

LESÃO RENAL CAUSADA POR MEDICAMENTOS E TOXINAS

BORGES, Isadora Vitti Vieira; LINHARES, Glória Pinheiro Arruda;
ALVES, Luíza Oliveira; NETO, Ari Arcanjo de Souza;
MARINHO, Dalila Lopes Moraes; FERREIRA, Ingridy Maria Oliveira;
GONÇALVES, Aline Belle Moraes.

Orientador: Dr. Nivaldo Alves

Filiação: Centro Universitário de Brasília (UnICEUB)

Liga: Liga de Saúde da Família e Comunidade (LASFAC) do UnICEUB

Palavras-chave: Rim; Lesão; Toxinas.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Definição

Os rins são responsáveis por excretar produtos do metabolismo e conservar substâncias fundamentais para o funcionamento do organismo, porém devido a alguns fármacos e toxinas, essa função básica dos rins fica comprometida e altera o seu funcionamento (MELLO *et al.*, 2021).

Muitas drogas apresentam mecanismos de toxicidade envolvendo mais de um compartimento, que acomete o túbulo proximal e a hemodinâmica glomerular. As alterações causadas pela nefrotoxicidade na função renal podem ser agudas e crônicas (MOREIRA *et al.*, 2011). As agudas são devido a mudanças hemodinâmicas na circulação glomerular, causadas por alguns medicamentos (MOREIRA *et al.*, 2011).

As crônicas são devido a alterações estruturais vasculares ou túbulo-intersticial (MOREIRA *et al.*, 2011).

Uma terapia prolongada com altas doses de droga tóxica pode intensificar a lesão renal, devido ao excesso de exposição (PERAZELLA; MOECKEL, 2010).

As substâncias nefrotóxicas podem lesar os glomérulos, os túbulos, os vasos e os componentes do compartimento intersticial. Nefrotoxicidade pode se manifestar como queda da filtração glomerular (FG), proteinúria ou perda da homeostase de água, eletrólitos e do equilíbrio ácido básico. O mesmo agente pode causar, simultaneamente, mais de um tipo de lesão, dependendo da dose, da duração da exposição e das características individuais da resposta do indivíduo afetado (BURDMANN *et al.*, 2018). Anti-inflamatórios não hormonais, contrastes radiológicos, antimicrobianos, quimioterápicos e imunossupressores são as principais categorias de drogas nefrotóxicas. (MOREIRA *et al.*, 2011). Pacientes hospitalizados em Unidade de Terapia Intensiva têm mais risco e é mais comum ocorrer a toxicidade (MOREIRA *et al.*, 2011).

O uso de fitoterápicos e drogas isentas de requisição é muito frequente no mundo inteiro, e alguns são conhecidamente nefrotóxicos. Muitos compostos fitoterápicos não possuem boa qualidade, eficácia e segurança comprovada (MOREIRA

et al., 2011).

1.2 Epidemiologia

A nefrotoxicidade é um dos problemas renais mais comuns e ocorre quando nosso corpo é exposto a uma droga ou toxina que causa dano funcional e estrutural aos rins. Aproximadamente 20% dos episódios de nefrotoxicidade são induzidos por fármacos, podendo chegar a 66% em idosos (MOREIRA *et al.*, 2011). Sendo essa a segunda causa mais comum de Insuficiência Renal Aguda, conseguindo ser prevenível e reversível (MOREIRA *et al.*, 2011)

2. FISIOPATOLOGIA: MECANISMOS DE LESÃO RENAL

2.1 Toxicidade Tubular

As células tubulares renais, especialmente as do túbulo proximal, são mais suscetíveis aos efeitos tóxicos das drogas devido ao seu papel na concentração e reabsorção do filtrado glomerular (NAUGHTON, 2008). Essa toxicidade é causada por meio de interferência no funcionamento dos lisossomos e das mitocôndrias, geração de radicais livres de oxigênio, gerando estresse oxidativo que interfere no transporte tubular e diminuição do coeficiente de ultrafiltração glomerular. Na literatura, descreve-se algumas drogas que são capazes de gerar toxicidade tubular e, dentre os exemplos mais comuns, pode-se citar: antibacterianos da classe dos aminoglicosídeos, antifúngicos, mais especificamente, a anfotericina B, antirretrovirais como o adefovir, o cidofovir e o tenofovir, a cisplatina e contrastes (NAUGHTON, 2008).

Mais aprofundadamente, podemos citar como exemplo a classe dos aminoglicosídeos e seu mecanismo de atuação na lesão renal. Eles possuem pouca afinidade com proteínas plasmáticas, circulando pelo sangue livremente e, quando chegam aos rins, uma parte de sua carga filtrada liga-se a receptores da membrana das células apicais do túbulo proximal, sofrendo pinocitose e sendo incorporada ao seu citoplasma, onde entra em contato com o lisossoma. O pH ácido dessa organela faz com que a molécula do aminoglicosídeo assumam uma forma catiônica, que possui maior afinidade pelos fosfolípidios da membrana plasmática, ligando-se fortemente a eles e interferindo na atividade da fosfolipase. Essa interferência resulta, então, na alteração da renovação celular da camada fosfolipídica e gera a formação de lisossomos secundários com corpúsculos eletrodensos em seu interior, conhecidos como corpúsculos mielóides (DE LIMA; BURDMANN, 2016).

Dessa forma, o fármaco atinge concentrações no parênquima renal entre 10 a 100 vezes mais que a concentração plasmática e, após atingi-las, têm sua taxa de filtração lentificada (DE LIMA; BURDMANN, 2016). Contudo, salvo em situações de uso crônico ou em doses muito elevadas, as lesões renais provocadas pelo mecanismo de toxicidade tubular são geralmente reversíveis ocorrendo, após a retirada do medicamento, a reversão do quadro e o restabelecimento da função renal

(NAUGHTON, 2008).

2.2 Nefrite Intersticial Aguda

Uma categoria comum de lesão renal intrínseca que acomete os túbulos renais é a Nefrite intersticial Aguda (NIA), que pode ser decorrente de uma reação alérgica a um medicamento ou desenvolver-se de forma idiossincrática e dose independente por algumas classes medicamentosas. A medicação pode interagir com antígenos presentes nos rins ou atuar como antígeno quando em contato com o interstício renal, gerando uma reação imune, que pode levar à formação de fibrose e cicatrizes renais (NAUGHTON, 2008).

Existem diversos medicamentos relacionados à nefrotoxicidade por meio de um mecanismo de NIA dentre os quais, cita-se antibióticos da classe dos beta lactâmicos, das quinolonas, das sulfonamidas, a rifampicina e a vancomicina, anti-virais, como o aciclovir e o indinavir, diuréticos de alça e tiazídicos, anti-inflamatórios não esteroidais, fenitoína e inibidores da bomba de prótons (especialmente omeprazol, lansoprazol, pantoprazol e ranitidina) (NAUGHTON, 2008; MELLO *et al.*, 2021).

2.3 Nefropatia pela Formação de Cristais

Alguns medicamentos podem causar lesão nos rins devido à formação de cristais insolúveis na urina. Esses cristais se precipitam, geralmente, dentro do lúmen dos túbulos distais e obstruem o fluxo urinário, provocando uma reação intersticial. A concentração da medicação na urina e o pH urinário são fatores que influenciam a formação e precipitação desses cristais. Dentre as medicações causadoras de lesão renal por meio da formação de cristais pode-se citar alguns antibióticos (ciprofloxacino, sulfonamidas e ampicilina), antivirais (como o aciclovir, o foscarnet, o ganciclovir e o indinavir) e imunomoduladores, como o metotrexato (NAUGHTON, 2008).

2.4 Rabdomiólise

A rabdomiólise é uma síndrome que ocorre devido à liberação de creatinina quinase e mioglobina no plasma sanguíneo secundária à lise de miócitos e à lesão muscular esquelética. Lesão renal devido à presença de mioglobina no sangue ocorre tanto diretamente, devido à toxicidade às células renais, do produto da dissociação da hemoglobina quando em $\text{pH} < 5,6$, como indiretamente, por provocar uma obstrução nos tubular por cilindros de mioglobina ou cristais de ácido úrico e por alterar a taxa de filtração glomerular devido ao prejuízo do fluxo vascular renal causado pela hiperatividade nervosa simpática, pela ativação do sistema renina-angiotensina, pela alteração da síntese de prostaglandinas e pelos altos níveis de hormônios antidiuréticos (PRENDERGAST; GEORGE, 1993; NAUGHTON, 2008).

Existe um grande número de medicamentos relacionados à rabdomiólise, dentre os quais, os mais citados estão as estatinas e drogas ilícitas como cocaína, heroína,

ketamina, metadona e metanfetamina (NAUGHTON, 2008). De forma simplificada, qualquer droga que prejudique a produção ou o uso da adenosina trifosfato (ATP) pelo músculo esquelético ou que provoque um aumento na necessidade energética muscular que exceda sua capacidade de produzir ATP, pode causar rabdomiólise. A estatina, embora bem tolerada pela maioria dos pacientes, pode levar à rabdomiólise por interferir na produção de ATP ao reduzir os níveis da coenzima Q, um importante componente da cadeia transportadora de elétrons (HUERTA-ALARDÍN *et al.*, 2004).

Outros medicamentos também citados na literatura como causa de lesão renal por rabdomiólise são antipsicóticos (amitriptilina, o haloperidol, o lítio, a clorpromazina, loxapina, promazina), antidepressivos como a amoxapina, a doxepina, a fluoxetina e a protriptilina, hipnóticos sedativos como o diazepam e os benzodiazepínicos, anti-histamínicos como a prometazina, a difenidramina e a doxilamina entre outros, como medicamentos laxativos, antieméticos e antifúngicos, como a azatioprina (HUERTA-ALARDÍN *et al.*, 2004).

2.5 Microangiopatia Trombótica (MAT)

A microangiopatia trombótica é caracterizada por trombopenia, anemia hemolítica microangiopática e lesão de órgãos alvo. Diversos medicamentos estão relacionados com lesão renal por meio da microangiopatia trombótica, compondo um grupo heterogêneo e com diferentes mecanismos de ação (BROCKLEBANK *et al.*, 2018).

Dentre os fármacos mais citados na literatura relacionados a tal mecanismo estão os inibidores da calcineurina, como o tacrolimus e a ciclosporina, as tienopiridinas, como o clopidogrel, os antineoplásicos, os imunobiológicos, como o bevacizumabe e o pazopanibe, os interferons alfa, beta e gama e as quininas (TAGHAVI *et al.*, 2022). Os dois principais mecanismos de ação por meio dos quais causam lesão renal podem ser didaticamente resumidos como uma reação idiossincrática imunomediada ou toxicidade relacionada à dose (MAZZIERLI *et al.*, 2022).

A lesão renal por meio de reação idiossincrática imunomediada está relacionada à uma maior suscetibilidade/hipersensibilidade anormal a um determinado medicamento. Assim, após seu uso, há a formação de anticorpos reativos, que são principalmente direcionados contra as plaquetas, mas que também interagem com o endotélio e com fatores circulantes no plasma, levando à formação de trombos plaquetários e dano endotelial, o que, por sua vez predispõe ao desenvolvimento da MAT. Esse mecanismo de formação de anticorpos induzido por drogas já foi demonstrado para medicamentos como quinina, vancomicina e oxaliplatina, estando em investigação para outros, como a ticlopidina e o interferon (MAZZIERLI *et al.*, 2022).

O mecanismo de toxicidade relacionada à dose, por sua vez, está relacionado com o bloqueio progressivo de diferentes vias envolvidas na manutenção da homeostase endotelial. Assim, o efeito tóxico nessas células pode ser decorrente de dano endotelial direto, com a geração de um endotélio pró-trombótico; pode ocorrer por meio da

interferência em transdutores de sinal, como o que ocorre com inibidores mTOR na via da mTOR, que interfere no sistema de autofagia das células endoteliais (sistema de degradação intracelular que visa manter a homeostase das células e suas organelas) ou por meio da desregulação de fatores de transcrição, como o NF-KB, com a produção de mediadores pró-inflamatórios/pró trombóticos, aumento do estresse oxidativo, aumento da vida da endotelina, diminuição da concentração de óxido nítrico e produção de VEGF, causando dano endotelial difuso em vários órgãos (MAZZIERLI *et al.*, 2022).

3. QUADRO CLÍNICO

As substâncias nefrotóxicas são capazes de ocasionar disfunção renal por meio de diferentes mecanismos, como a redução do fluxo sanguíneo renal, lesão direta à membrana das células tubulares ou a geração intracelular de metabólitos tóxicos e/ou radicais livres de oxigênio. Esses processos levam a danos estruturais e interferem em mecanismos enzimáticos essenciais para o adequado funcionamento das células tubulares. As manifestações predominantes da nefrotoxicidade induzida por medicamentos englobam alterações no equilíbrio ácido-base, desequilíbrios eletrolíticos, presença de proteinúria, piúria e/ou hematúria. Contudo, a manifestação mais prevalente é a redução da Taxa de Filtração Glomerular (TFG), resultando em aumento dos níveis séricos de creatinina e ureia nitrogenada. (RUSSO, 2013).

4. DIAGNÓSTICO

De maneira abrangente, o diagnóstico da nefrotoxicidade só é confirmado quando a lesão renal gerou diminuição da diurese (volume urinário) e/ou da filtração glomerular (FG), ocasionando oligúria e aumento da creatinina sérica (CrS). Não há um padrão para o diagnóstico de lesão renal nefrotóxica, sendo uma dificuldade para a análise da recorrência dessa patologia, o que evidencia a importância da realização conjunta de diferentes testes diagnósticos (BURDMANN *et al.*, 2018).

4.1 Semiologia

O diagnóstico dessa doença pode ser realizado a partir de uma anamnese cautelosa, com questionamentos os quais envolvam os possíveis fatores de risco, o que inclui uso recente de medicações, e os sinais e sintomas presentes. O exame físico também colabora no diagnóstico, a exemplo de erupções cutâneas, pressão arterial sistêmica e frequência cardíaca e respiratória (YU *et al.*, 2022).

Entre os sinais e os sintomas de lesão renal aguda que podem ser utilizados para o diagnóstico, há a oligúria. Oligúria, segundo dados mais recentes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), é o volume urinário menor que 0,5ml/kg por 6 horas. Entretanto, muitas substâncias nefrotóxicas geram LRA sem comprometer a diurese, ou seja, o diagnóstico de nefrotoxicidade não pode ser excluído, ainda que o volume urinário esteja acima dos níveis de oligúria. Além disso, mudanças de

concentração mental do paciente acontecem de forma inicial nessa patologia, mas o processo de constatação não é simples, tornando-o pouco rotineiro (BURDMANN *et al.*, 2018).

4.2 Exames Laboratoriais

Há um desafio a ser enfrentado no diagnóstico da LRA: escassez de sensibilidade de sinais clínicos e exames laboratoriais. O exame de composição de urina, em pacientes com oligúria, permite observar que a concentração de sódio é alta e a concentração de potássio é muito inferior à de sódio, sendo uma osmolaridade na urina semelhante à do plasma. Porém, com base apenas no parâmetro da oligúria, não é simples diferenciar entre a Lesão Renal Aguda do tipo renal, que inclui a causa de nefrotoxicidade, e a do tipo pré-renal (YU *et al.*, 2011). Ademais, o exame qualitativo urinário possui outras limitações, visto que quantidades inapropriadas de substâncias na excreção de urina mudam de acordo com as ingestões cotidianas do paciente. Contudo, deve ser realizado por gerar informações importantes como eosinofilia, possivelmente associada ao uso de medicamentos (BURDMANN *et al.*, 2018).

O método mais usado para medição de filtração glomerular (FG) é a dosagem de CrS, creatinina sérica. Essa substância é um biomarcador de lesão funcional renal, a qual aumenta bastante quando a filtração glomerular possui uma queda de nível de 30 a 50% em relação ao normal.

A creatinina sérica é proporcional à quantidade de massa muscular de um indivíduo. Há de se tomar um cuidado, todavia, porque mulheres, idosos ou indivíduos com pouca massa muscular podem apresentar níveis de CrS com pouco aumento ou normais, ainda que a filtração glomerular esteja baixa. Esse exame laboratorial também é limitado porque há uma relação contrária entre filtração glomerular e secreção tubular de creatinina e o rim possui reservas funcionais da substância. Assim, os dados interpretados da creatinina podem superestimar a FG.

O KDIGO exige, para critério diagnóstico de LRA, elevação da CrS de 0,3mg/dl em 48h ou de 50% comparada à CrS basal em período de até 7 dias. Há estudos recentes com novos biomarcadores, como a lipocalina e a cistatina C, mas ainda não são utilizados na prática da medicina rotineira. De todo modo, é crucial realizar medidas da CrS e do volume urinário durante e após a utilização de nefrotoxinas (BURDMANN *et al.*, 2018).

4.3 Exames de Imagem

Há a possibilidade de uso de exames de imagem para diagnóstico de lesão renal, como a ultrassonografia com doppler, a qual analisa, por exemplo, tamanho, forma e simetria dos rins. Exames com contraste, como a ressonância magnética nuclear, podem causar Fibrose Nefrogênica Sistêmica. (YU *et al.*, 2007)

5. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

- **Pielonefrites**
- **Glomerulonefrites**
- **Nefropatia diabética**
- Síndrome hemolítica uremica
- Necrose cortical

6. TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é tanto a redução da lesão renal quanto das complicações relacionadas à redução da função renal (BURDMANN *et al.*, 2018). Inicialmente é necessário manter a pressão arterial média acima de 80 mmHg, o hematócrito acima de 30% e oxigenação tecidual adequada (YU *et al.*, 2007), bem como a retirada do fator desencadeante que pode ser um agente causador, medicamento entre outros, e em alguns casos apenas essa medida é suficiente para melhora do quadro.

Entretanto, se não houver melhora do quadro é indicado a instituição de agentes imunossupressores (BURDMANN *et al.*, 2018). E quando se trata de uma nefrite intersticial pode-se associar ao uso de corticoides.

A diálise é um tratamento de emergência pois envolve um risco iminente para a vida do paciente. Algumas das principais indicações para ela são: hiperpotassemia, hipervolemia, uremia, acidose metabólica grave entre outras (YU *et al.*, 2007).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BROCKLEBANK, V.; WOOD, K. M.; KAVANAGH, D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 13, n. 2, p. 300–317, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5967417/>>.
2. BURDMANN, E. *et al.* Nefropatia Tóxica e Tubulointersticial. In: RIELLA, Miguel Carlos. **Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólitos**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. cap. 23, p. 407-438.
3. HUERTA-ALARDÍN, Ana L.; VARON, Joseph; MARIK, Paul E. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians. **Critical Care**, v. 9, n. 2, p.158 - 169, 2005.
4. MARTINS, Milton de A.; CARRILHO, Flair J.; ALVES, Venâncio Avancini F.; CASTILHO, Euclid. **Clínica Médica, Volume 3: Doenças Hematológicas, Oncologia, Doenças Renais**.
5. MAZZIERLI, Tommaso *et al.* Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. v. 13, 9 jan. 2023.
6. MELLO, P. A. DE *et al.* Nefrotoxicidade e alterações de exames laboratoriais por fármacos: revisão da literatura. **Revista de Medicina**, v. 100, n. 2, p. 152–161, 20 maio 2021.
7. MOREIRA, Ricardo Cesar *et al.* Insuficiência Vascular Mesentérica. In: DANI, Renato. **Gastroenterologia Essencial**. 4ª. ed. [S. L.]: Guanabara Koogan, 2011. cap. 34, p. 391-401. ISBN 978-85-277-1834-9.
8. NAUGHTON, C. A. Drug-Induced Nephrotoxicity. **American Family Physician**, v. 78, n. 6, p. 743–750, 15 set. 2008.
9. PRENDERGAST, B. D.; GEORGE, C. F. Drug-induced rhabdomyolysis--mechanisms and management. **Postgraduate Medical Journal**, v. 69, n. 811, p. 333–336, 1 maio 1993.

10. RUSSO, Joana Isabel Silveira. Nefrotoxicidade Induzida por Fármacos: Caracterização da Realidade Hospitalar, Medidas Preventivas e Oportunidades de Intervenção. Tese de Doutorado, Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, 2013.
11. TAGHAVI, M.; STORDEUR, P.; COLLART, F.; *et al.* Interferon- β -Induced Thrombotic Microangiopathy: Possible Implication of the Alternative Pathway of the Complement. **Kidney International Reports**, v. 7, n. 8, p. 1917–1921, 2022. Acesso em: 15/5/2023.
12. YU, L. *et al.* Insuficiência renal aguda: diretrizes da AMB - sociedade brasileira de nefrologia. **Jornal brasileiro de nefrologia**, São Paulo, v.29, n.1, mar. 2007. Disponível em: <<https://www.bjnephrology.org/article/insuficiencia-renal-aguda/>>. Acesso em: 16 mai 2023.
13. YU, L. *et al.* Insuficiência (injúria) Renal Aguda. In: SEGURO, Antonio Carlos; MALNIC, Gerhard; ZATS, Roberto. **Bases fisiológicas da nefrologia**. São Paulo: Atheneu, 2011. cap. 13, p. 292 - 313.
14. YU, L. *et al.* Diagnóstico e prevenção da injúria renal aguda. In: MOURA-NETO, J. *et al.* **Condutas em nefrologia clínica e diálise: como eu faço?**. São Paulo: Manole, 2022. cap. 28, p. 506-535.

