

# Nefrotoxicidade – Aspectos Básicos

## Nephrotoxicity – basic aspects

### Caroline Azevedo Martins

Profa. Adjunta de Nefrologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

### Mauricio Younes-Ibrahim

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina  
Prof. Titular de Nefrologia da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ  
Coordenador do Curso de Nefrologia da PUC-Rio

#### Correspondência

#### Mauricio Younes-Ibrahim

Faculdade de Ciências Médicas  
Hospital Universitário Pedro Ernesto  
Boulevard 28 de Setembro, 77 - Vila Isabel  
Rio de Janeiro - RJ CEP: 20551-030  
E-mail: myounes.trp@terra.com.br

### RESUMO

A lesão renal induzida por fármacos é um evento adverso frequente que contribui para a morbimortalidade e aumenta a necessidade de cuidados de saúde. A prevalência real da nefrotoxicidade na prática clínica é desconhecida visto não haver consenso na sua definição, sendo variados os conceitos empregados para descrever lesão renal nefrotóxica. A adoção de critério clínico baseado em fenótipos pode ajudar tanto no diagnóstico como na detecção precoces. A doença renal induzida por medicamentos tem patogênese que varia em função da estrutura do fármaco, das diferentes porções do néfron afetadas e da existência de comorbidades em múltiplos grupos de risco. Pesquisas na busca de biomarcadores de nefrotoxicidade visam detectar precocemente as lesões renais bem como a existência de predisposição genética para estes eventos, o que será útil para detectar precocemente, identificar os indivíduos suscetíveis e, provavelmente, reduzir os riscos para o uso dos fármacos.

**Palavras-chave:** Doença renal induzida por fármacos; Diagnóstico clínico e fenotípico; Ações preventivas

### ABSTRACT

Drug-induced kidney injury is a frequent adverse event that contributes to morbidity and mortality and increases the need for health care. The real prevalence of nephrotoxicity in clinical practice is unknown because there is no consensus on its definition, and the concepts used to describe renal nephrotoxic injury vary. The adoption of a clinic criteria based on phenotypes can help both in diagnosis and in early detection. Drug-induced kidney disease has a pathogenesis that varies depending on the structure of the drug, the different portions affected in the nephron, and the existence of comorbidities in multiple risk groups. Researches in the search for biomarkers of nephrotoxicity aim to detect renal lesions early, as well as the existence of a genetic predisposition for these events, which will be useful for early detection, identifying susceptible individuals and, probably, reducing the risks for the use of drugs.

**Keywords:** Drug-induced kidney disease; Clinical and phenotypic diagnosis; Preventive actions

## INTRODUÇÃO

A nefrotoxicidade induzida por fármacos é mais reconhecida por ser um fator determinante de injúria renal aguda (IRA) e de doença renal crônica (DRC).<sup>(1)</sup> A citotoxicidade renal medicamentosa tem amplo espectro fisiopatológico, como resultado de danos celulares em diferentes porções e segmentos dos néfrons, causados mediante diferentes mecanismos, relacionados a variados tipos de medicamentos. As prescrições médicas devem levar em consideração as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas

dos medicamentos.<sup>(1)</sup> A Farmacocinética pode ser resumida como “o que o organismo faz com a droga administrada” e a Farmacodinâmica, “o que a droga administrada faz com o organismo”. Estes dois aspectos envolvem múltiplas etapas metabólicas entre a administração, absorção e a excreção dos medicamentos. Os rins participam ativamente da farmacocinética por serem a via final de excreção dos fármacos e/ou de seus respectivos metabólitos.<sup>(2)</sup> Os medicamentos de baixo peso molecular são filtrados livremente no glomérulo e podem sofrer secreção e reabsorção ativas ou difusão passiva no tecido renal. A depuração renal de um fármaco é função da filtração da sua fração livre no plasma e depende da taxa de filtração glomerular somada à sua secreção tubular, descontada uma eventual reabsorção.<sup>(2)</sup>

O tecido renal é peculiarmente vulnerável à citotoxicidade porque: 1) recebe 25% do débito cardíaco; 2) O elevado fluxo plasmático renal expõe as diferentes células a grandes quantidades de fármacos; 3) a taxa de circulação dos medicamentos no rim é muito maior que a dos demais tecidos; 4) os fármacos ligados às proteínas são liberadas nos rins, atingindo concentrações 100 a 1000 vezes maiores na luz tubular do que no plasma; 5) a maior pressão hidrostática capilar favorece a deposição de antígenos circulantes e a formação de imunocomplexos *in situ*.<sup>(3)</sup>

O rim tem um repertório limitado de respostas aos insultos nefrotóxicos e,

portanto, não é fácil identificar a causa específica da nefrotoxicidade, sobretudo na vigência de polifarmácia. A presença de comorbidades comprometendo o órgão também acrescenta fatores teciduais que podem concorrer para ampliar os fenômenos de nefrotoxicidade.<sup>(3)</sup> A prevenção da nefrotoxicidade requer o conhecimento dos mecanismos tóxicos, dos fatores de risco relacionados ao paciente e dos fatores de risco relacionados a cada medicamento, para definição da implantação de medidas preventivas e de vigilância e para a efetiva precocidade de eventuais intervenções. Os mecanismos de toxicidade renal por medicamentos descritos são: 1) comprometimento da hemodinâmica renal; 2) necrose tubular aguda; 3) nefrite intersticial aguda; 4) obstrução tubular; toxicidade induzida por pigmentos; 5) aneigite por hipersensibilidade e 6) microangiopatia trombótica/síndrome hemolítico-urêmica.<sup>(3)</sup>

Uma questão limitante na prática clínica é que não existe um padrão de definições para caracterização da doença renal induzida por drogas (DRID). Isto gera desafios no seu reconhecimento e notificações, além de comprometer a avaliação da incidência, da gravidade e de suas consequências a longo prazo.<sup>(4)</sup>

## DEFINIÇÃO

Como atualmente não existe uma definição padronizada para DRID, a incidência de nefrotoxicidade varia de acordo

com as definições empregadas e com as características cinéticas dos próprios medicamentos. As classes de medicamentos mais comumente relacionadas à nefrotoxicidade são antibióticos, medicamentos imunossupressores antirrejeição, agentes antivirais, agentes anti-inflamatórios não esteroidais, contrastes radiológicos e quimioterápicos.<sup>(4)</sup>

A maioria dos estudos identifica a nefrotoxicidade através do aumento sérico da creatinina em um período de 24 a 72 horas de exposição ao medicamento e considera tanto o aumento absoluto de 0,5mg/dL ou de elevação de 50% da creatinina basal. O diagnóstico de nefrotoxicidade baseado apenas na creatinina apresenta muitas limitações, pois não contempla as especificidades da DRID. Em um cenário de função renal flutuante ou naqueles pacientes que recebem terapias de substituição renal, é mais difícil reconhecer a DRID. Um exemplo comum é a IRA associada a sepse, diante da dificuldade em reconhecer se um antibiótico está causando lesão adicional a um rim suscetível já submetido a outras lesões. O reconhecimento da DRID também é complicado pelo fato do mecanismo de lesão renal e o período inicial de estabelecimento da lesão variarem de acordo com o medicamento em uso, além de alguns fármacos poderem causar lesões celulares por mais de um mecanismo. Por exemplo, anti-inflamatórios não hormonais podem promover IRA tanto por alterações

hemodinâmicas como por nefrite intersticial aguda (NIA), ou ainda causar proteinúria na faixa nefrótica, esta última decorrente de lesão glomerular.<sup>(5-8)</sup>

Definições de DRID foram propostas baseadas em quatro fenótipos: 1) lesão renal aguda; 2) distúrbio glomerular; 3) distúrbio tubular e 4) nefrolitíase/cristalúria (Tabela 1). Para cada um dos fenótipos, alguns elementos críticos dos critérios causais devem ser atendidos:

- a) A exposição ao fármaco deve ocorrer pelo menos 24 horas antes do evento.
- b) Deve haver plausibilidade biológica para o fármaco causal, com base no mecanismo conhecido dos efeitos do fármaco, do seu metabolismo e da sua imunogenicidade.

Dados completos (incluindo comorbidades, exposições nefrotóxicas adicionais, exposição a agentes de contraste, procedimentos cirúrgicos, pressão arterial, produção de urina) em torno do período de exposição ao medicamento são necessários para contabilizar riscos concomitantes e exposições a outros agentes nefrotóxicos. A força da relação entre o fármaco supostamente causador da nefrotoxicidade e o fenótipo apresentado deve ser baseada na duração da exposição ao fármaco, nos critérios de nefrotoxicidade atendidos e no tempo de evolução da lesão.<sup>(9)</sup>

**Tabela 1**

Critérios Primários e Secundários para Fenótipos Individuais na Doença Renal Induzida por Drogas (DRID)

Fenótipo	Lesão Renal Aguda	Lesão Glomerular	Nefrolitíase	Disfunção Tubular
Características	Lesão Renal Aguda Nefrite intersticial aguda (NIA) Nefrite osmótica	Hematúria Proteinúria	Cristalúria Nefrolitíase Achados ultrassonográficos de cálculo com ou sem obstrução	Acidose Tubular Renal Síndrome de Fanconi SIADH2 <i>Diabetes insipidus</i> Fosfatúria
Critérios Primários	↑ creatinina que se apresenta ou progride para o Estágio 2 (KDIGO) 2-↑2,9 ou mais × creatinina referência ↓ de pelo menos 50% do pico de creatinina ao longo de 7 dias em relação à mudança no ajuste da dosagem do medicamento ou sua descontinuação dentro de 2 semanas	Doença glomerular induzida por medicamento comprovada por biópsia (em até 4 semanas após a interrupção do medicamento) Proteinúria acima de 1 grama Hematúria glomerular	Deve iniciar após a exposição ao medicamento sem história prévia de nefrolitíase Nenhuma evidência de etiologia congênita para nefrolitíase Se obstrutivo, ↑ da creatinina que se apresenta ou progride para o Estágio 2 (KDIGO) ou mais Se não obstrutivo, então: Urinálise com cristais Ultrassom com cálculo	Tubular: Hipofosfatemia OU glicosúria sem diabetes OU Acidose metabólica hiperclorêmica e Hipocalemia ou hipercalemia <i>Diabetes insipidus</i> : Hipernatremia > 155 mEq/L em múltiplas ocasiões Poliúria > 3L/dia
Critérios secundários	Oligúria <500mL/dia ou <0,5mL/kg/h por 12 horas (KDIGO Estágio 2) Achados de urinálise: cilindros granulares consistentes com NTA, eosinófilos urinários, proteinúria FeNa > 1% Achados ultrassonográficos negativos Cintilografia com gálio positiva para NIA Sintomas clínicos de NIA: febre, erupção cutânea, dores nas articulações	Leucocitúria com cultura negativa Cilindros hemáticos e granulados Ausência de doença secundária que pode causar GN: DM, lúpus pós-infecciosa, hepatite etc. Alterações microangiopáticas Síndrome nefrítica, nefrótica ou mista	Eletrólitos da urina Análise bioquímica do cálculo	Fosfatúria FePO <sub>4</sub> > 5% Excreção urinária de PO <sub>4</sub> > 100 mg/dia Hipomagnesemia Mg sérico < 1,2 mg/dL Hipouricemia Ácido úrico sérico < 2 mg/dL Proteinúria tubular < 1 grama de proteína <i>Diabetes insipidus</i> Osmolaridade sérica > 300 mOsm/kg Osmolaridade da urina < 100 mOsm/kg Sódio na urina < 10 mEq/L

Adaptado de Mehta RL et al.<sup>(5)</sup>

Na cronologia da DRID, é importante considerar as definições de consenso utilizadas para IRA, doença renal aguda e DRC (Doença Renal Crônica):<sup>(10)</sup> A IRA se desenvolve em 7 dias ou menos; a doença renal aguda cursa além de 7 dias, mas menos de 90 dias, e a DRC, além de 90 dias. Pelas definições do KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), o desenvolvimento de DRID pode ser dividido de forma semelhante em aguda (1 a 7 dias), subaguda (8 a 90 dias) e crônica (> 90 dias) após a exposição ao medicamento. Esta abordagem possibilita a classificação e o rastreamento de lesões pela duração e pelos resultados. Com base nesse modelo conceitual podem ser estabelecidos limites para detectar DRID, definindo a sua gravidade e verificando a sua recuperação, para cada fenótipo<sup>(9,10)</sup>

A creatinina sérica é universalmente utilizada como um biomarcador empregado para a estimativa da função renal, e os seus valores basais, que refletem a capacidade de função renal de cada paciente, são utilizados como critério de DRID. Valor prévio de creatinina sérica (CrS) mais próximo possível dos eventos iniciais deve ser utilizado como valor basal, mas nem sempre ele está disponível. Nesses casos, utiliza-se a creatinina sérica mensurada em até 90 dias antes do evento.<sup>(9,10)</sup>

A descrição dos fenótipos de DRID tem relevância e deve ser divulgada, inclusive para incentivar o desenvolvimento de ferramentas de triagem e rastreamento para DRID,

que auxiliam na decisão de recorrer ao nefrologista. Neste contexto, programas de farmacovigilância podem ser desenvolvidos para identificar precocemente os pacientes que foram expostos a medicamentos nefrotóxicos e desenvolveram IRA. A identificação de tais pacientes pode exigir intervenções como monitoramento intensificado da creatinina sérica e dos níveis circulantes dos medicamentos.

O monitoramento terapêutico de medicamentos (MTM) tem emprego na prática clínica para dosagem de medicamentos específicos, em intervalos designados, visando melhorar a assistência terapêutica pelo ajuste individual nas doses de medicamentos administrados.<sup>(11,12)</sup> O MTM é usado principalmente para monitorar: 1) medicamentos com faixas terapêuticas estreitas; 2) medicamentos com variabilidade farmacocinética acentuada; 3) medicamentos para os quais as concentrações-alvo são difíceis de monitorar e 4) medicamentos com potencial de causar tanto efeitos terapêuticos como adversos. A utilização do MTM baseia-se na farmacocinética e na farmacodinâmica específicas para cada medicamento e na suposição de que existe uma relação definível entre a dose administrada e a concentração plasmática ou sanguínea do medicamento e desta com os efeitos terapêuticos e os indesejáveis. O objetivo do MTM é usar concentrações apropriadas de medicamentos para otimizar os resultados clínicos e evitar os efeitos indesejáveis, dentre eles a nefrotoxicidade, em situações clínicas variadas.<sup>(11-15)</sup>



## EPIDEMIOLOGIA

O conhecimento da epidemiologia da nefrotoxicidade concentra-se predominantemente na IRA induzida por fármacos. Alguns estudos prospectivos de coorte documentaram a frequência de nefrotoxicidade induzida por medicamentos em aproximadamente 14% a 26% em populações adultas.<sup>(16,17)</sup> Em 2011, um estudo retrospectivo de caso-controle em pacientes pediátricos hospitalizados não críticos, com idade de 1 dia a 18 anos, demonstrou que 16% dos eventos hospitalares de IRA eram atribuíveis a um único medicamento nefrotóxico e que quanto maior o número de fármacos nefrotóxicos, maior o risco de desenvolver IRA.<sup>(18)</sup>

A epidemiologia dos diferentes distúrbios tubulares não é clara, pois faltam padrões de definição, e a maioria dos trabalhos publicados documentam apenas a IRA como disfunção tubular. A verdadeira incidência de nefrotoxicidade causando distúrbios tubulares é subestimada, uma vez que estes não são devidamente investigados e apenas os casos que culminam com grandes alterações funcionais, indicados pela elevação da creatinina sérica (CrS), são identificados.<sup>(4)</sup>

Condições específicas, como o uso frequente de tenofovir, despertam maior atenção para as lesões tubulares e foram observadas com frequências de 12% a 22% dos indivíduos tratados.<sup>(19,20)</sup> Lesão glomerular é uma forma incomum de nefrotoxicidade e a maior parte das descrições de literatura

se limita a relatos de casos ou pequenas séries de casos. No entanto, o emprego de novos agentes quimioterápicos mostra que eles estão cada vez mais associados à nefrotoxicidade.<sup>(4)</sup>

## FATORES DE RISCO

A determinação do risco de nefrotoxicidade é aplicada potencialmente a cada medicamento, com base na farmacologia conhecida. A partir da estimativa, o risco previsível precisa ser individualizado para cada paciente.

Os eventos adversos induzidos por medicamentos são classificados em duas categorias: 1) Dose-dependentes e 2) Reações idiossincráticas.<sup>(21)</sup> Na DRID essa categorização é relevante, pois os mecanismos de toxicidade são diferentes.

As reações dependentes de dose são previsíveis a partir da farmacologia conhecida do medicamento. Por exemplo, o risco de nefrotoxicidade induzida por aminoglicosídeos aumenta com doses mais altas e com a maior duração do tratamento.<sup>(15-22)</sup> A nefrite intersticial causada (p.ex., por inibidores da bomba de prótons)<sup>(23-25)</sup> é uma reação idiossincrática imprevisível, que provavelmente não pode ser evitada ou minimizada diante do emprego do medicamento.

O risco conhecido de DRID para diferentes fármacos é computado através de estudos retrospectivos, relatórios de eventos adversos dos ensaios clínicos ou

da vigilância pós-comercialização. São poucos os estudos prospectivos elaborados para determinação da incidência de DRID. (4,11,15-17) A grande maioria é composta de séries retrospectivas e concentra-se principalmente em fármacos já com nefrotoxicidade previsível e com monitoramento terapêutico (MTM). A determinação da incidência de reações idiossincráticas é uma tarefa difícil quando os dados se limitam a relatos de casos. Nos casos de IRA, os dados mostram que a incidência de IRA por fármacos é variável entre as

coortes e eventualmente exagerada. Como a definição de DRID ainda não foi padronizada, em muitos casos torna-se difícil a interpretação da epidemiologia específica para os diferentes fenótipos.

O risco para DRID inclui fatores específicos do paciente, fatores específicos da doença em questão e fatores relacionados ao processo terapêutico (Tabela 2). Os fatores de risco comuns incluem idade, dose única e/ou cumulativa do medicamento causal, DRC subjacente e exposições concomitantes para diferentes nefrotoxinas.

**Tabela 2**

Resumo do Risco de Nefrotoxicidade por fármaco causal

Droga/Fenótipo	Risco específico	Condições clínicas	Propedêutica associada	Prevalência presumida
Aminoglicosídeo IRA	Idade	Diabetes/ Hipovolemia/Sepsis /Insuficiência hepática/DRC/ Hipocalemia/ Hipomagnesemia	Duração da terapia/ tipo de fármaco/ frequência das doses/ Concentração sérica > 2mcg/mL / administração conjunta de drogas nefrotóxicas/ administração de contraste venoso	12,2% para gentamicina em neonatos 11,5% a 60% para aminoglicosídeos em adultos
Aciclovir IRA/ Nefrolitíase	Crianças/ Obesidade	Depleção de volume/ DRC	Administração intravenosa rápida Dose dependente Terapias mais longas Internações prolongadas Medicações nefrotóxicas concomitantes	12% a 48% de nefropatia por cristais com administração intravenosa rápida em bólus/ 0,27% AKI de aciclovir oral / 3,1% a 10,3% LRA em crianças no uso IV
Inibidores das calcineurinas IRA/ Glomerular	Variações genéticas em CYP3A4, MDR1, ACE, TGF- $\beta$ e CCR5			42% em aloenxertos não renais
Cisplatina IRA/tubular	Idade Afro-americanos	DRC	Medicações nefrotóxicas concomitantes	58% em pediatria 43,5% em adultos

**Tabela 2 (continuação)**

Resumo do Risco de Nefrotoxicidade por fármaco causal

Droga/Fenótipo	Risco específico	Condições clínicas	Propedêutica associada	Prevalência presumida
Ifosfamida IRA/Tubular	Idade	Nefrectomia/ Infiltração neoplásica renal/ DRC	Dose cumulativa Método de administração Nefrotoxinas concomitantes (cisplatina, carboplatina)	50% em paciente pediátrico com câncer
Lítio Tubular/ glomerular		DRC	Duração da terapia	11,6% a 15% desenvolvem AKI 26,1% desenvolvem defeito de concentração
Atazanavir/ indinazir Nefrolitíase/ IRA				Cristalúria assintomática em 20% a 67% Nefrolitíase em 3%
Inibidor de bomba de próton IRA	Idade acima de 60 anos		Usuários atuais têm maior risco em comparação com usuários anteriores//Nefrotoxinas concomitantes (antibióticos ou diuréticos)	8-32 casos por 100.000 usuários/ano
Sulfametoxazol- trimetoprim IRA		DM/HAS/ DRC	Nefrotoxinas concomitantes/Contraste	11% a 22% LRA
Tenofovir Tubular				12% a 22% com lesão tubular proximal 0,3% apresentam insuficiência renal 0,3% a 2% síndrome de Fanconi
Vancomicina IRA	Idade/Obesidade	Sepsis/ Hipotensão/ DRC/Neoplasia	Concentrações mínimas > 15ng/mL/Doses superiores a 4g/dia/Duração da terapia/ Nefrotoxinas concomitantes (IECA, aciclovir, aminoglicosídeos, anfotericina, colistina, piperacilina/tazobactam, uso de vasopressores)	5% a 43%

Adaptada de Awdishu L e Mehta RL<sup>(4)</sup>



A estimativa ou a avaliação da função renal (taxa de filtração glomerular) de cada paciente é fundamental para a prescrição da dosagem dos medicamentos e a mitigação da DRID. Um dos fatores de confusão para o risco específico do paciente é um valor baixo da creatinina sérica (CrS) que ocorre devido à redução da sua massa muscular ou pode estar relacionada à idade e à doença de base.<sup>(26-28)</sup>

Por vezes, a nefrotoxicidade por fármacos ocorre de forma indireta, como nas interações medicamentosas que levam ao aumento das concentrações de medicamentos anti-hipertensivos, resultando em hipotensão prolongada e subsequente IRA.<sup>(3)</sup>

A identificação de fatores de risco gerais para DRID é relevante para o desenvolvimento de escores de risco clínico e para a previsão e minimização dos riscos apresentados. Como exemplo, a identificação de fatores de risco para nefropatia induzida por radiocontrastes levou ao desenvolvimento de escores de risco e implementação de medidas preventivas.<sup>(29-35)</sup>

## FARMACOLOGIA

O conhecimento dos parâmetros farmacocinéticos dos fármacos é fundamental para a determinação das doses terapêuticas e seus riscos de toxicidade. Eles levam em consideração a biodisponibilidade, o efeito de primeira passagem, o volume de distribuição, a eliminação, os clearances corporal, hepático, renal e dialítico e a meia-vida biológica.

A farmacogenética e a farmacogenômica foram recentemente incorporadas à prática clínica e trouxeram o conhecimento das bases genéticas das variabilidades individuais nas oscilações do efeito de um determinado fármaco.<sup>(2)</sup> O genoma humano contém 3 bilhões de pares de bases, com 99,99% de identidade entre todos os indivíduos. As diferenças no genoma que ocorrem em menos de 1% da população são denominadas mutações, enquanto as frequências de mutações que ocorrem em mais de 1% são denominadas polimorfismos.<sup>(36-38)</sup>

Os polimorfismos que acometem enzimas do metabolismo de fármacos conferem peculiaridades farmacocinéticas e farmacodinâmicas aos medicamentos e aos xenobióticos. Os polimorfismos de citocromos P 450 são os mais comuns e interferem na fase I do metabolismo dos medicamentos. Estas novas ferramentas tecnológicas identificam as singularidades metabólicas dos indivíduos e resgatam a prática das prescrições personalizadas, de maneira que muito em breve as receitas médicas serão não mais para tratar doenças, mas sim para tratar o indivíduo portador de determinada doença.<sup>(36-38)</sup>

## TRATAMENTO

O tratamento da nefrotoxicidade considera o fenótipo manifestado, a gravidade da lesão e a condição subjacente para a qual o medicamento foi prescrito. A decisão de parar ou reduzir a dose do medicamento agressor requer também uma atenção cuidadosa

ponderando risco *versus* benefício. Em algumas condições, a redução da dose pode ser suficiente para mitigar a lesão (p. ex., vancomicina ou gentamicina). No entanto, se a nefrotoxicidade produz estágio 2 da IRA, geralmente justifica a descontinuação do medicamento. A agressão medicamentosa idiossincrásica exigirá a descontinuação do medicamento e observação cuidadosa, pois lesões graves geralmente requerem períodos mais longos para recuperação e podem não ser completamente resolvidas.<sup>(4,5,9)</sup>

Quando a DRID for identificada, o paciente deve ser acompanhado cuidadosamente, com anamnese e exame físico cuidadosos visando a identificação de medicamentos utilizados, incluindo avaliação diária da creatinina sérica e do débito urinário. Fatores de risco simultâneos para lesão renal devem ser corrigidos, quando possível, entre eles hipotensão, hiperglicemia, anemia, minimização de nefrotoxinas ou interações medicamentosas, que podem contribuir para a lesão. Ajustes de dose individualizada para a função renal devem ser feitos para todas as medicações que o paciente esteja recebendo. Deve-se, sobretudo, evitar lesões adicionais pelas combinações de fármacos nefrotóxicos.<sup>(6,7)</sup> A documentação de um evento de nefrotoxicidade é imperativa para evitar lesões futuras por exposições subsequentes. Os pacientes devem ser informados sobre os eventos para capacitá-los a informar outros profissionais de saúde sobre sua suscetibilidade medicamentosa (Figura 1).



**Figura 1**

Farmacodermia concomitante ao desenvolvimento de nefrite intersticial aguda por nefrotoxicidade, ambas decorrentes do uso de antibiótico

Vários estudos demonstraram a importância das biópsias renais para classificar o tipo de lesão e estabelecer o fármaco causal no quadro de nefrotoxicidade. Zaidan et al. publicaram uma série com biópsias renais de pacientes infectados pelo HIV, em que a tubulopatia e a nefrite intersticial foram atribuídas ao tenofovir.<sup>(39)</sup> A lesão renal

por clindamicina, evento adverso até então desconhecido, também foi definida por biópsia renal.<sup>(40)</sup> As informações da biópsia renal, além da cuidadosa relação temporal e causal com os fármacos, podem fornecer um diagnóstico mais preciso de DRID. Como a DRID é frequentemente causada por polifarmácia, pode ser difícil determinar a causalidade, mesmo com dados da biópsia renal.

A decisão de iniciar a terapia renal substitutiva é complexa e geralmente reservada para lesões graves ou casos em que a toxicidade do fármaco pode ser atenuada pela remoção por diálise (p. ex., vancomicina, aminoglicosídeos).<sup>(41)</sup> A remoção de fármacos por diálise depende da característica do fármaco, incluindo peso molecular, ligação a proteínas, volume de distribuição e características operacionais do tratamento dialítico, incluindo tipo de membrana, taxas de fluxo de sangue e dialisato e duração da terapia.

## DISCUSSÃO

O conhecimento da epidemiologia da DRID é limitado. A falta de consenso nas definições leva a uma grande variabilidade na incidência das séries relatadas de DRID. Fatores de risco para DRID variam com o tipo de medicamento, mas há fatores de risco comuns em populações vulneráveis, como idade avançada, diabetes e história de DRC. Estabelecer causalidade é um desafio em DRID e requer atribuição de risco não apenas para o fármaco suspeito,

mas também para a contribuição relativa de cada fator de risco concomitante que esteja presente.

Frequentemente não ocorre confirmação histopatológica da nefrotoxicidade por fármaco. A decisão de biopsiar um paciente requer uma avaliação de risco/benefício e a questão central é saber se uma biópsia mudará a conduta para o tratamento do paciente. Na maioria das vezes, a opção é apenas por descontinuar o medicamento. Dada a falta de ferramentas validadas para identificar a relação de causalidade, as informações de biópsia feita em séries de casos de nefrotoxicidade por medicamentos podem contribuir significativamente para o tema. À medida que o conhecimento aumenta, calculadoras de pontuação de risco, dados de avaliação de causalidade juntamente com informações sobre protocolos de DRID podem levar ao desenvolvimento de ferramentas preditivas que possam identificar precocemente os indivíduos e seus riscos de nefrotoxicidade medicamentosa. Estudos populacionais fornecendo grandes amostras ajudam a identificar eventos raros ou não reconhecidos anteriormente, como IRA associada a antipsicóticos<sup>(42)</sup> ou interações medicamentosas que levam à toxicidade medicamentosa e IRA.<sup>(43)</sup>

Modelos translacionais de pesquisa de nefrotoxicidade induzida por medicamentos identificando parâmetros farmacocinéticos, transportadores celulares de fármacos e biomarcadores de lesão renal foram desenvolvidos, mas ainda não estão plenamente

validados. A caracterização molecular da toxicidade de fármacos usando proteômica e *microarrays* delineará ainda mais os mecanismos de lesão renal e as vias de reparo tecidual. Pesquisas em andamento na área de biomarcadores visam detectar precocemente os danos da nefrotoxicidade por medicamentos e facilitarão a prevenção, o diagnóstico precoce e as consequentes alterações funcionais.<sup>(44-47)</sup>

Diretrizes consensuais sobre a prescrição de fármacos em IRA fornecem

recomendações práticas e devem ser consideradas para a dosagem de outros medicamentos concomitantes que o paciente esteja tomando durante uma lesão nefrotóxica. No entanto, a pesquisa sobre a dosagem sérica de fármacos em IRA ainda é limitada. Mais informações serão necessárias sobre as fórmulas para estimativa da taxa de filtração glomerular na IRA, o impacto da função tubular, o metabolismo dos medicamentos e as respectivas alterações farmacocinéticas na IRA.

---

## REFERÊNCIAS

1. Angamo MT, Chalmers L, Curtain CM, et al. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. *Drug Safety*. 2016; 39:847–857. DOI: 10.1007/s40264-016-0444-7
2. Roden DA, McLeod H, Relling MV, et al. Pharmacogenomics. *Lancet*. 2019; 394(10197): 521–532. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31276-0
3. Perazella MA, Rosner MH. Drug-Induced Acute Kidney Injury *CJASN* August 2022, 17 (8) 1220-1233; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.11290821>
4. Awdishu L and Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol*. 2017; 18: 124. Published online 2017 Apr 3. DOI: 10.1186/s12882-017-0536-3.
5. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66(4):1613-21. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00927.x.
6. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294(7):813-8. DOI: 10.1001/jama.294.7.813.
7. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-23. DOI: 10.1007/s00134-015-3934-7.
8. Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J American Soc Nephrol*. 2011;6(4):856-63. DOI: 10.2215/CJN.08110910.
9. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88(2):226–34. DOI: 10.1038/ki.2015.115
10. Group. KDIGO KAKIWK DIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney inter*. 2012;2:1–138. DOI: 10.1038/kisup.2012.1
11. Dasgupta A. Therapeutic drug monitoring of antimicrobial, antifungal and antiviral agents *Therapeutic Drug Monitoring Data 2020*. eBook ISBN: 9780128158500
12. Ates HC, Roberts JA, Lipman J, et al. On-Site Therapeutic Drug Monitoring. *Trends in Biotechnology*, 2020;38(11): 1262-1277. DOI: 10.1016/j.tibtech.2020.03.001



13. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systemic review. *Ther Drug Monit.* 2005; 27:10–17 DOI: 10.1097/00007691-200502000-00004
14. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med.* 2009 Mar;24(1):1-10. doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1.
15. Yılmaz Ç and Özcengiz G. Antibiotics: Pharmacokinetics, toxicity, resistance and multidrug efflux pumps. *Biochemical pharmacology*, 2017;1;133:43-62. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.10.005
16. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005;294(7):813–8. DOI: 10.1001/jama.294.7.813.
17. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411–23. DOI: 10.1007/s00134-015-3934-7.
18. Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. *Clin J American Soc Nephrol.* 2011;6(4):856–63. DOI: 10.2215/CJN.08110910.
19. Fux CA, Simcock M, Wolbers M, et al. Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 2007;12(8):1165–73. PMID: 18240857.
20. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *Aids.* 2009;23(6):689–96. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283262a64.
21. Uetrechet J, Naibitt JD. Idiosyncratic Adverse Drug Reactions: Current Concepts. *Pharmacol Rev.* 2013 Apr; 65(2): 779–808. DOI: 10.1124/pr.113.007450.
22. Schentag JJ, Cerra FB, Plaut ME. Clinical and pharmacokinetic characteristics of aminoglycoside nephrotoxicity in 201 critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;21(5):721–6. DOI: 10.1128/AAC.21.5.721.
23. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol.* 2013; 14:150(1-7). DOI: 10.1186/1471-2369-14-150.
24. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open.* 2015;3(2): E166–71. DOI: 10.9778/cmajo.20140074.
25. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014;86(4):837–44. DOI: 10.1038/ki.2014.74.
26. Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft-Gault equation. *Pharmacotherapy.* 2012;32(7):604–12. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2012.01098.x.
27. Levey AS, Titan SM, Powe NR, et al. Kidney Disease, Race, and GFR Estimation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Aug 7;15(8):1203-1212. doi: 10.2215/CJN.12791019.
28. Smythe M, Hoffman J, Kizy K, Dmuchowski C. Estimating creatinine clearance in elderly patients with low serum creatinine concentrations. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51(2):198–204. PMID: 8160670.
29. Fu N, Li X, Yang S, et al. Risk score for the prediction of contrast-induced nephropathy in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Angiology.* 2013;64(3):188-94. DOI: 10.1177/0003319712467224.
30. Gao YM, Li D, Cheng H, Chen YP. Derivation and validation of a risk score for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in Chinese patients. *Clin Exp Nephrol.* 2014;8(6):892-8. DOI: 10.1007/s10157-014-0942-9
31. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(7):1393–98. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068

32. Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, et al. Validation of a new risk score to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2014;113(9):1487-93. DOI:10.1016/j.amjcard.2014.02.004
33. Tziakas D, Chalikias G, Stakos D, et al. Development of an easily applicable risk score model for contrast-induced nephropathy prediction after percutaneous coronary intervention: a novel approach tailored to current practice. *Int J Cardiol.* 2013;163(1):46-55. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.05.079.
34. Sgura FA, Bertelli L, Monopoli D, et al. Mehran contrast-induced nephropathy risk score predicts short- and long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation-myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):491-8. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.110.955310.
35. Wi J, Ko YG, Shin DH, et al. Prediction of contrast-induced nephropathy with persistent renal dysfunction and adverse long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction using the mehran risk score. *Clin Cardiol.* 2013;36(1):46-53. DOI: 10.1002/clc.22060.
36. INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM - Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921, 2001. DOI: 10.1038/35057062.
37. INTERNATIONAL SNP MAP WORKING GROUP - A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 409: 928-33, 2001. DOI: 10.1038/35057149.
38. Cargill, M. et al. - Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nature Genet* 22: 231-8, 1999. DOI: 10.1038/10290
39. Zaidan M, Lescure FX, Brocheriou I, et al. Tubulointerstitial nephropathies in HIV-infected patients over the past 15 years: a clinico-pathological study. *Clin J American Soc Nephrol.* 2013;8(6):930-8. DOI: 10.2215/CJN.10051012
40. Xie H, Chen H, Hu Y, et al. Clindamycin-induced acute kidney injury: large biopsy case series. *Am J Nephrol.* 2013;38(3):179-83. DOI: 10.1159/000354088.
41. Bunchman TE, Valentini RP, Gardner J, et al. Treatment of vancomycin overdose using high-efficiency dialysis membranes. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(9):773-4. DOI: 10.1007/s004670050697.
42. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2014;161(4):242-8. DOI: 10.7326/M13-2796.
43. Gandhi S, Fleet JL, Bailey DG, et al. Calcium-channel blocker-clarithromycin drug interactions and acute kidney injury. *JAMA.* 2013;310(23):2544-53. DOI: 10.1001/jama.2013.282426.
44. Beger RD, Sun J, Schnackenberg LK. Metabolomics approaches for discovering biomarkers of drug-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;243(2):154-66. DOI: 10.1016/j.taap.2009.11.019.
45. Betton GR, Kenne K, Somers R, Marr A. Protein biomarkers of nephrotoxicity; a review and findings with cyclosporin A, a signal transduction kinase inhibitor and N-phenylanthranilic acid. *Cancer biomark.* 2005;1(1):59-67. DOI: 10.3233/CBM-2005-1107.
46. Boudonck KJ, Mitchell MW, Nemet L, et al. Discovery of metabolomics biomarkers for early detection of nephrotoxicity. *Toxicol Pathol.* 2009;37(3):280-92. DOI: 10.1177/0192623309332992.
47. Davis JW, Kramer JA. Genomic-based biomarkers of drug-induced nephrotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2006;2(1):95-101. DOI: 10.1517/17425255.2.1.95