

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

**GUSTAVO ARAÚJO MENDES**

**TOXICIDADE INDUZIDA POR FÁRMACOS: UMA VISÃO SISTÊMICA DO  
ACOMETIMENTO RENAL**

Trabalho de conclusão de curso em formato de artigo elaborado como requisito parcial para obtenção de título de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação do professor Dr. Ranieri Rodrigues de Oliveira.

BRASÍLIA

2018

## **Toxicidade induzida por fármacos: uma visão sistêmica do acometimento renal**

Gustavo Araújo Mendes<sup>1</sup>  
Ranieri Rodrigues de Oliveira<sup>2</sup>

### **Resumo**

Nos últimos anos tornou-se objeto de estudo dos pesquisadores as intoxicações renais por medicamentos. À vista disso, esse trabalho pretende abordar os mecanismos patológicos dos principais fármacos com maior potencial de causar nefrotoxicidade. O estudo da anatomia renal, do néfron e dos podócitos permite detalhar a ação do fármaco nesse órgão detalhadamente. Os AINE's, por exemplo, são capazes de inibir as COX's, que são enzimas produtoras de mediadores inflamatórios, essa inibição pode gerar efeitos vasoconstritores severos, desencadeando IRA ou IRC. Outros fármacos, como os antirretrovirais e os antibióticos também têm mecanismos próprios de toxicidade; o primeiro é capaz de induzir apoptose, devido aos efeitos inibitórios de importantes sínteses proteicas, e o segundo, citólise, tendo em vista a instabilidade de membrana provocadas pela substância. Além disso, alguns fármacos têm propriedades farmacocinéticas que provocam cristalúria nos canais urinários, podendo desencadear nefrolitíase. O conhecimento sobre os mecanismos de toxicidade desses fármacos é essencial para a medicina e às análises clínicas, já que pode estar associado à uma manifestação clínica ou um achado laboratorial, podendo alterar a conduta de diagnóstico e tratamento.

**Palavras-chave:** intoxicações; fármacos; nefrolitíase; nefrotoxicidade

### **Drug-Induced Toxicity: A Systemic View of Renal Impairment**

#### **Abstract**

In recent years, it has become the object of study of the researchers the renal poisoning by medications. In view of this, this work intends to address the pathological mechanisms of the main drugs with greater potential to cause nephrotoxicity. The study of the renal anatomy, the nephron and the podocytes allows to detail the action of the drug in this organ in detail. NSAIDS, for example, are capable of inhibiting COX's, which are enzymes producing inflammatory mediators, this inhibition can generate severe vasoconstrictor effects, triggering ARF or CRI. Other drugs, such as antiretrovirals and antibiotics, also have their own toxicity mechanisms; The first is capable of inducing apoptosis due to the inhibitory effects of important protein synthesis, and the second, cytolysis, in view of the membrane instability caused by the substance. In addition, some drugs have pharmacokinetic properties that cause crystalluria in the urinary canals, which may trigger nephrolithiasis. Knowledge about the toxicity mechanisms of these drugs is essential for medicine and clinical analyses, since it may be associated with a clinical manifestation or a laboratory finding, which may alter the diagnostic and treatment approach.

**Keywords:** intoxication; drugs; nephrolithiasis; nephrotoxicity

---

<sup>1</sup> Acadêmico de Biomedicina do UniCEUB

<sup>2</sup> Professor do UniCEUB

## 1. INTRODUÇÃO

O néfron é a menor parte anatômica dos rins. Suas principais funções são: filtração e excreção de toxinas, substâncias em excesso e controle da homeostase do corpo, isto é, controle ácido-base, pressão arterial e equilíbrio hidroeletrólítico (RUSSO, 2013).

Os podócitos são unidades celulares que constituem a região epitelial do néfron. Estas células formam a membrana basal, região onde ocorre a primeira etapa da filtração glomerular. Por essa razão, quando o néfron é atingido por um grande potencial tóxico, os podócitos são as primeiras células a alterarem sua morfologia, desencadeando o processo de nefrotoxicidade (SOUZA et al., 2008).

Uma das classes de substâncias com potencial nefrotóxico são os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE's). De 1994 a 1997, entidades brasileiras especializadas no assunto registraram que, entre outras intoxicações medicamentosas, 10% foram causadas por AINE's (MELGAÇO et al., 2010).

Entre as classes de anti-inflamatórios não esteroidais, existem os AINE's inibidores inespecíficos das ciclooxigenases (COX). Os medicamentos com essas propriedades são os principais indutores da toxicidade, tendo em vista que, devido à sua inespecificidade com a COX-2 – maior responsável pela inflamação, causa efeitos indesejáveis. Desta forma, os AINE's não seletivos, como: a indometacina, o ibuprofeno, o naproxeno e o diclofenaco, são capazes de exercerem suas funções anti-inflamatórias, mas, como consequência, prejudicam os rins e diversos outros órgãos do corpo (MICHELIN et al., 2006).

Outros exemplos de fármacos com capacidades nefrotóxicas são os da classe antirretroviral (ARV). Estes medicamentos são utilizados para aumentar a sobrevivência dos portadores de VIH, transformando a manifestação da doença de aguda para crônica. Em contrapartida, devido ao processo crônico, os usuários precisariam manter o uso da droga constante, criando-se assim a Terapia Antirretroviral de Alta Eficácia (HAART). Esse estresse medicamentoso, devido a utilização prolongada desencadeou uma série de problemas sistêmicos, tornando, em muitas vezes, um agravo à enfermidade já incidente (GARÇA, 2016).

Além desses, há também uma classe de fármacos muito utilizada na atualidade: os antimicrobianos. Estes compostos são capazes de erradicar colônias inteiras de bactérias e outros microrganismos em pacientes infectados. Uma das classes de antibióticos de enorme importância clínica são os aminoglicosídeos, estes agem bloqueando o ribossomo bacteriano, que diminui a síntese proteica e gera prejuízos letais. Porém, em detrimento disso, também foi observado que essas substâncias têm dificuldades de serem eliminadas pelo rim, pois apresentam grande afinidade com a membrana celular do néfron, facilitando sucessivas reabsorções pelos túbulos, desencadeando um processo de nefrotoxicidade (OLIVEIRA; CIPULLO; BURDMANN, 2006).

Alguns fármacos também podem originar nefrolitíase, uma condição patológica na qual são depositados sais de cálcio, cistina e/ou ácido úrico nas vias do néfron. Esta situação é motivada pelos efeitos adversos do medicamento, como: alteração da concentração urinária, baixa solubilidade ou elevada excreção do fármaco ingerido, facilitando o depósito de cálculos (DA SILVA, 2015).

As diferentes classes de fármacos apresentados demonstram que há uma grande variedade de efeitos adversos nas substâncias ingeridas, desde drogas simples de uso oral, até terapias complexas de administração endovenosa. Portanto, a partir dos estudos sobre a nefrotoxicidade desses medicamentos, este presente trabalho buscou definir as principais classes farmacológicas e seus respectivos mecanismos de toxicidade renal.

## **2. METODOLOGIA**

O seguinte trabalho buscou elaborar uma revisão narrativa da literatura. Este método se caracteriza por uma abordagem ampla, a fim de argumentar um determinado tema. No entanto, pode não apresentar dados absolutos sobre determinado tema, sendo apenas possível qualificar as evidências; isso torna a triagem da literatura a critério do elaborador, podendo não incluir todas as pesquisas e informações disponíveis (ROTHER, 2007).

Para a realização desse trabalho, foram apreciados relevantes estudos e pesquisas acerca da nefrotoxicidade mediada por medicamentos. Também

foram consideradas doenças renais decorrentes de toxicidade secundária e sua cascata de agressão ao organismo.

A busca por evidência nas diversas fontes, temas e metodologias foi essencialmente considerada ao compor a pesquisa para este estudo. Porém, vale ressaltar que a seleção de estudos randomizados baseados na validade interna das evidências podem não assegurar total complexidade de uma revisão de literatura.

As referências literárias sobre a nefrotoxicidade decorrente de medicamentos foram extraídas a partir das bases de dados SciELO e Google Acadêmico, e os repositórios da Universidade de Porto, Universidade de Lisboa e Universidade de São Paulo, que são referências internacionais em publicações de estudos científicos do gênero. Além disso, foram utilizadas exclusivamente na língua portuguesa as palavras chave “fisiologia do rim”, “nefrotoxicidade por fármacos” e “nefrolitíase por fármacos” para melhor precisão dos resultados ao longo das pesquisas de literatura, porém, bibliografias em língua inglesa encontradas pelas plataformas de pesquisa apresentadas acima também foram aproveitadas.

As referências utilizadas para compor esta revisão foram selecionadas utilizando-se critérios de atualidade. O intervalo de seleção está entre os anos 2009 e 2019, pois foi definido um limite de 10 anos até o ano de conclusão deste trabalho. Porém, publicações mais antigas foram excepcionalmente utilizadas como parte essencial da fundamentação teórica e para melhor completude do tema abordado.

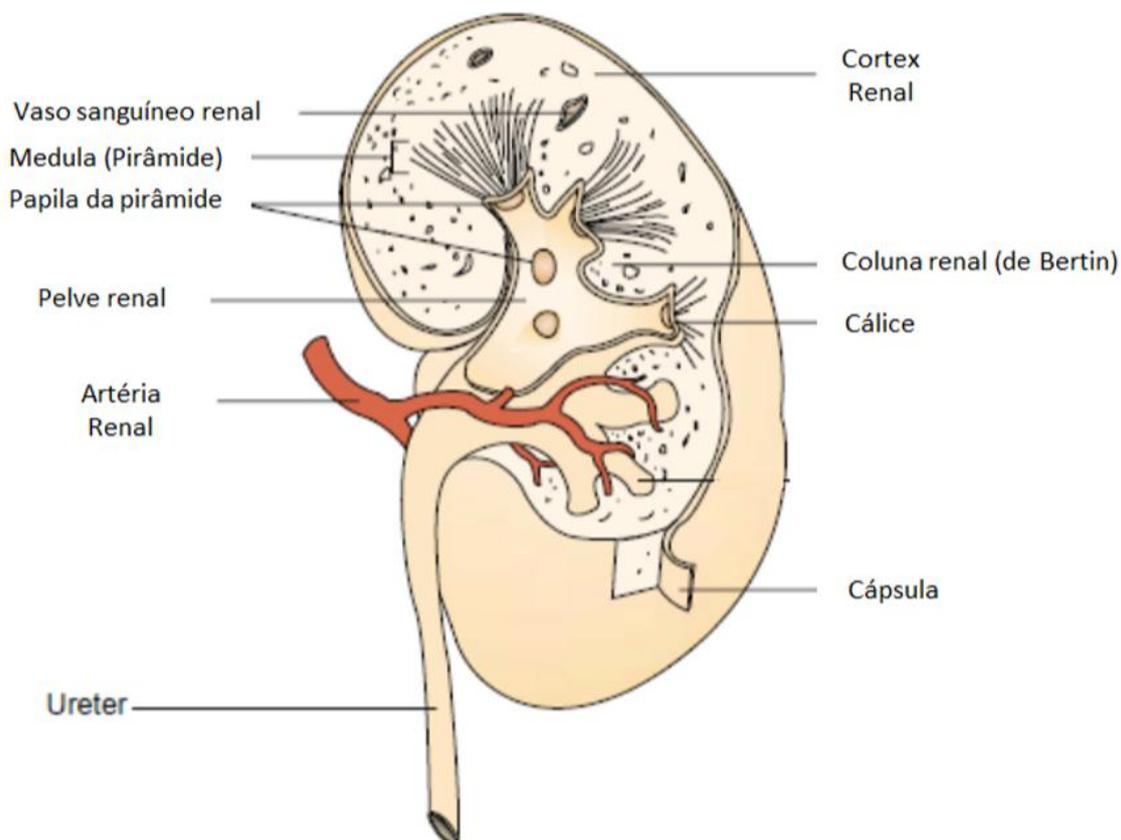
### **3. DESENVOLVIMENTO**

#### **3.1 Anatomia e função renal**

Os rins são um par de órgãos encapsulados, localizados posteriormente ao peritônio (Figura 1). Essas estruturas são constituídas por duas principais regiões: o córtex e a medula, responsáveis pela filtração sanguínea, que selecionam substâncias de interesse para o corpo, eliminando as de menor importância. Tendo em vista sua grande funcionalidade, o rim apresenta vascularização rica, recebendo grande parte do débito cardíaco. Por essa razão,

o órgão também está vulnerável a problemas circulatórios, como a hipertensão, podendo causar isquemias, além de sofrer toxicidade de substâncias do sangue (RUSSO, 2013).

Figura 1 - Anatomia do rim.



Fonte: PORTH; MATFIN, 2010.

Cada rim possui cerca de 1 milhão de néfrons, que são as unidades anatômicas renais efetivamente responsáveis pelo processo de filtração sanguínea. O néfron compõe tanto a região cortical quanto a medular e é subdividido entre as seguintes partes: glomérulo, cápsula de Bowman, túbulo contorcido proximal, alça de Henle, túbulo contorcido distal e ducto coletor. A filtração inicia-se na cápsula de Bowman, parte interna ao glomérulo, que separa as células e proteínas do resto do líquido, seguindo pelo túbulo contorcido proximal e as outras regiões, onde o filtrado sofrerá mais processos de seletividade, podendo ser excretado para a bexiga através do ducto coletor (WIDMAIER et al., 2017).

As células de maior importâncias para a citologia renal são os podócitos. Estes constituem o epitélio glomerular, apresentando prolongamentos em sua estrutura, que estão em profundo contato com a lâmina basal dos capilares - região de passagem do filtrado glomerular. Tendo em vista sua disposição, os podócitos formam a primeira membrana de filtração, controlando o fluxo de substâncias do sangue para o néfron (SOUZA et al., 2008).

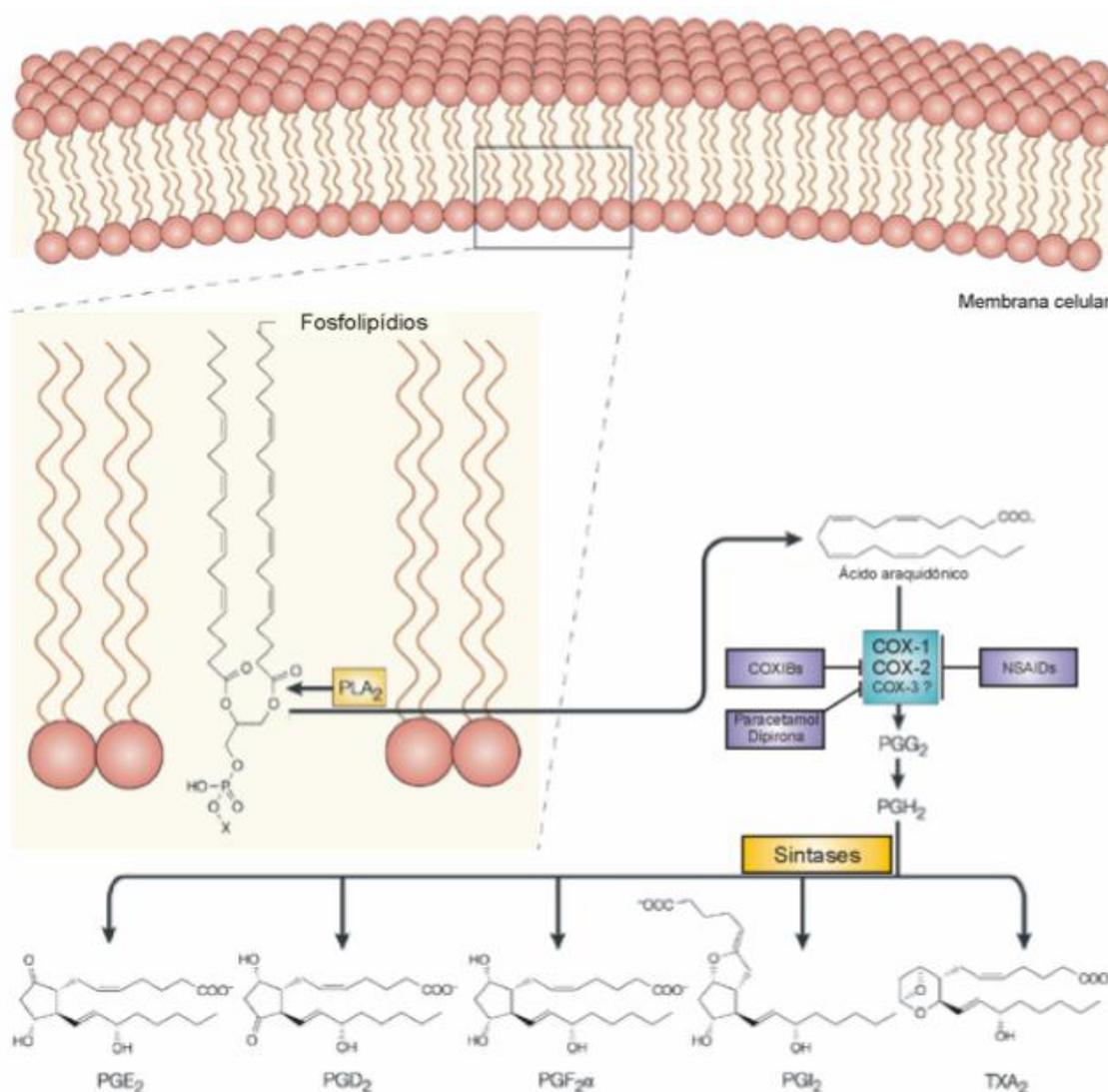
Os podócitos apresentam diversos mecanismos de transporte de membrana, incluindo: transporte ativo, transporte passivo, difusão facilitada e transporte ativo secundário. Sendo o transporte ativo mediado por interações iônicas entre sódio, potássio, hidrogênio e cálcio, e principal forma de passagem de substâncias medicamentosas no néfron. Em alguns casos, essa interação entre podócitos e fármacos pode gerar perturbações iônicas, desencadeando patologias renais características de nefrotoxicidade (GEORGE; NEILSON, 2008).

### **3.2 Ciclooxygenases e perfusão renal**

Ao final do século XX, pesquisadores isolaram e clonaram os genes da ciclooxigenase-1 (COX-1), enzima essencial na síntese de prostaglandinas, que são hormônios associados a sinais de inflamação tecidual. Posteriormente, também foram verificados genes para uma segunda isoforma, a COX-2, apresentando genes praticamente idênticos a primeira, diferenciando-as por sequenciamentos genéticos de expressão celular e reatividade à alguns estímulos (CARVALHO; CARVALHO; SANTOS, 2004).

Tanto a COX-1 quanto a COX-2 oferecem mecanismos de resposta inflamatória essenciais frente a estímulos nocivos, sendo a primeira mais presente em estímulos sistêmicos e a segunda, mais localizados. Esse processo inflamatório inicia-se a partir da produção de prostaglandinas pelas enzimas (Figura 2), que se manifestam em três diferentes etapas: uma fase aguda, fornecendo vasodilatação e permeabilidade capilar aumentada; fase sub-aguda, apresentando infiltração leucocitária; e fase crônica, caracterizada por degeneração do líquido tissular seguido de fibrose (SOMVANSI et al, 2007).

Figura 2 – Biossíntese de prostaglandinas e tromboxano A<sub>2</sub> pelas COX's.



Fonte: OLIVEIRA, 2007.

A COX-1, por estar mais bem distribuída entre os tecidos, é um componente muito importante para a integridade corporal. Nos rins, as ciclooxigenases-1 encontram-se na parede endotelial vascular das arteríolas, tanto na região aferente e eferente, assim como nos glomérulos e nas regiões medulares e corticais da alça de Henle e dos ductos coletores. Logo, a COX-2, embora em menor quantidade que a COX-1, também tem grande participação na função renal. A molécula é encontrada tanto na medula quanto no córtex renal e expressa-se principalmente nos podócitos e nas células das arteríolas. Através de análises, também foi possível observar que algumas derivadas das ciclooxigenases-2 tem a capacidade de regularem o transporte de sódio e cloro

no néfron e de água e fluxo sanguíneo na medula. Porém, essa intervenção hemodinâmica renal depende de expressões das prostaglandinas, em situações específicas e, geralmente, incomuns (MICHELIN et al., 2006).

A COX-2 é responsável pela produção das prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) e L<sub>2</sub> (PGL<sub>2</sub>), hormônios com funções fisiológicas bem definidas. A primeira tem ação contrarreguladora do sódio que é reabsorvido na região tubular distal, reduzindo o retorno de sal para equilibrar sua concentração renal; também regulam a filtração de potássio ao estimular sua secreção pelos túbulos renais. Logo, a segunda apresenta função vasodilatadora no endotélio dos capilares, aumentando o influxo de sangue para o glomérulo; isso ocorre como uma tentativa de equilibrar a taxa de filtração glomerular (TFG) em situações de baixa pressão arterial, promovendo maior fluxo tubular (NETO, 2014).

### **3.3 Anti-inflamatórios não esteroidais**

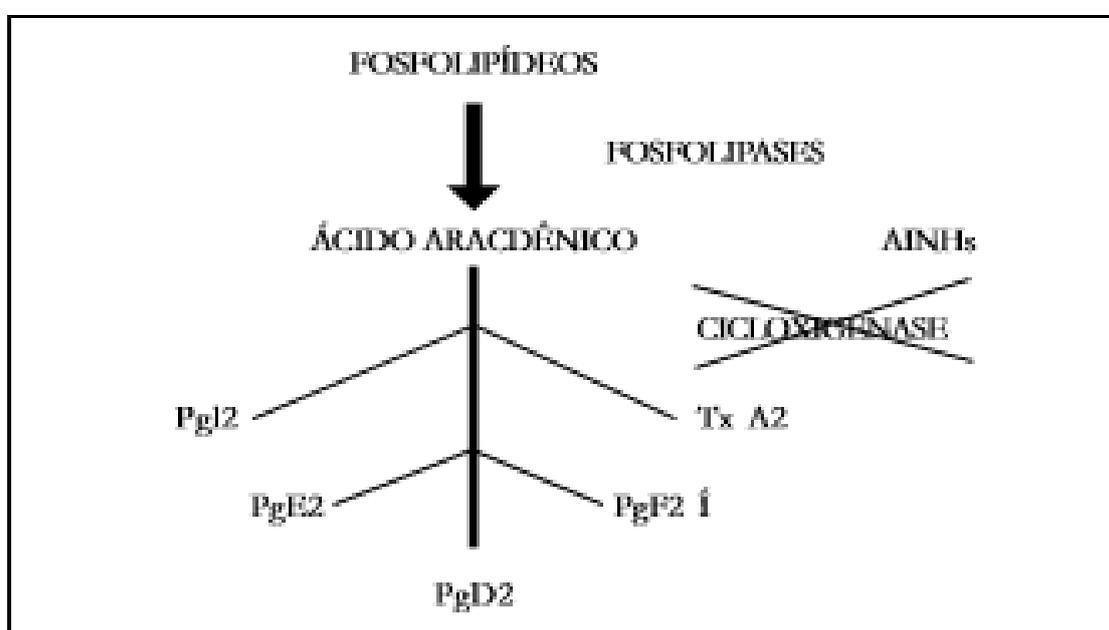
Em busca de substâncias eficazes na capacidade de reduzir sintomas inflamatórios e dor, foram criados os Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINE's) não seletivos. Essa classe medicamentosa atua como inibidora da produção de prostaglandinas (Figura 3) a partir do ácido aracdônico. O processo atinge diretamente o sítio das ciclooxigenases, reduzindo sua função química em diversas atividades pelo corpo e aumentando o risco de desencadear efeitos adversos, especialmente nos rins (MONTEIRO et al., 2008).

Foi observado um grande potencial nefrotóxico em AINE's não seletivos com administração superior a 100 mg/dL por dia (MONTEIRO et al., 2008). Essa concentração elevada pode desencadear insuficiência renal aguda hemodinâmica (IRAH), principalmente em situações que há um hiperfluxo renal, estimulando a liberação de mediadores químicos vasoconstritores, como a norepinefrina e a angiotensina II. Com a inibição das COX's pelos AINE's, a produção de prostaglandinas se torna escassa, não podendo contrabalancear a ação dos hormônios. Essa vasoconstrição constante reduz drasticamente a taxa de filtração glomerular (TFG), podendo desenvolver a IRAH (DELFINO; MOCELIN, 1995).

Além da IRAH, os AINE's não seletivos também podem favorecer o desenvolvimento de síndrome nefrótica, mesmo que mais raramente. A doença

é caracterizada pela presença de glomerulonefrite e, às vezes, nefrite intersticial decorrente da proteinúria, formando um infiltrado inflamatório tubular. A toxicodinâmica da síndrome nefrótica por AINE's se dá pelo encaminhamento do ácido araquidônico do sítio das COX's para o das ALOX5 (aracdonato 5-lipoxigenase), que sintetizarão leucotrienos, provocando ativação indevida de células T na região. Estas células liberaram citocinas pró-inflamatórias, degenerando a barreira glomerular e facilitando a passagem de proteínas e outras substâncias sanguíneas (MELGAÇO et al., 2010).

Figura 3 – Esquema simplificado da biossíntese das prostaglandinas.



Fonte: DELFINO; MOCELIN, 1995.

A COX-1 está presente em várias partes do corpo, exercendo outras funções não inflamatórias, e como os AINE's não seletivos inibem ambas as COX-1 e COX-2, torna essa classe farmacológica muito propícia a efeitos indesejáveis em vários órgãos. Como a COX-2 exerce função inflamatória mais bem definida, pesquisadores buscaram formular AINE's que pudessem ter ações mais seletivas a essa isoforma. Esses fármacos foram intitulados "coxibs" e são atualmente os mais utilizados no tratamento de inflamação e dor (KUMMER; COELHO, 2002).

Apesar da tentativa de reduzir a toxicidade renal pela criação dos coxibs, existem alguns escassos relatos que também evidenciam efeitos adversos

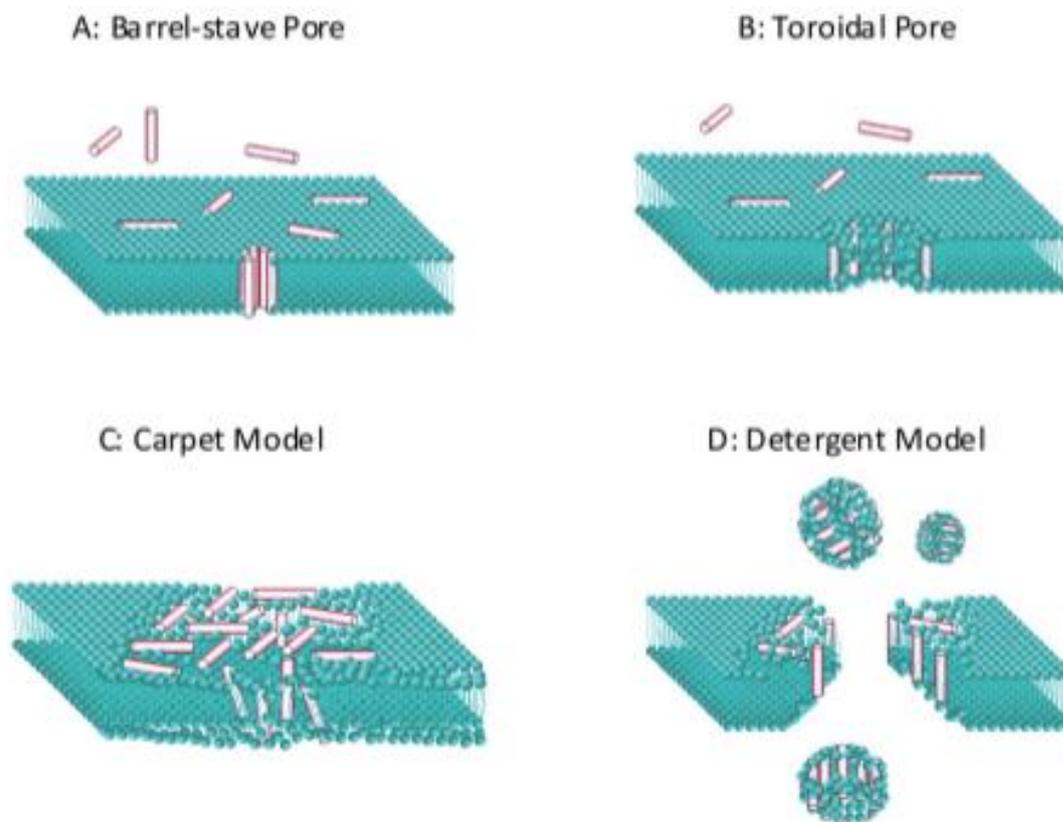
desses fármacos aos rins. O rofecoxib e o celecoxib, por exemplo, estão associados à formação de edema e hipertensão arterial em pacientes com depleção de sódio. Isso se deve à inibição das COX-2 dos rins, o que diminui a quantidade de prostaglandinas, causando desregulação do controle tubular e, conseqüentemente, aumentando a reabsorção de sódio e redução da taxa de filtração glomerular (BRICKS; SILVA, 2005).

### **3.4 Antimicrobianos**

Os antimicrobianos são fármacos utilizados no combate a infecções e doenças promovidas por microrganismos. Apresentam grande eficácia nos seus mecanismos de ação e, por serem drogas de fácil acesso, passaram a ser utilizados indiscriminadamente, ao ponto de os microrganismos desenvolverem resistência a essas medicações. Esse problema criou dificuldades terapêuticas, desafiando os pesquisadores a buscarem soluções mais eficazes e mais específicas (PEDROCA, 2018). Os peptídeos antimicrobianos (PAM's), por exemplo, são um dos compostos alternativos com grande potencial antibacteriano, os tornando promissores no tratamento de doenças infecciosas, principalmente por conta de sua ação citotóxica (Figura 4), levando à ruptura da membrana celular bacteriana (FERNANDES et al., 2013).

Os peptídeos antimicrobianos são substâncias hidrofóbicas com predominância de cargas positivas. Isso torna a molécula mais suscetível a interações com a bactéria, tendo em vista sua afinidade com a membrana celular do microrganismo: a hidrofobia e as cargas negativas das faces externas, garantindo uma ligação mais forte. Essa característica torna os PAM's mais seletivas às células bacterianas do que as humanas, já que estas, apesar de hidrofóbicas, não fornecem interações eletrostáticas suficientes para uma ligação forte (Figura 5). Em contrapartida, o mesmo não acontece nos podócitos, pois estes apresentam mecanismos de filtração que envolvem trocas de polaridade da membrana, tornando a ligação com os PAM's mais forte, e, conseqüentemente, estes expressarão seus mecanismos citolíticos. Isso tem mais chances de acontecer quando há aumento da dose terapêutica para que o paciente responda ao tratamento (CARVALHO; MACHINI, 2013).

Figura 4 – Ilustrações dos principais modelos de ação das PAM's sobre a membrana celular bacteriana.



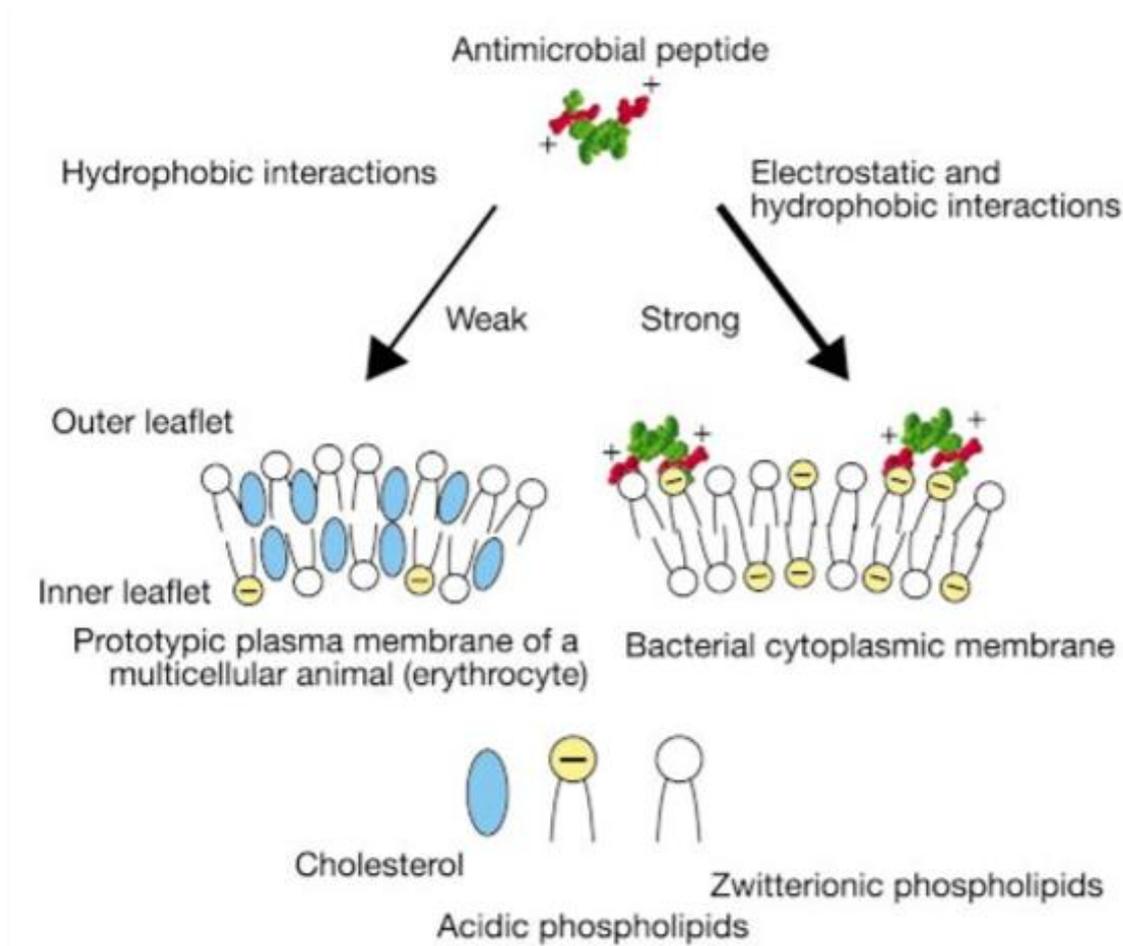
Fonte: Adaptado de ALMEIDA, 2018.

Além dos PAM's, a terapêutica antibacteriana inclui a classe antimicrobiana dos aminoglicosídeos. Essas substâncias foram criadas a partir da extração de proteínas produzidas por actinomicetos de solo, os quais tinham o poder de inibir o crescimento de diferentes cepas de bactérias, principalmente gram negativas aeróbicas (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2010).

Os aminoglicosídeos são compostos de farmacocinética limitada. Pois, por serem polares, diluem facilmente em meio aquoso, como o trato gastrointestinal, dificultando a absorção da substância, tanto por via oral, quanto retal. Por essa razão, sua via de administração adequada é a parenteral, principalmente meio endovenoso. Além disso, os aminoglicosídeos são fármacos de rápida eliminação, pois possuem meia vida sanguínea de 3 horas de duração. Isso se deve tanto à carência da capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, quanto à sua insolubilidade em lipídeos, dificultando a perfusão pela membrana plasmática celular da maioria das células. Essa farmacocinética

torna-o um fármaco de potencial tóxico, podendo ser prejudicial para diversos órgãos (OLIVEIRA; CIPULLO; BURDMANN, 2006).

Figura 5 – Esquema molecular da seletividade dos PAM's



Fonte: Adaptado de CARVALHO; MACHINI, 2013.

Estudos demonstram que os aminoglicosídeos, por conta de sua meia vida reduzida, são ligeiramente filtrados pelos rins. Porém, foi observado que essas substâncias têm certa afinidade pela membrana celular das células tubulares, podendo forçar sucessivas reabsorções pelo canal, principalmente no túbulo contorcido proximal (OLIVEIRA; CIPULLO; BURDMANN, 2006). O edema celular é a primeira observação patológica, causado pela internalização da substância pelos lisossomos, que acumulam na célula. Essa internalização influencia as organelas a liberarem grande quantidade de hidrolases, causando necrose tecidual e, subsequentemente, obstruindo as vias de filtração do néfron (SOUZA, 2008).

Há também um grupo de antibióticos muito eficaz contra bactérias gram-negativas que tem demonstrado alto grau de toxicidade, as polimixinas. Estas substâncias são formadas basicamente pela ligação de um ácido graxo a um peptídeo. Seu mecanismo de ação se baseia no modelo detergente (Figura 4), ligando-se à membrana celular bacteriana e competindo com os íons estabilizadores de membrana, como o cálcio e o magnésio, levando a sua ruptura. As polimixinas podem causar nefrotoxicidade devido ao ácido d-aminobutírico e o ácido graxo em sua constituição, que têm afinidade com as células renais, podendo causar efeitos semelhantes aos observadas nas bactérias, que leva ao aumento de influxo iônico e água. Esse mecanismo costuma provocar edema e lise celular, desencadeando processo inflamatório e necrose (MENDES; BURDMANN, 2009).

Além dos antimicrobianos bacterianos, substâncias com função principal antifúngica também manifestam efeitos adversos que podem causar nefrotoxicidade. A exemplo desses observa-se a anfotericina B, um composto de propriedades lipofílicas, contendo um hidrocarbono hidroxilado como estrutura central, utilizado para tratamento de meningite (FILLIPIN; SOUZA, 2006).

Esse fármaco esteroide interage com a porção lipídica da membrana celular fúngica, competindo com o ergosterol – uma molécula análoga ao colesterol que também tem a função de estabilizar a membrana. Essa competição gera instabilidade e formação de poros, forçando o efluxo de conteúdo intracelular e, conseqüentemente, morte celular. Apesar de sua boa funcionalidade, o medicamento é capaz de manifestar nefrotoxicidade através de dois mecanismos: vasoconstrição renal, pois a molécula pode inibir a síntese de óxido-nítrico – um importante vasodilatador – e lesão tubular, através do mesmo efeito das membranas fúngicas, porém, competindo com o colesterol. A toxicidade envolvida, quando crônica, pode necrosar o tecido e reduzir a taxa de filtração glomerular (BERDICHEVSKI, 2003).

### **3.5 Antiretrovirais**

O vírus da imunodeficiência humana (VIH) é um retrovírus letal e causador da síndrome de imunodeficiência humana adquirida (SIDA). O mecanismo de infecção é dado por um distúrbio imunológico gradual devido ao decaimento dos

níveis de linfócitos CD4. Esse processo é crônico e pode ocorrer de forma assintomática, levando ao desenvolvimento da síndrome (CANINI et al., 2004).

Com o surgimento da terapia antirretroviral (TARV), a expectativa de vida dos portadores de VIH aumentou substancialmente, além de reduzir a mortalidade dos infectados. O tratamento inclui principalmente a interação das seguintes classes de fármacos: Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (INTR), Inibidores Não Nucleosídeos de Transcriptase Reversa (INNTR) e Inibidores de Protease (IP). Esses fármacos atuam como coibidores da replicação viral e da entrada do vírus na célula, e, por mais que não sejam capazes de eliminá-lo do corpo, podem suprimir a carga viral bruscamente (LAZZAROTTO; DERESZ; SPRINZ, 2010).

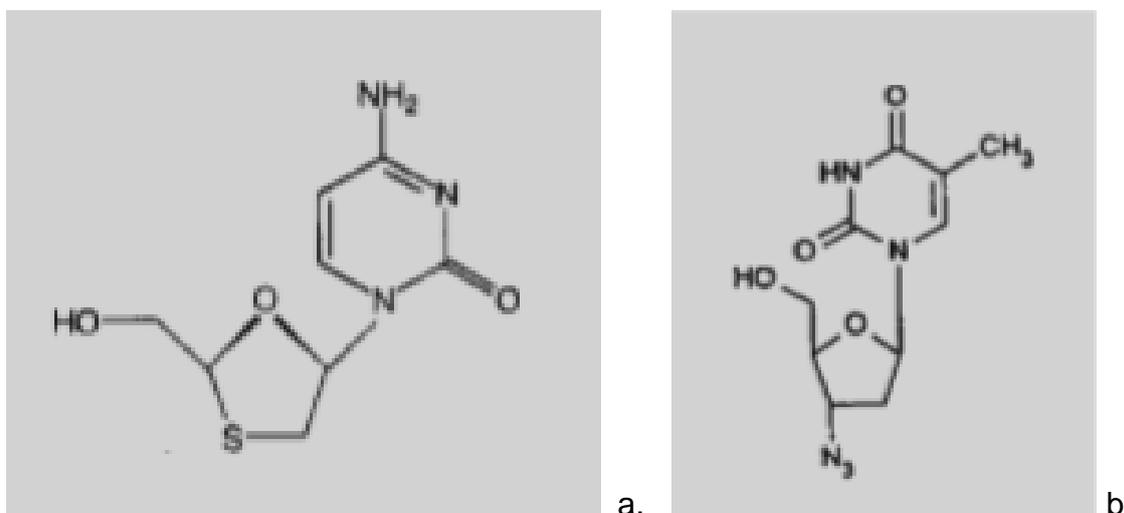
A potencialização da TARV depende de uma composição heterogênea entre 2 INTR's, um INNTR e um IP - ou o mais recente adotado, inibidor da integrase (II). Esse tratamento é mantido de forma contínua, devido à insistência de resíduos virais que podem reincidir caso haja interrupção ou inconstância nesse processo terapêutico. Porém, esse tipo de tratamento, denominado terapia anti-retroviral altamente ativa (*HAART*), é de difícil manutenção, devido principalmente à toxicidade. Os INTR's podem causar acidose láctica, enquanto alguns INNTR's provocam alergias, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, decorrente da glicosúria, creatinúria e hipofosfatemia, podendo levar à necrose tubular aguda; logo, os IP's podem provocar lipodistrofia e hiperglicemia, levando a formação de intolerância gastrointestinal por efeitos secundários. Os efeitos adversos incidem mesmo quando é administrada a dose terapêutica, pois a toxicidade está mais relacionada à frequência de doses ao longo de todo o tratamento (GARÇA, 2016).

Dos fármacos utilizados para tratamento de VIH, destaca-se o tenofovir, um Inibidor Nucleosídeo da Transcriptase Reversa (INTR), que tem forte potencial nefrotóxico ao atingir o metabolismo mitocondrial dos transportadores renais, podendo estar associado inclusive à síndrome de Fanconi. Há também o indinavir, um Inibidor de Protease (IP) que pode ser nefrotóxico por conta do processo de precipitação tubular de cristais de sulfato de indinavir durante ao longo da filtração, levando a cristalúria. Além desses, existem os fármacos não específicos para VIH, como o Interferão Alfa, que pode induzir apoptose no

néfron, causando necrose tubular aguda e, em alguns casos, desencadeando glomerulopatia (NETO; OLIVEIRA; PESTANA, 2007).

Existem também outros INTRs muito utilizados na TARV, como a lamivudina [3TC] (Figura 6a) e a zidovudina [ZDV] (Figura 6b). A lamivudina é uma citidina sintética – citosina ligada a um anel de ribose, enquanto a zidovudina, um análogo da timidina – timina ligada a um anel de desoxirribose. Ambos são pró-fármacos utilizados para tratamento inicial de portadores do vírus, que, quando administrados, sofrem reações de fosforilação nos linfócitos, tornando-se substâncias ativas e capazes de se ligarem ao DNA viral. Porém, por serem muito reativas, a 3TC e a ZDV podem interagir com outros medicamentos de excreção renal, diminuindo o *clearance* renal e aumentando a concentração plasmática. Essa interação, somada à alta concentração de medicamento necessária para o tratamento são potencializadores de nefrotoxicidade por lesão glomerular (SOUZA; STORPIRTIS, 2004).

Figura 6 – Fórmula estrutural da lamivudina (a.) e da zidovudina (b.)



Fonte: SOUZA; STORPIRTIS, 2004

### 3.6 Litíase renal

A litíase renal, conhecida como cálculo renal, é caracterizada principalmente pelo desenvolvimento de cristais de oxalato de cálcio no interior dos canais renais. O reconhecimento das causas que levam à litíase deve-se levar em consideração a concentração de magnésio sérico, pois, em condições

normais, a substância é pouco excretada pelo rim e participa ativamente na redução da formação desses cálculos. Dessa forma, alguns estudos demonstraram que a hipomagnesúria está associada à litogênese, podendo levar à formação lisiática de cristais na região (AMARO; AMARO; GOLDBERG, 2003).

A litíase no néfron é formada entre 70% por sais de oxalato de cálcio, 15% por fosfato amônio magnésio, até 10% e até 5% por ácido úrico e cistina, respectivamente. O depósito dessas substâncias aumenta os riscos de lesão renal, além disso, estima-se que 40% dos portadores da doença sofrem alterações anatômicas maiores, desencadeando em várias síndromes no trato urinário, como: rim pélvico, rim em ferradura e duplicação ureteral (SANTOS et al., 2017).

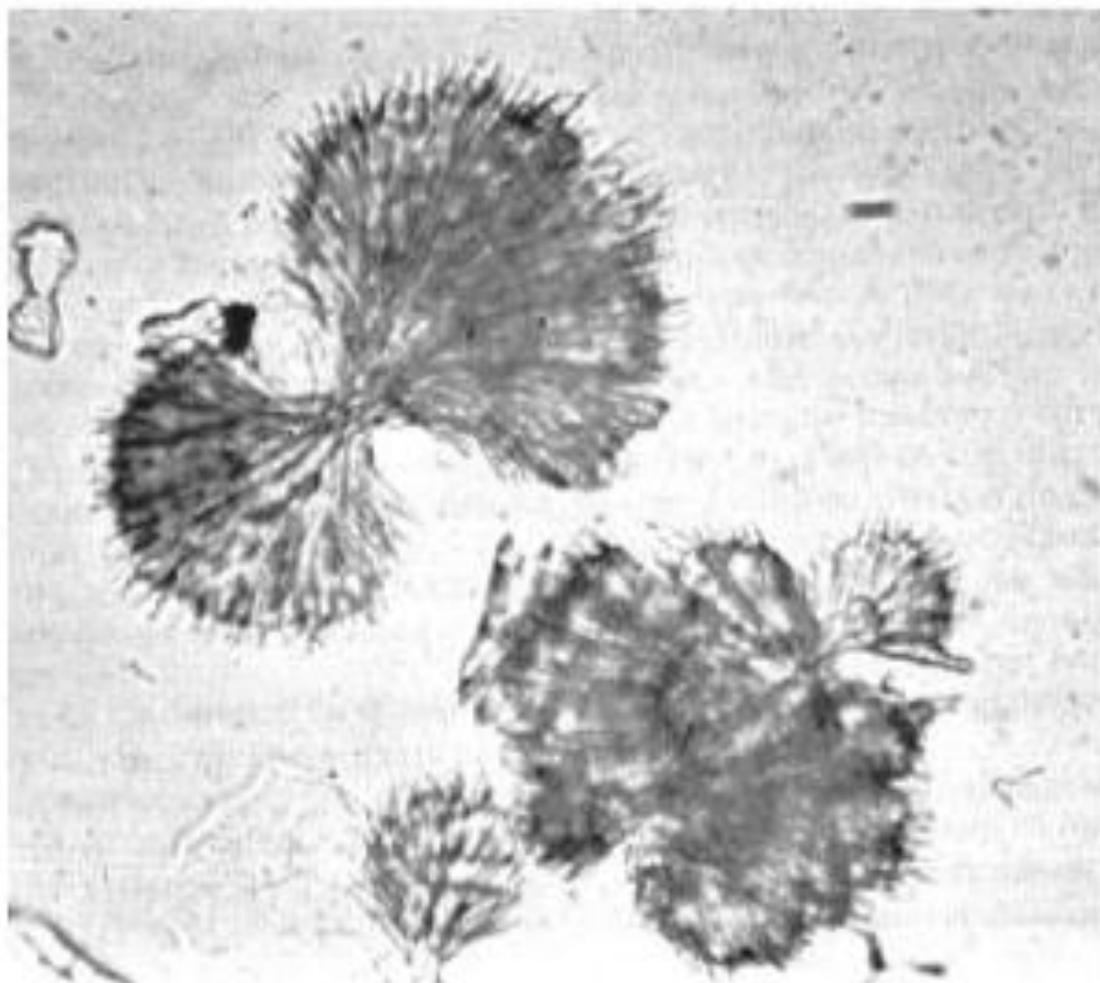
Existem vários fatores de risco genéticos e ambientais que podem levar à essa condição patológica, como: idade avançada, gênero masculino, desidratação, baixa vitamina D – seja exógena ou endógena - e obesidade. Além desses riscos, estudos apontam que existem vários fármacos de uso recorrente que tem relação com a formação dos cálculos, principalmente quando administradas em doses superiores às recomendadas. O desenvolvimento de litíase se dá tanto pela baixa solubilidade dos medicamentos e sua rápida excreção urinária, quanto pela sua capacidade de alterar a concentração dos íons urinários, que forma um acoplado íon-medicamentoso, gerando cristalização e precipitação do conteúdo urinário. Essa condição é potencializada em doentes predispostos ao desenvolvimento de litíase, e que utilizam esses fármacos em maiores doses e frequência (DA SILVA, 2015).

A exemplo dessas substâncias, há a sulfadiazina, uma droga voltada para o tratamento de toxoplasmose e tuberculose que, apesar de sua eficácia, tem demonstrado efeitos adversos com incidência renal. A rápida excreção e a baixa solubilidade em conjunto com um pH urinário ácido são fatores estimulantes para que ocorra precipitação de sulfas nas vias de eliminação. Isso é fator inicial ao desenvolvendo cristalúria (Figura 8), lesando o epitélio ductal, que causa reações inflamatórias e suas respectivas manifestações: hemorragia peritubular, infiltração leucocitária e até necrose (WEBER et al., 1999).

Outros medicamentos, como o aciclovir e o indinavir – este citado anteriormente (3.5), também apresentam risco significativo na formação de

cristalúria. A toxicodinâmica desses fármacos é semelhante ao da sulfadiazina, devido à baixa solubilidade em pH ácido, porém, também costumam se associar ao oxalato de cálcio, formando cálculos renais, principalmente em situações de desidratação (TEIXEIRA; JUNIOR; PEDROSO, 2004).

Figura 8 – Cristais de sulfadiazina característicos, com aspecto de feixes de trigo.



Fonte: WEBER et al., 1999.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os grandes avanços na medicina farmacológica das últimas décadas proporcionaram a descoberta de um grande acervo de medicamentos capazes de eliminar ou minimizar patologias anteriormente sem tratamento. Muitos fármacos foram criados, modificados, aprimorados e substituídos, conforme às

necessidades de barateamento do tratamento e às preocupações relacionada à toxicidade.

Várias dessas substâncias com potencial tóxico são utilizadas até os dias atuais, apresentando riscos aos pacientes, podendo provocar danos reversíveis ou irreversíveis dependendo do seu uso, principalmente aos rins, que são os principais órgãos de excreção corpo. Por essa razão, este trabalho considerou salienta a importância da revisão bibliográfica acerca da toxicidade renal de fármacos muito utilizados nos dias atuais, tendo em vista que a informação sobre o uso de um desses medicamentos pode alterar uma conduta médica e também laboratorial.

## 5. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, D. G. **Peptídeos antimicrobianos de anuros e seus análogos: propriedades antibacterianas, antifúngicas, antiparasitárias e citolíticas**. 2018. 65f. Dissertação de mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

AMARO, C. R. P.; AMARO J. L.; GOLDBERG J. Comportamento do magnésio urinário em pacientes com litíase renal. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, Botucatu, v. 27, n. 3, p. 146-149, jul. 2005.

BERDICHEVSKI, R. H. **Nefrotoxicidade associada à anfotericina B em pacientes de baixo risco**. 2003. 71f. Dissertação de mestrado, Universidade do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2003.

BRICKS, L. F., SILVA, C. A. A. Toxicidade dos antiinflamatórios não-hormonais. **Pediatria**, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 181-93, jul. 2005.

CANINI, S. R. M. S. et al. Qualidade de vida de indivíduos com HIV/AIDS: uma revisão de literatura. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 12, n. 6, p. 940-945, dez. 2004.

CARVALHO, L. A. C.; MACHINI, M. T. Hemocidinas derivadas da hemoglobina: estruturas, propriedades e perspectivas. **Química Nova**, São Paulo, v. 36, n. 7, p. 1021-1029, 2013.

CARVALHO, W. A.; CARVALHO, R. D. S.; SANTOS, F. R. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxygenase-2: avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v. 54, n. 3, p. 448-464, jun. 2004.

DA SILVA, J. D. R. P. **Nefrolitíase induzida por fármacos**. 2015. 31f. Dissertação de mestrado, Universidade de Porto, Porto, 2015.

DELFINO, V. D. A.; MOCELIN, A. J. Efeitos renais adversos dos antiinflamatórios não hormonais: uma abordagem prática. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 199-205, 1995.

FERNANDES, M. H. V. et al. Avaliação da citotoxicidade do peptídeo antimicrobiano p34. **Science And Animal Health**, v. 1, n. 1, p. 02-10, 2013.

FILIPPIN, F. B.; SOUZA, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 167-194, 2006.

GARÇA, M. J. P. **Acidose tubular renal e nefrotoxicidade associada à terapêutica antirretroviral**. 2016. 20f. Dissertação de mestrado, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2016.

GEORGE JR, A.; NEILSON, E. Biologia celular e molecular do rim. **Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. Harrison medicina interna**. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2008. v. 17. p. 1741-1748.

GUIMARAES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 667-679, 2010.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Campinas, v. 52, n. 4, p. 498-512, jul. 2002.

LAZZAROTTO, A. R.; DERESZ, L. F.; SPRINZ, E. HIV/AIDS e treinamento concorrente: a revisão sistemática. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, Niterói, v. 16, n. 2, p. 149-154, abril 2010.

MELGAÇO, S. S. C. et al. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, Ribeirão Preto, v. 43, n. 4, p. 382-390, 30 dez. 2010.

MENDES, C. A. C.; BURDMANN, E. A. Polimixinas: revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 55, n. 6, p. 752-759, 2009.

MICHELIN, A. F. et al. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: Celecoxib e Rofecoxib. **Revista de Ciência Médicas**, Campinas, v. 5, n. 4, p. 321-322, jul./ago. 2006.

MONTEIRO, E. C. A. et al., Os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs). **Temas de Reumatologia Clínica**, São Paulo, v. 9, n. 2, p. 53-63, maio 2008.

NETO, J. P. C. **Interferência do parecoxibe sobre a função renal e a lesão de rins submetidos ao estresse isquêmico. Trabalho experimental em ratos com uso de NGAL como marcador de função renal**. 2014. 53 f. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2014.

NETO, R.; OLIVEIRA, G.; PESTANA, M. Nefrotoxicidade dos antivíricos. **Acta Médica Portuguesa**, Porto, v. 20, n. 1, p. 59-63, maio 2007.

OLIVEIRA, M. S. **O papel da ciclooxigenase-2 e da prostaglandina E2 nas convulsões induzidas por pentilenotetrazol**. 2007. 99f. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

OLIVEIRA, J. F. P.; CIPULLO, J. P.; BURDMANN, E. A. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, São José do Rio Preto, v. 21, n. 4, p. 444-452, out./dez. 2006.

PEDROCA, M. N. **Avaliação das propriedades antimicrobianas, antiparasitárias e citolíticas de análogos do peptídeo antimicrobiano pentadactilina**. 2018. 78 f., Dissertação de mestrado, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

PORTH, C. M.; MATFIN, G. **Fisiopatologia**, 8 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática x revisão narrativa. **Acta paulista de enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 5-6, jun. 2007.

RUSSO, J. I. S. **Nefrotoxicidade induzida por fármacos: caracterização da realidade hospitalar, medidas preventivas e oportunidades de intervenção**. 2013. 88 f. Dissertação de mestrado, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2013.

SANTOS, F. M. et al. Investigação metabólica em pacientes com nefrolitíase. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 15, n. 4, p. 452-456, dez. 2017.

SOMVANSHI, R. K. et al. Surface Plasmon Resonance Studies and Biochemical Evaluation of a Potent Peptide Inhibitor Against Cyclooxygenase-2 as an Anti-inflammatory Agent. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 361, p. 37-42, 2007.

SOUZA, V. B. et al. Alterações renais por aminoglicosídeos. **Arquivos de Medicina**, Porto, v. 22, n. 4-5, p. 131-135, 2008.

SOUZA, J.; STORPIRTIS, S. Atividade anti-retroviral e propriedades farmacocinéticas da associação entre lamivudina e zidovudina. **Revista Brasileira Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 9-19, mar. 2004.

TEIXEIRA, E. S. P.; JUNIOR, A. C. S. S.; PEDROSO, E. R. P. Nefrolitíase associada ao uso de indinavir: relato de caso. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 14, n. 4, p. 271-4, 2004.

WEBER, R. et al. Insuficiência renal aguda por sulfadiazina: relato de caso. **Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, Porto Alegre, v. 19, n. 1, p. 117-122, 1999.

WIDMAIER, E. P. et al. **Vander fisiologia humana**: os mecanismos das funções corporais, 14 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.