

# Fator de Inibição da Migração de Macrófagos e Interleucina-6 na Síndrome de Esmagamento: Analogia com Gravidade? Relato de Casos\*

## *Macrophage Migration Inhibitory Factor and Interleukin-6 in Crush Syndrome: Analogy with Severity? Case Reports*

Rita C. Vianna de Azevedo<sup>1</sup>, Roberto Bueno de Paiva<sup>2</sup>, Felipe Ades<sup>3</sup>, Cid Marcos N. David<sup>4</sup>

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A síndrome de esmagamento é descrita como um conjunto de manifestações sistêmicas resultantes da lesão à célula muscular devida a pressão ou esmagamento. O fator de inibição da migração de macrófagos (MIF) é uma citocina multifuncional envolvida em amplo espectro de eventos patológicos relevantes para o sistema imune. A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória envolvida nas fases precoces da resposta inflamatória por trauma e no desenvolvimento das fases precoce e tardia da disfunção orgânica múltipla (MODS). Há poucos estudos publicados sobre o perfil de citocinas na síndrome de esmagamento (SE). O objetivo deste trabalho foi relatar quatro casos de SE, avaliando os níveis séricos de MIF e IL-6 nestes pacientes e sua

correlação com a gravidade.

**RELATO DOS CASOS:** Foram estudados quatro pacientes internados no centro de terapia intensiva (CTI) do Hospital Central do Exército (HCE) com história de trauma que desenvolveram síndrome de esmagamento. O escore APACHE II foi realizado em cada paciente nas primeiras 24 horas de admissão no CTI. Foram coletadas amostras diárias de soro de cada um durante seis dias consecutivos e o escore SOFA foi aferido diariamente. Foram dosados no soro a creatinquinase (CK) e as citocinas MIF e IL-6. Os dados foram analisados.

**CONCLUSÕES:** Variações observadas nos níveis de CK foram acompanhadas por alterações nos níveis das citocinas inflamatórias bem como do escore SOFA, sugerindo interdependência entre essas variáveis. Estudos anteriores já haviam demonstrado resultado semelhante. Embora o emprego de citocinas como indicadores de gravidade no trauma possa ser assunto de interesse, há necessidade de estudos com amostragem maior para validar esta observação.

**Unitermos:** IL-6, MIF, síndrome de esmagamento, trauma.

1. Mestranda em Terapia Intensiva pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.
2. Ex-Coordenador do CTI do Instituto Estadual de Cardiologia do Rio de Janeiro.
3. Médico Residente em Oncologia Clínica do Instituto Nacional do Câncer.
4. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da FM-UFRJ; Doutor em Ciências Médicas. Coordenador da Pós-Graduação em Clínica Médica – Área Terapia Intensiva, da UFRJ. Presidente do Fundo Brasileiro de Educação e Pesquisa – Fundo AMIB.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is a multifunctional cytokine involved in a broad-spectrum pathological events relevant to the immune system. Interleukin-6 (IL-6) is a proinflammatory cytokine that plays an important role in the initial inflammatory response to trauma and the development of early and late multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Crush syndrome has been described as the systemic manifestation of muscle cell damage resulting from pressing or crushing. There are few data about MIF and IL-6 in crush syndrome. The

\*Recebido do Hospital Central do Exército, Rio de Janeiro, RJ.

Apresentado em 13 de abril de 2007  
Aceito para publicação em 14 de dezembro de 2007

Endereço para correspondência:  
Dra. Rita C. Vianna de Azevedo  
Rua Embaixador Morgan, 43 - Humaitá  
22261-140 Rio de Janeiro, RJ  
Fones: (21) 2538-0286; 8891-7600  
Fax: (21) 2538-0286  
E-mail: ritazevedo@terra.com.br

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2007

aim of this study was to report four cases of crush syndrome, measuring seric levels of MIF and IL-6 and its correlation with severity.

**CASES REPORTS:** Four patients suffering from crush syndrome after an accident with an explosive artifact were enrolled in the study. APACHE II score was checked at admission. It was collected serum sample of these patients during six consecutive days. Serum MIF, IL-6 and creatine kinase (CK) were measured. Sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score was evaluated concomitantly. Data were analyzed.

**CONCLUSIONS:** The variations observed in the CK measures were followed by alterations in the cytokines' level and at the SOFA score, suggesting interdependence between those factors. Other articles have already demonstrated similar results. Although the use of cytokines as biomarkers of severity in trauma is matter of interest, we need large studies with a higher number of patients to validate this observation.

**Key Words:** crush syndrome, IL-6, MIF, trauma

## INTRODUÇÃO

A síndrome de esmagamento (SE) foi reconhecida em 1909 após o terremoto de Messina na Itália e durante a primeira grande guerra mundial, sendo primeiramente descrita na língua inglesa em 1941<sup>1</sup>. A lesão por esmagamento é uma lesão direta resultante de ação traumática. As vítimas mais comuns são aquelas resultantes de desastres naturais como terremotos, acidentes industriais e guerras. Pode ainda acometer pessoas, que devido ao rebaixamento do nível de consciência decorrente de, por exemplo, acidente vascular encefálico ou mesmo intoxicação por drogas ilícitas, venham a ter parte de seu corpo comprimida pelo próprio peso. Os sinais e sintomas resultantes da lesão muscular por esmagamento não são apenas limitados ao local do trauma, havendo também manifestações sistêmicas descritas como síndrome de esmagamento. A gravidade desta condição está relacionada à magnitude e duração da força compressiva e à dimensão do músculo afetado<sup>2</sup>.

O fator de inibição da migração de macrófagos (MIF) foi inicialmente descrito como um fator solúvel associado ao mecanismo de hipersensibilidade tardia. Novas funções biológicas do MIF foram demonstradas posteriormente<sup>3</sup> sendo atualmente o MIF reconhecido como uma citocina multifuncional envolvida em amplo espectro de eventos patológicos relevantes para o sistema imune<sup>4</sup>. O MIF é um peptídeo liberado pela

glândula pituitária anterior em resposta ao estímulo de endotoxinas, sendo também produzido, estocado e liberado por células da imunidade inata na sepse experimental e clínica uma citocina pró-inflamatória e como imunomodulador.

Em 1996, Gueugniaud e col.<sup>5</sup> publicaram um relato de caso de SE onde foi avaliado o perfil hemodinâmico do paciente e paralelamente dosadas as citocinas IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF). Os autores observaram elevação nos níveis de IL-6 e níveis abaixo do normal de TNF quando o paciente apresentou instabilidade hemodinâmica. Em 1998 Seekamp e col.<sup>6</sup> demonstraram que a IL-6 exercia importante papel na fisiopatologia da lesão tecidual em modelos de isquemia/reperfusão. Outros estudos observaram que havia correlação entre elevação de IL-6 e trauma<sup>8</sup> e entre elevação dessa citocina e lesões por queimadura<sup>7</sup> propondo um papel prognóstico/diagnóstico para sua medição.

O objetivo deste estudo foi relatar quatro casos de SE, avaliando os níveis séricos de MIF e IL-6 nestes pacientes e sua correlação com a gravidade nesta síndrome.

## RELATO DOS CASOS

Trata-se de descrição de uma série de casos de SE, constituído por quatro pacientes internados na Unidade de Pacientes Críticos (UPC) do Hospital Central do Exército (HCE) após trauma por artefato explosivo militar que desenvolveram a síndrome de esmagamento (SE).

Após concordância em participar do estudo através do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foram coletadas amostras de soro de cada paciente, em jejum, por seis dias consecutivos durante sua permanência no CTI. Em cada amostra de soro foram dosados o MIF, através do *Duo Set kit, R & D System*, a interleucina-6 através do método de ELISA usando *kits* ultra-sensíveis disponíveis comercialmente e a CK através do método de quimioluminescência. No primeiro dia de internação no CTI foi calculado o escore APACHE II<sup>9</sup>, sendo usado o pior valor de 24 horas de cada paciente. Foram realizadas avaliações diárias do escore *Sepsis-Related Organ Failure Assessment* (SOFA) de cada paciente<sup>10</sup>. Os dados obtidos foram analisados.

### Paciente 1

Paciente do sexo masculino, 39 anos, internado no CTI vítima de trauma por artefato explosivo com traumas abdominal e torácico fechados, lesão óssea (fratura

exposta), muscular e nervosa na perna esquerda e queimadura de segundo grau em tronco e nos membros inferiores. No decorrer da internação apresentou quadro de choque séptico, insuficiência respiratória aguda, rabdomiólise e insuficiência renal aguda. Permaneceu internado no CTI por 20 dias, recebendo alta para o quarto.

Na figura 1 estão apresentados os resultados dos valores do escore APACHE II, SOFA, MIF, IL-6 e CK do primeiro (D1) ao sexto (D6) dias de internação.

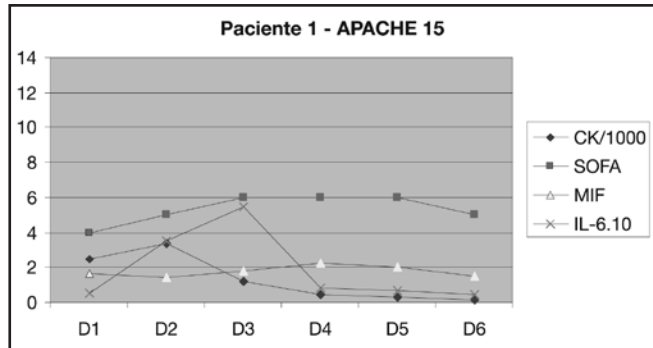


Figura 1 – Evolução Diária do Paciente 1

### Paciente 2

Paciente do sexo masculino, 19 anos, internado no CTI vítima de trauma por artefato explosivo, apresentando fratura exposta em platô tibial direito e femur esquerdo. Durante sua permanência no CTI apresentou rabdomiólise e insuficiência renal aguda. Recebeu alta após seis dias de permanência no CTI.

Na figura 2 estão apresentados os resultados dos valores do escore APACHE II, SOFA, MIF, IL-6 e CK do primeiro (D1) ao sexto (D6) dias de internação.

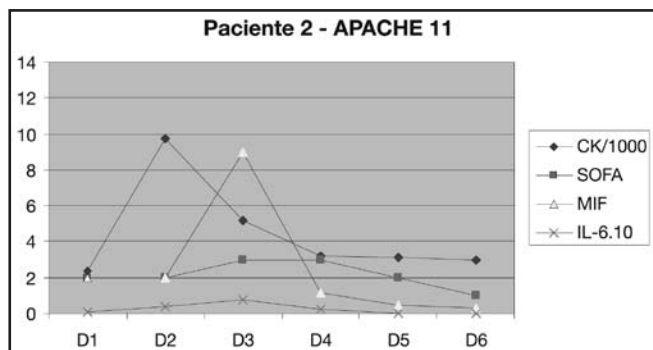


Figura 2 – Evolução Diária do Paciente 2

### Paciente 3

Paciente do sexo masculino, 19 anos, internado no CTI vítima de trauma por artefato explosivo com quadro de trauma torácico, apresentando hemopneumotórax à

direita e pneumotórax à esquerda, queimadura de 2º grau em face e vias aéreas, fratura na clavícula esquerda além de ferida cortocontusa em membro superior esquerdo. Evoluiu com quadro de insuficiência respiratória aguda, choque séptico, rabdomiólise e insuficiência renal aguda. Permaneceu no CTI por 13 dias, recebendo alta para o quarto.

Na figura 3 estão apresentados os resultados dos valores do escore APACHE II, SOFA, MIF, IL-6 e CK do primeiro (D1) ao sexto (D6) dias de internação.

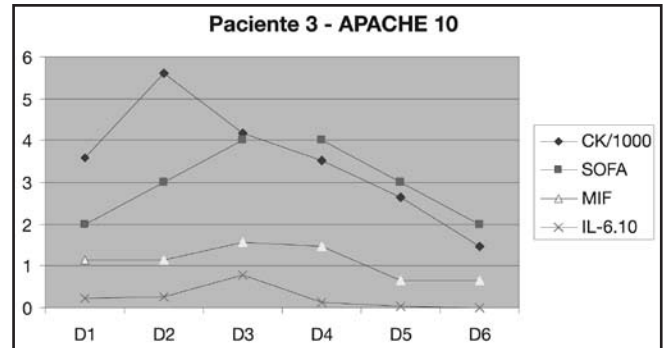


Figura 3 – Evolução Diária do Paciente 3

### Paciente 4

Paciente do sexo masculino, 19 anos, internado no CTI vítima de trauma por artefato explosivo, apresentando na admissão traumatismo cranioencefálico com ferida cortocontusa extensa em couro cabeludo e amputação traumática de perna direita. Durante a internação apresentou quadro de rabdomiólise, permanecendo no CTI por seis dias. Recebeu alta no 7º dia para o quarto.

Na figura 4 observam-se os resultados dos valores do escore APACHE II, SOFA, MIF, IL-6 e CK do primeiro (D1) ao sexto (D6) dias de internação.

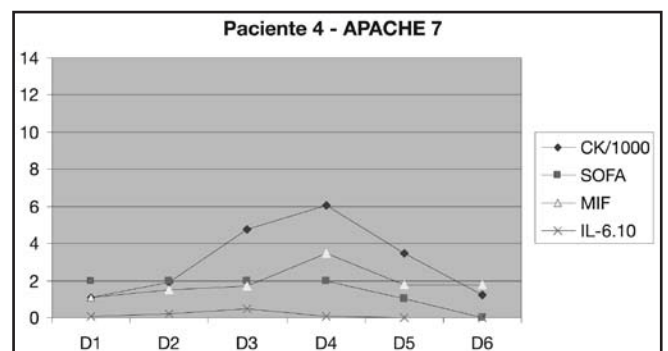


Figura 4 – Evolução Diária do Paciente 4

Na tabela 1 pode-se observar as variações dos valores diários das citocinas IL-6 e MIF, do escore SOFA, da CK e o escore APACHE II de cada paciente.

Tabela 1 - APACHE II e Valores Diários do MIF, IL-6, Escore SOFA e CK.

Pacientes			Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6
1 (39 anos)	APACHE 11	SOFA	4	5	6	6	6	5
		CK (U/L)	2450	3350	1185	454	325	123
		MIF (pg/mL)	1,656	1,451	1,812	2,219	2,055	1,508
		IL-6 (pg/mL)	0,05	0,35	0,55	0,07	0,06	0,04
2 (19 anos)	APACHE 10	SOFA	2	2	3	3	2	1
		CK (U/L)	2355	9730	5170	3200	3100	3000
		MIF (pg/mL)	1,992	1,963	8,956	1,122	0,447	0,336
		IL-6 (pg/mL)	0,05	0,38	0,77	0,25	0,01	0,01
3 (19 anos)	APACHE 8	SOFA	2	3	4	4	3	2
		CK (U/L)	3655	5600	4170	3510	2640	1475
		MIF (pg/mL)	1,143	1,146	1,551	1,477	0,647	0,645
		IL-6 (pg/mL)	0,23	0,27	0,79	0,13	0,03	0,01
4 (19 anos)	APACHE 6	SOFA	1	2	3	2	1	1
		CK (U/L)	1105	1918	4790	6040	3500	1236
		MIF (pg/mL)	1,067	1,517	1,726	3,465	1,792	1,742
		IL-6 (pg/mL)	0,04	0,19	0,49	0,25	0,01	0,008

## DISCUSSÃO

A síndrome de esmagamento é um quadro clínico que pode se desenvolver em pessoas que foram submetidas a algum tipo de compressão mecânica de parte de seu corpo. Pode ocorrer acentuado edema na região acometida acarretando sofrimento circulatório, instabilidade hemodinâmica e choque. A insuficiência renal aguda ocorre em grande percentagem destes pacientes e se acompanha de elevada mortalidade<sup>11</sup>. O quadro clínico típico da síndrome de esmagamento é predominantemente resultado de rhabdomiólise traumática e subsequente liberação do conteúdo das células musculares lesadas<sup>12</sup>. Com o estiramento da membrana sarcoplasmática, íons como sódio, cálcio e água invadem a célula muscular ocorrendo liberação de potássio, mioglobina, fosfato e urato da célula para a circulação. O evento final é choque, acidose metabólica, hipercalemia, síndrome compartimental e insuficiência renal aguda. A insuficiência renal aguda é a complicação mais grave da SE e ocorre pela combinação de hipovolemia com subsequente vasoconstrição renal e pela lesão provocada por substâncias nefrotóxicas como a mioglobina, urato e fosfato. A causa mais comum do choque é o seqüestro de fluidos para o compartimento do músculo lesado, desviando líquido do espaço intravascular para o intracelular causando dor muscular. As alterações eletrolíticas associadas à acidose metabólica promovem efeito inotrópico negativo. Níveis crescentes de CK estão associados ao desenvolvimento de insufici-

ência renal aguda (IRA) e à mortalidade<sup>2</sup>. Outros autores sugerem que simplesmente usando o número de membros acometidos pelo trauma se obteria uma estimativa mais prática da gravidade do quadro, por exemplo, o esmagamento de uma, duas, ou três extremidades levaria a incidência de IRA em 50%, 75% e 100% dos casos, respectivamente<sup>13</sup>.

Em 2004, Nishihira realizou estudo sobre a concentração do MIF em pacientes com trauma fechado grave, sugerindo que esta citocina poderia ter papel importante no prognóstico, refletindo a gravidade do trauma<sup>14</sup>. A migração de leucócitos é um mecanismo essencial na imunidade do hospedeiro. Entretanto, uma vez recrutados para o local da lesão tecidual, os leucócitos constituem, através de seu próprio mecanismo de ação, a causa principal de inflamação e lesão deste tecido ou da parede dos vasos.

Frink e col.<sup>15</sup>, investigando o efeito do sexo e idade na resposta imunológica pós-trauma, verificou que pacientes que evoluíram com síndrome de disfunção orgânica múltipla (MODS) apresentavam maior concentração plasmática de IL-6, IL-8 e IL-10. Estes pacientes evoluíram com mais frequência para sepse e apresentavam maior mortalidade. Outro estudo publicado em 2002 correlacionou IL-6 e IL-10 com gravidade da lesão por trauma em alcoólatras<sup>8</sup>. Em 1998, Seekamp observou que houve correlação entre nível de IL-6 e gravidade da lesão cirúrgica de isquemia/reperfusão<sup>6</sup>. Todos os estudos demonstraram que a IL-6 pode apresentar um papel prognóstico nesta síndrome.

Na tabela 1 observa-se que todos os pacientes apresentaram níveis crescentes de CK desde a internação, apresentando um pico em torno do terceiro dia de internação. Essa elevação foi acompanhada pela elevação do escore SOFA um pouco mais tardia. Ambos decresceram em seguida até o sexto dia. Esses dados sugerem correlação entre trauma muscular e falência orgânica. Os valores das citocinas inflamatórias IL-6 e MIF também acompanharam o mesmo desenho, alcançando valores mais elevados em torno do terceiro dia, decrescendo a seguir. As elevações e diminuições nos níveis de CK foram acompanhadas respectivamente por variações semelhantes nas citocinas inflamatórias e no escore SOFA, sugerindo interdependência entre esses fatores. Na figura 5 observa-se a variação das médias diárias destas variáveis.

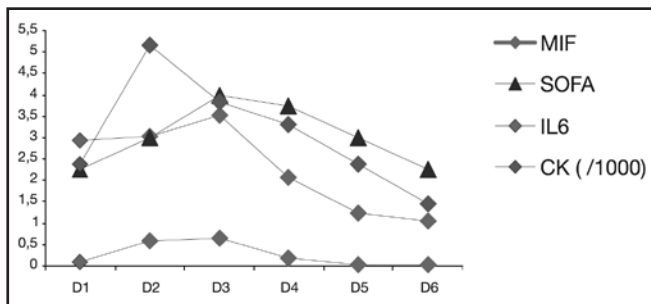


Figura 5 – Valores Médios Diários da CK, IL-6, MIF e Escore SOFA

Estudos prévios Já haviam demonstrado correlação entre trauma e liberação de citocinas inflamatórias<sup>1,8</sup>, bem como associação entre liberação de IL-6 e falência orgânica<sup>15</sup>, propondo um papel prognóstico/diagnóstico para a sua medição<sup>14</sup>.

## CONCLUSÃO

Embora a utilização de citocinas como indicadores de gravidade no trauma possa ser tema de interesse, a pequena amostra aqui apresentada não nos permite maiores conclusões. Nenhum teste de correlação pode

ser realizado devido ao risco de incorrer em correlações espúrias. O pequeno número de casos estudados impossibilitando a realização de análise adequada não permite uma ilação efetiva entre gravidade e o papel destes indicadores em prognóstico ou manuseio destes pacientes.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Patrícia P. Bozza, PhD, pesquisadora associada do Departamento de Microbiologia e Farmacodinâmica do Instituto e Fundação Oswaldo Cruz, pela contribuição na realização deste estudo.

## REFERÊNCIAS

- Smith J, Greaves I - Crush injury and crush syndrome: a review. *J Trauma*, 2003;54:(Suppl5):S226-S230.
- Greaves I, Porter K - Consensus statement on crush injury and crush syndrome. *Accid Emerg Nurs*, 2004;12:47-52.
- Chuang CC, Hung CJ, Tsai MC et al - High concentrations of circulating macrophage migration inhibitory factor in patients with severe blunt trauma: Is serum macrophage migration factor concentration a valuable prognostic factor? *Crit Care Med*, 2004;32:734-739.
- Calandra T, Roger T - Macrophage migration inhibitory factor: a regulator of innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2003;3:791-800.
- Gueugniaud PY, Fabreguette A, Perrin C et al - Hemodynamic profile and serum cytokines in crush syndrome. Analogy with severe burns. *Presse Med*, 1996;25:449-451.
- Seekamp A, Jochum M, Ziegler M et al - Cytokines and adhesion molecules in elective and accidental trauma-related ischemia/reperfusion. *J Trauma*, 1998;44:874-882.
- Finnerty CC, Herndon DN, Przkora R et al - Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients. *Shock*. 2006;26:13-19.
- von Heymann C, Langenkamp J, Dubisz N et al - Posttraumatic immune modulation in chronic alcoholics is associated with multiple organ dysfunction syndrome. *J Trauma*, 2002;52:95-103.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al - APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985;13:818-829.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J et al - The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22:707-710.
- Bywaters EG, Beall D - Crush injuries with impairment of renal function. 1941. *J Am Soc Nephrol*, 1998;9:322-332.
- Ward MM - Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. *Arch Intern Med*, 1988;148:1553-1557.
- Oda Y, Shindoh M, Yukioka H et al - Crush syndrome sustained in the 1995 Kobe, Japan, earthquake: treatment and outcome. *Ann Emerg Med*, 1997;30:507-512.
- Nishihira J - A novel mediator-macrophage migration inhibitory factor. *Nippon Rinsho*, 2004;12:2205-2211.
- Frink M, Pape H, van Griensven M et al - Influence of sex and age on MODS and cytokines after multiple injuries. *Shock*, 2007;27:151-156.