redução do peso corporal pode envolver um número maior de pessoas nos próximos anos. Por este motivo, é importante trabalhar com dificuldade para evitar o desenvolvimento de rabdomiólise. Muitos cirurgiões desenvolveram interesse pelo estudo e prevenção do limite máximo de resíduo de mioglobina com a elevação sérica de CPK até o momento, estando cientes das complicações que podem ocorrer nesses pacientes. Mais pesquisas em relação a rabdomiólise e sistemas de prevenção são necessárias.

Os níveis basais de CPK variam significativamente dependendo do gênero. Os limites superiores do laboratório do normal devem ser desenvolvidos para dar conta das diferenças de sexo. É importante ressaltar que os intervalos específicos de sexo para CPK podem auxiliar a medicina operacional no diagnóstico de injúrias muscular bem como outras complicações oriundas deste marcador. Por fim, pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica se beneficiariam da monitorização pós-operatória de rotina dos níveis de CPK, que é essencial para o diagnóstico precoce de rabdomiólise para acompanhar sua evolução quando esta complicação.

REFERÊNCIAS

1. COSTA, A.C.C: **Obesidade em pacientes candidatos a cirurgia bariátrica**.Acta Paul Enferm v. 22, n. 1, p. 55-9; 2009.
2. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, author. **Controlling the global obesity epidemic**. 2003. <http://www.who.int/nut/obs.htm>
3. BATTISTELLI, C: **Número de cirurgias bariátricas no brasil**. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica; 2018.
4. KOFFMAN B.M., GREENFIELD L.J., ALI I.I. et al. **Neurologic complications after surgery for obesity**. Muscle Nerve, v.33, n.2, p.166-176; 2006.
5. MACHADO, M; ZINI, E. N; VALADÃO, S. D; AMORIM, M. Z; BARROSO, T. Z; OLIVEIRA, W: **Relationship of glomerular filtration rate and serum CK activity after resistance exercise in women**. International Urology and Nephrology, v. 44, p. 515-521; 2012.
- 6.WARREN JD, BLUMBERGS PC, THOMPSON PD. **Rhabdomyolysis: a review**. Muscle Nerve; v. 25, p. 332-347; 2002.
7. ALLISON RC, BEDSOLE DL: **The other medical causes of rhabdomyolysis**.Am J Med Sci; v. 326, p. 79-88; 2003.
8. CARVALHO D.A.F., VALEZI A.C., BRITO E.M.**Rhabdomyolysis after bariatric surgery**. Obesity Surgery; v.16, p. 740-744; 2006.
9. KHAN FY. **Rhabdomyolysis: a review of the literature**. Neth J Med. v. 67, p. 272–283; 2009.

10. DELFINO V., MIGUITA R.J., MOCELIN A.J. **IRA por rabdomiólise após cirurgia bariátrica**: relato de caso. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, v.26, n.3, p.145-148; 2004.
11. ETTINGER JE, DE SOUZA CA, SANTOS-FILHO PV. **Rhabdomyolysis: diagnosis and treatment in bariatric surgery**. *ObesSurg*; v. 4,p. 525-532; 2007.
12. BRANCACCIO, P., N. MAFFULLI, AND F.M. LIMONGELLI. **Creatine kinase monitoring in sport medicine**. *Br Med Bull*; p. 81-82 p. 209-230; 2007.
13. ZANINOTTO, M., M.M. MION, E. NOVELLO, E. DELPRETE, M. MORETTI, AND M. PLEBANI. **Creatine-kinase MB mass: age and sex-associated reference limits in two different platforms that use the same method**. *ClinChim Acta*; v. 401 p. 162-164; 2009.
14. LAGANDRÉ S., ARNALSTEEN L., VALLET B. et al. **Predictive factors for rhabdomyolysis after bariatric surgery**. *Obesity Surgery*, v.16, n.10, p.1365-1370, 2006.
15. MOGNOL P., VIGNES S., CHOSIDOW D. **Rhabdomyolysis after laparoscopic bariatric surgery**. *Obesity Surgery*, v.14, p.91-94, 2004.
16. COLQUITT JL, PICOT J, LOVEMAN E. **Surgery for obesity**. *Cochrane DatabaseSystRev*; 2009.
17. AGUILAR-NASCIMENTO JE DE, CAPOROSSI C, BICUDO-SALOMÃO A. ACERTO.**Acelerando a Recuperação Total Pós-operatória**. Cuiabá: EdUFMT; 2009.
18. LJUNGQVIST, O. **ERAS—Enhanced Recovery AfterSurgery: MovingEvidenceBasedPerioperativeCaretoPractice**. *Journalof Parenteral and Enteral Nutrition*; v. 38, p. 559 –566; 2014.

INSTRUÇÕES AOS AUTORES DA REVISTA HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO (HUPE)

Artigos originais

Artigos que resultam de pesquisas originais. São limitados a 5.000 palavras (excluindo resumo e referências) e um máximo de cinco figuras ou tabelas. A lista de referências é limitada a 40 itens. Devem ser apresentados no seguinte formato;

Resumo: deve ser apresentado em português, inglês e espanhol, limitado a 250 palavras. Deve seguir o modelo de resumo estruturado, contendo, obrigatoriamente: introdução, objetivos, materiais e métodos, resultados e conclusões. Sabe-se que o resumo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, por isto deve conter as informações essenciais do artigo, mas não deve ser uma simples composição de frases copiadas do texto integral. Deve ser sucinto e objetivo, destacando o que há de mais importante no texto, com o objetivo de atrair o leitor para a leitura integral. Ao final, a conclusão deve constar a relação dos resultados obtidos com os objetivos estabelecidos para o estudo. Adicionalmente, faz-se necessário apontar as contribuições desses resultados para o conhecimento acerca do tema pesquisado.

Descritores: devem ser apresentados três a seis termos referentes ao tema apresentado, separados por ponto e vírgula, conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), para os idiomas português e espanhol, ou o Medical SubjectHeadings (MeSh) para o idioma inglês.

Texto do artigo:

Introdução: deve ser curta e conter o propósito (contexto e justificativa) do estudo, incluindo um breve resumo dos estudos relevantes sobre o assunto em questão, citando seus avanços mais recentes, citando apenas as referências pertinentes.

Materiais e métodos: esta seção deve constar, resumidamente, as informações que permitam que o estudo seja replicado por outros pesquisadores. Os procedimentos adotados devem ser descritos claramente, bem como as variáveis analisadas, com as respectivas definições sempre que necessário, além da descrição da hipótese a ser testada. Devem ser descritas a população e a amostra, instrumentos de medida, com a apresentação, se possível, de medidas de validade, e conter também informações sobre a coleta e processamento de dados. Deve ser incluída a devida referência para os métodos e técnicas empregados, inclusive os métodos estatísticos. Métodos novos ou substancialmente modificados devem ser descritos, justificando as razões para seu uso e mencionando suas limitações. Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Os autores devem explicitar que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e aprovada por comitê de ética.

Resultados: essa seção deve ser um relato conciso da nova informação descoberta, com o mínimo de julgamento pessoal. Devem ser apresentados numa sequência lógica, iniciando pela descrição dos dados mais importantes. Não se deve repetir nos textos os dados de tabelas e ilustrações, mas apresentá-los resumidamente.

Conclusões: deve relatar a significância da nova informação e a relevância das novas descobertas em comparação com a literatura científica e as teorias existentes. Nesta seção devem ser mencionadas as limitações do trabalho e também suas implicações para pesquisas futuras. Por fim, as conclusões devem fazer parte da finalização, relacionando com os objetivos apontados na introdução.

Agradecimentos: devem ser registrados de forma concisa e limitados àquelas pessoas e/ou instituições que contribuíram para a pesquisa de alguma forma, mas não puderam ser incluídos como coautores.

Citações no texto: a Revista HUPE adota o estilo Vancouver, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/). Para citações no texto, use numerais arábicos sobrescritos,¹ sem espaço, logo após a palavra e após pontuação se houver: “A descrição da doença de Parkinson¹

remete aos idos de 1950,2 quando...”. Em alguns casos, os nomes dos autores podem aparecer no texto: “Phillips¹² avaliou diversos quadros de...”, e devem ser citados no texto até dois autores: “Handel e Matias¹⁵ fizeram um estudo sobre...”. Porém, quando o número de autores for três ou mais, deve-se citar o primeiro autor acrescido da expressão “e colaboradores”: “Silveira e colaboradores¹³ propuseram uma nova metodologia...”.

Referências: todas as referências citadas no texto deverão compor a lista de referências. As referências devem ser restritas a material publicado, artigos ou resumos. Os autores são responsáveis por preencher as referências de modo preciso e completo. Para referências com mais de um autor, deve-se listar até três autores por extenso, acima disso, deve-se listar os três primeiros autores seguidos de “, et al.”. O total de referências não deve exceder 40.

Tabelas e/ou figuras: deverão somar no máximo cinco.

Tabela: deve ser elaborada com programas apropriados, tais como o Excel, podem ter a largura proporcional à largura de uma página diagramada, considerando fonte Arial de tamanho 9, espaçamento simples. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (RichTextFormat) ou ODT (Open DocumentText). Numeradas em ordem crescente e acompanhadas de título e/ou legenda explicativa, com uma referência objetiva no texto. Em nenhuma situação o conteúdo de uma tabela deverá replicar o de uma figura ou vice-versa. Devem ser numeradas em ordem crescente com números arábicos, em conforme o aparecimento no texto.

Figuras: podem ser fotos, ilustrações, gráficos, desenhos etc. Devem ser enviadas em arquivos separados (formato *tiff ou JPEG). Devem ser numeradas em ordem crescente com números arábicos, conforme o aparecimento no texto.