



## Reacções Adversas Medicamentosas Renais

ana paiva  
Serviço de Nefrologia



## RAM renais

- Avaliação da função renal
- Factores de risco para nefrotoxicidade
- Fármacos:
  - Aminoglicosídeos
  - Anfotericina B
  - antiretrovirais
  - Citostáticos
  - Inibidores da calcineurina
  - AINE
  - IECA

## Avaliação da função renal – não confiar na creatinina sérica !

- Creatinina ← creatina ← massa muscular
- *Clearance* da creatinina estima a TFG
- Fórmulas para estimar a TFG a partir da creatinina sérica
  - Cockcroft Gault

Clearance Creat (mL/min) =  $\frac{[140 - \text{Idade (anos)}] \times \text{Peso (kg)}}{\text{Creat Plasm (mg/dL)} \times 72}$

Clearance Creat (mL/min) =  **homens:** valor multiplicado por 1.00 =  resultado

**mulheres:** valor multiplicado por 0.85 =  resultado

## Avaliação da função renal

– MDRD

$\text{TFG} = 186 * \text{creatinina\_sérica}^{-1.154} * \text{idade}^{-0.203} * \text{multiplicador}$

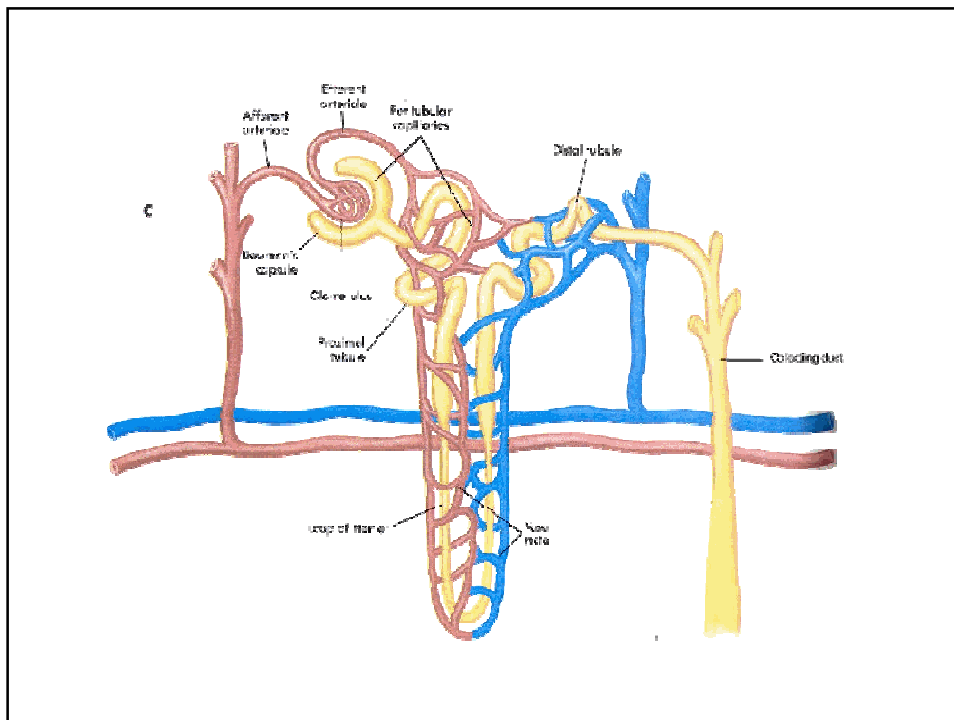
O multiplicador pode valer:

- 1,21 para raça negra
- 0,742 para mulheres não-negras
- 1,0 para todas outras pessoas

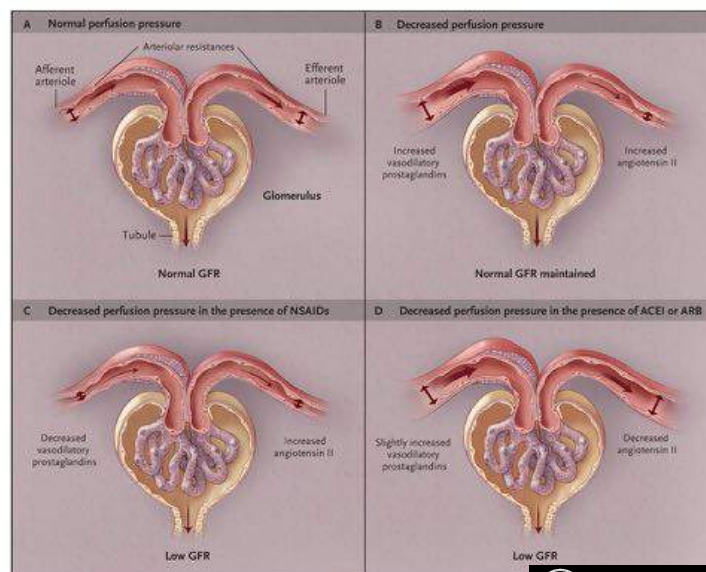
– Gold standard: TFG isotópica EDTA Cr51

- Creatinina 1 mg/dl (MDRD):
  - Sexo fem, 80 A, 50 Kg → TFG 53 ml/min
  - Sexo masc, 40 A → TFG 82 ml/min





**Intrarenal Mechanisms for Autoregulation of the Glomerular Filtration Rate under Decreased Perfusion Pressure and Reduction of the Glomerular Filtration Rate by Drugs**



Abuelo J. N Engl J Med 2007;357:797-805



## Nefrotoxicidade

- rins recebem 20% do débito cardíaco e os fármacos são filtrados / concentrados / excretados na urina
- Assim, a nefrotoxicidade é mto frequente, especialmente em doentes hospitalizados ou polimedicados

## Factores de risco do doente

### Susceptible kidney

- Advanced age (especially over age 75 years)
- Prior renal insufficiency

### Comorbid condition associated with renal insufficiency

- Diabetes mellitus
- Multiple myeloma
- SLE
- proteinuria
- Acute trauma (associated with rhabdomyolysis)
- Cardiac surgery

### Sodium-retaining states

- cirrhosis, congestive heart failure, nephrotic syndrome

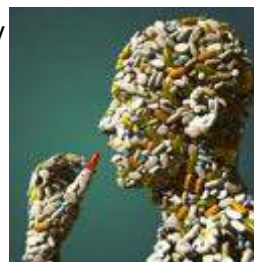
### Diminished Effective Circulation

- Dehydration, Vascular disease, sepsis or shock

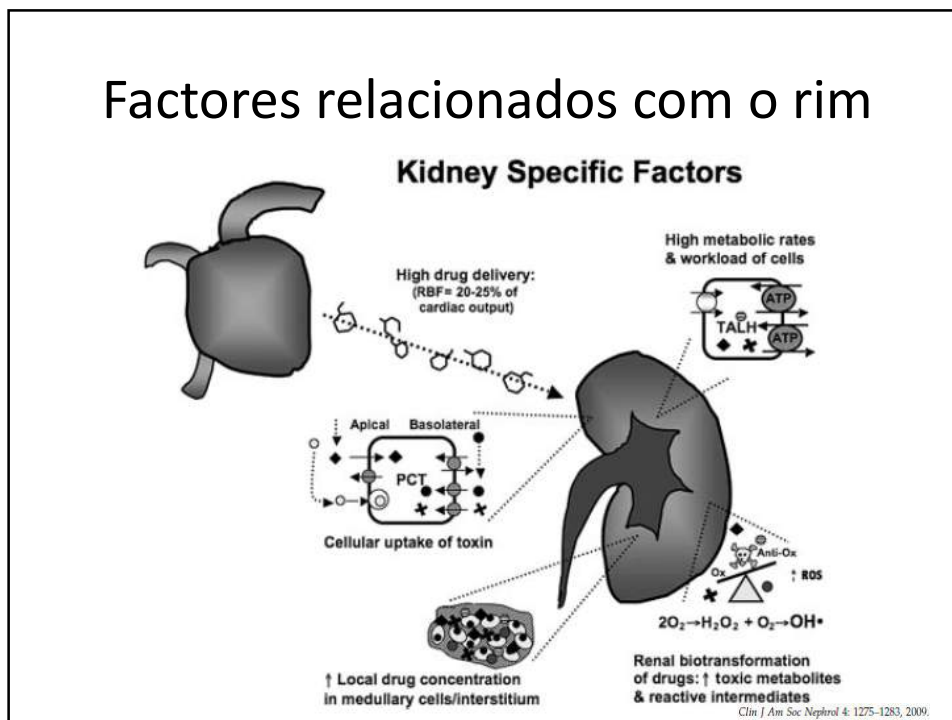
### Electrolyte or acid-base disturbance

- metabolic acidosis, hypokalemia, hypomagnesemia

### Nephrotoxic drugs alone or in combination



## Factores relacionados com o rim



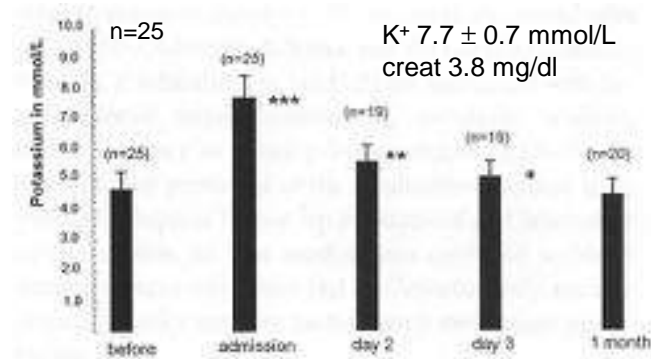
## Factores de risco do fármaco

- Efeito nefrotóxico
- Duração do tratamento
- Dose, frequência e forma de administração
- Re-exposição
- interação medicamentosa



## Life threatening hyperkalemia during combined therapy with ACEI and spironolactone

Schepkens H. *Am J Med* 2001;110:438



- causa hiperk: desidratação (12), agravamento insuf cardíaca (9)
- dose média de espironolactona 57 mg/dia
- HD em 17 dts

## Aminoglicosídeos

- Factores de risco do doente para IRA:
  - Idade
  - Dç renal prévia
  - Deplecção de volume
  - Deplecção de K ou Mg
  - Dç hepática
  - sepsis

## Aminoglicosídeos

- Factores de risco relacionados com fármaco
  - Efeito nefrotóxico inerente (catiónicos + tóxicos do que aniónicos) – ligam-se + aos fosfolípidos da membrana e à megalina (melhor: amicacina)
  - Níveis de vale elevados de modo prolongado
  - Uso concomitante de outro nefrotóxico
- Toxicidade afecta + cel do tubulo distal → poliúria, hipomagnesemia
- Muito comum

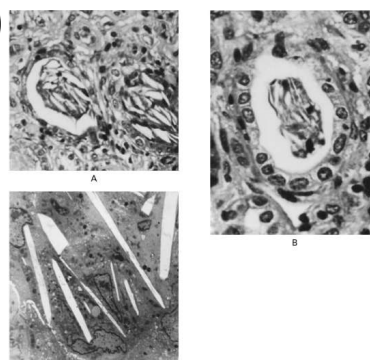
## Anfotericina B

- Lesa a membrana celular e aumenta a permeabilidade aos catiões causando disfunção tubular
- + vasoconstrição
- Expansão de volume reduz a nefrotoxicidade, mas não a toxicidade tubular
- Formulações lipossómicas parecem ser menos tóxicas

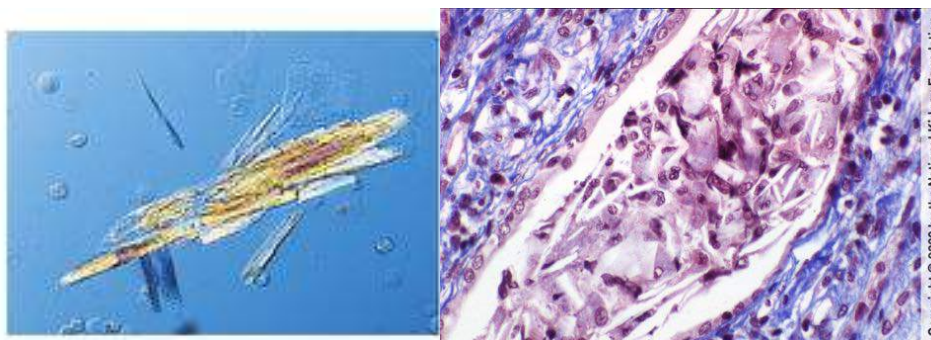


## Importância do pH urinário

- pH urinário ácido (5.5) aumenta a deposição de cristais de fármacos c/o sulfadiazina, MTX e triamterene que são insolúveis em pH baixo
- pH urinário alcalino (pH 6.0) aumenta a precipitação de cristais de medicamentos c/o indinavir e ciprofloxacina



## Inibidores da protease - Indinavir



- Cristalúria assintomática – em 25% após as 2 primeiras sem de tto
- Disúria – litíase – IRA (obstrução ou NTI)

Gagnon RF. *Am J Kidney Dis* 2000;36: 507

## Cidofovir

- Análogo da citosina; activo contra vários virus do grupo herpes
- Forma cidofovir-fosfocolina dentro das células que interfere com a síntese e /ou degradação dos fosfolípidos da membrana → lesão tubular proximal
- 80% é eliminado por via renal
- Nefrotoxicidade é precoce e relaciona-se com dose e duração do tratamento

## Cidofovir

- Lesão tubular proximal e fibrose intersticial extensa → acidose tubular renal e s Fanconi
- Lesão renal aguda → pode ser crónica

## Tenofovir – síndromes clínicas

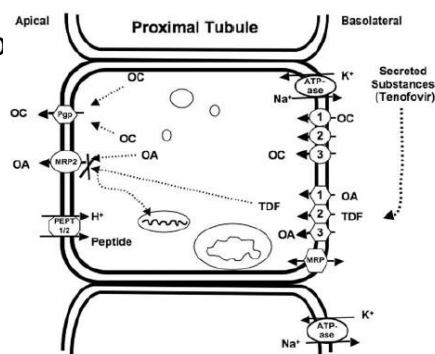
- Tenofovir altera membranas das mitocôndrias
- Disfunção tubular proximal → Síndrome de Fanconi
- Insuficiência Renal Aguda (Necrose Tubular Aguda)
- Diabetes insípida nefrogénica
- nefrotoxicidade surge  $\pm$  20 semanas tto
- recuperação rápida ( $\pm$  5 sem)
- 1-4% suspendem TDF por tox renal no 1º A tto

Izzedine H. Am J Kidney Dis 2005;45:804

Karras, CID, 2003. Harris, 2003 IAS

## Tenofovir

- doentes que desenvolveram s Fanconi c/ TDF encontrou-se polimorfismo de um nucleotido do gene (1249 G3A SNP) que altera a *multidrug-resistant protein-2* (MRP2) – transportadora do TDF para fora da célula
- doentes que não desenvolveram s Fanconi não apresentavam o polimorfismo



Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvallé C, Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, Lechat P, Deray AG: Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 194(11): 1481–1491, 2006

## Citostáticos

microangiopatia trombótica

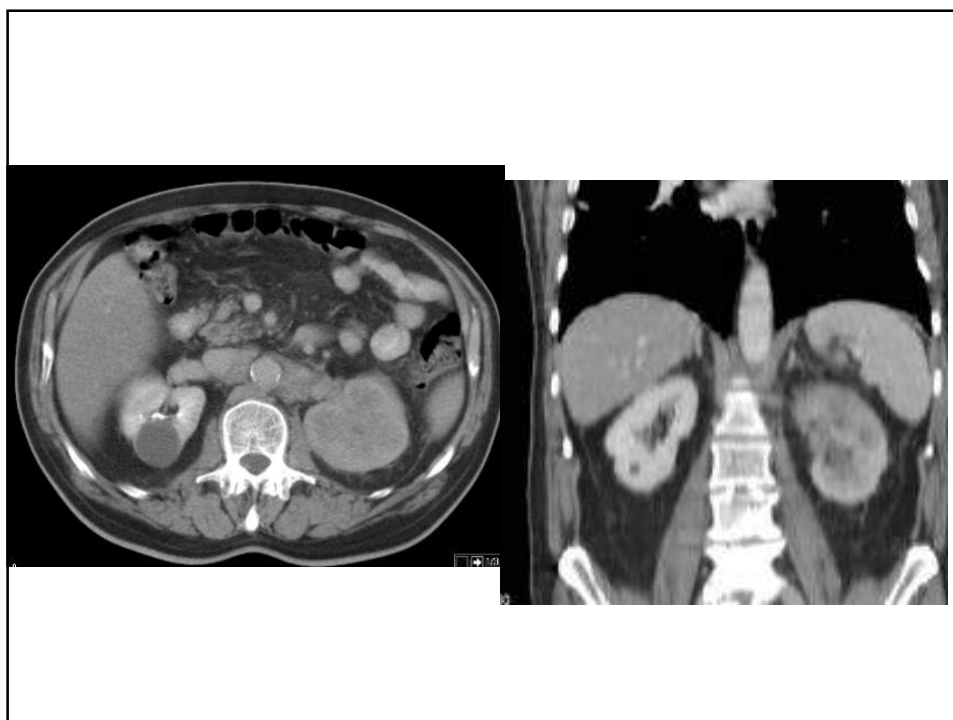
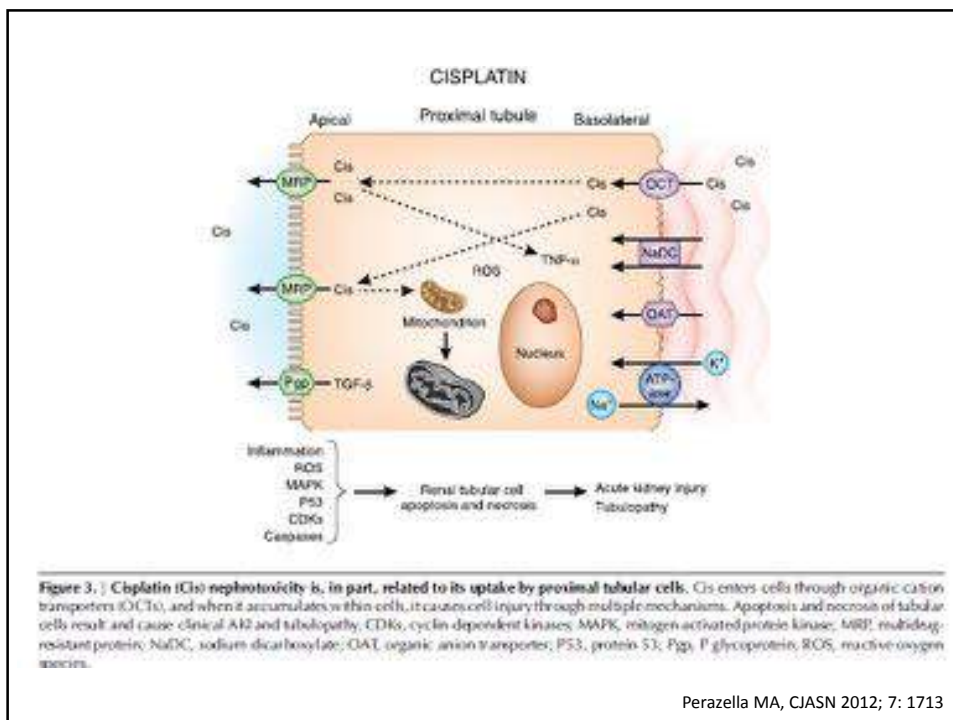
- **Mitomicina C** – agente alquilante
  - SHU depende da dose (> 40-60 mg/m<sup>2</sup>)
- **Gencitabina** (atg pirimidinas)
  - Não há relação entre o início do tto /dose cumulativa e MAT



## Citostáticos

lesão tubulo intersticial

- **Cisplatina** – liga-se às proteínas; acumula-se no tecido renal
- Nefrotoxicidade limita a dose utilizada; pode ser reversível ou não
- manifestações: lesão renal aguda, doença renal crônica, nefropatia com perda de sal, nefropatia com perda de magnésio
- Hidratação vigorosa e administração de manitol previnem parcialmente a nefrotoxicidade da cisplatina; amifostina (tiofosfato orgânico)

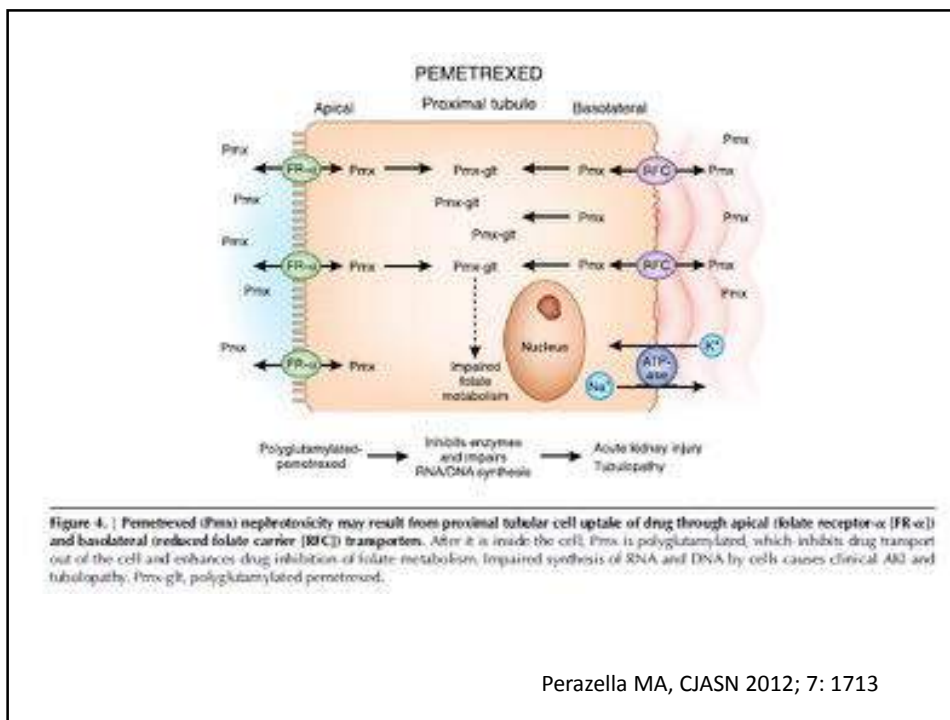


## Citostáticos lesão tubulo intersticial

- **Metotrexato** – bloqueia a síntese do ac folínico inibindo a dihidrofolato redutase e a timidilato sintase
- eliminado através de filtração glomerular e secreção tubular (70-100%)
- Pode precipitar nos túbulos renais (+ na urina ácida)
- Prevenção: hidratação, alcalinização urina, ac folínico (“rescue” das células normais)

## Citostáticos lesão tubulo intersticial

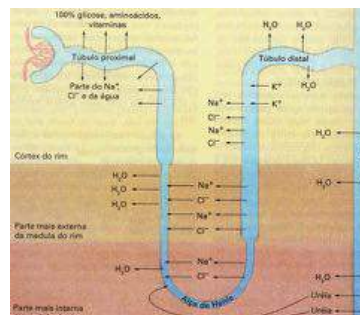
- **Pemetrexed** – anti metabolito que inibe enzimas do metabolismo da síntese das purinas / pirimidinas, impedindo a reparação do DNA e RNA nas células tumorais
- Eliminado por via renal (70-90%)
- Causa lesão renal aguda em 20% (++) NTA)
- Pode acumular-se no derrame pleural e líquido ascítico e causar nefrotoxicidade prolongada



## Citostáticos

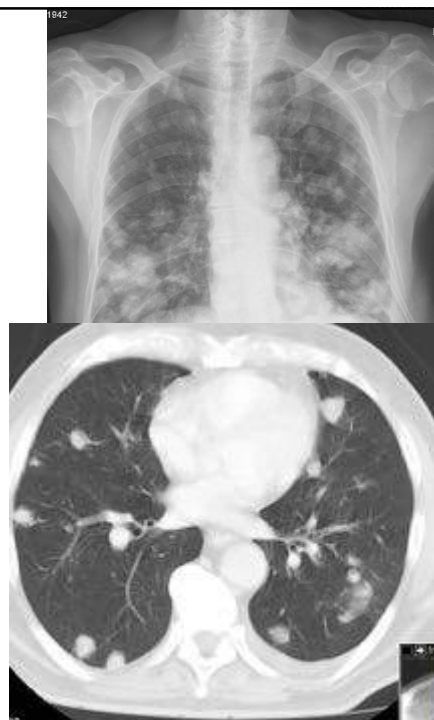
### lesão tubulo intersticial

- **Ifosfamida** – agente alquilante, análogo estrutural da ciclofosfamida
- Pode causar mielossupressão, neurotoxicidade e nefrotoxicidade (dependente da dose)
- Lesão do túbulo proximal com S Fanconi (acidose, hipofosfatemia, hipokaliemia, glicosúria, aminoacidúria) e diabetes insípida nefrogénica
- Lesão renal aguda c/ ou s/ reversibilidade



## Inibidores da angiogénese

- Ac monoclonais anti VEGF (ex: bevacizumab)
- TKI (inibidores da tirosina quinase) que bloqueiam a actividade dos receptores do VEGF (ex: sunitinib, sorafenib)
- Bevacizumab: HTA (36%), proteinúria (63%)
- TKI: HTA, MAT raramente



## Ac anti receptor Epithelial Growth Factor (EGFR)

- ex: cetuximab, panitumumab
- Hipomagnesemia severa

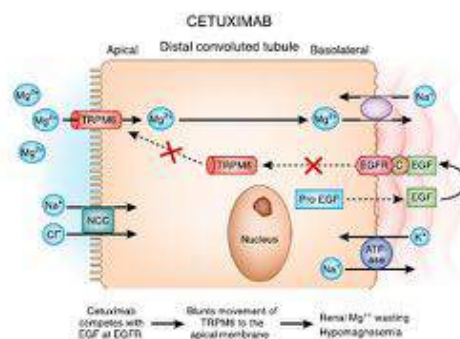


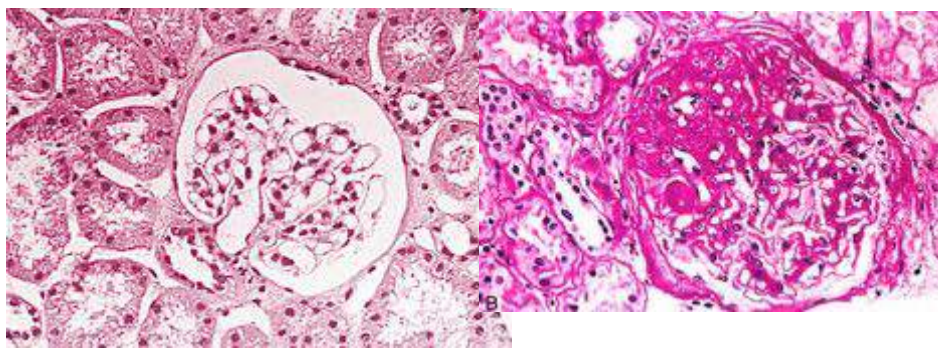
Figure 5. | Cetuximab (C) is an EGF receptor (EGFR) antibody that causes renal magnesium wasting by competing with EGF for its receptor. Normally, EGF binds its receptor (EGFR) and stimulates magnesium reabsorption in the distal convoluted cell. EGFR activation is associated with magnesium absorption through transient receptor potential Mg (TRPM6) in the apical membrane. NCC, sodium chloride cotransporter.

Perazella MA, CJASN 2012; 7: 1713



## Interferon

- Proteinúria – doença de lesões mínimas, esclerose segmental e focal



## Drug-Induced Glomerular Disease: Direct Cellular Injury

Glen S. Markowitz,<sup>\*</sup> Andrew S. Bomback,<sup>†</sup> and Mark A. Perazella<sup>‡</sup>  
*Clin J Am Soc Nephrol* ■■■■■, 2015. doi: 10.2215/CJN.00860115

**Table 1. Drug-induced glomerular lesions**

### Epithelial cells (podocytes)

#### Minimal change disease

*IFN, pamidronate, lithium, nonsteroidal anti-inflammatory drugs*

#### FSGS

*IFN, pamidronate, lithium, sirolimus, anabolic steroids*

### Endothelial cells

#### Thrombotic microangiopathy

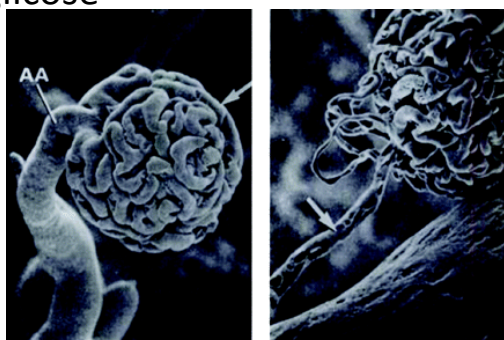
*Antiangiogenesis drugs, mitomycin-C, gemcitabine  
 IFN, thienopyridines (antiplatelet agents), quinine*

### Mesangial cells

*Idiopathic nodular glomerulosclerosis (mesangial sclerosis)  
 Heavy tobacco smoking*

## Inibidores da calcineurina

- Vasoconstrição da arteríola aferente → flutuações da perfusão glomerular e da creatinina sérica
- HTA, intolerância à glicose



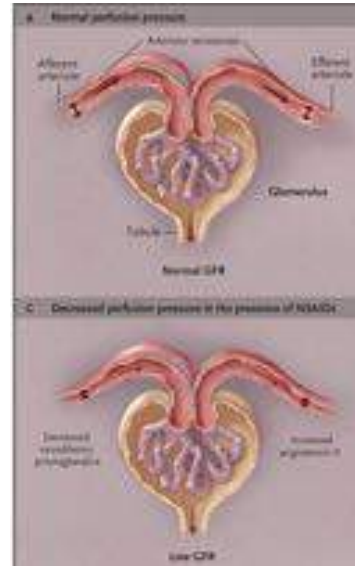
## Anti inflamatórios não esteroides / inibidores COX 2

- IRA hemodinâmica
- Nefrite intersticial aguda
- Proteinúria
- Retenção de água e sal, hiperkaliemia, HTA



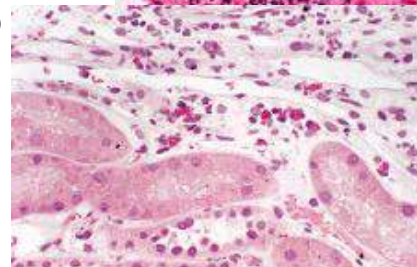
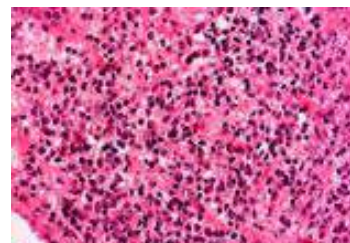
## Anti inflamatórios não esteroides / inibidores COX 2

- Lesão renal aguda hemodinâmica
  - LRA oligúrica que se inicia dias após o tto
  - Hiperkaliemia
  - Retenção de água e sódio
  - Reversível com a suspensão do fármaco



## Anti inflamatórios não esteroides / inibidores COX 2

- Nefrite intersticial aguda
  - Uso prolongado de AINE
- Proteinúria
  - Lesões mínimas
  - Suspensão do fármaco



Sources: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition. <http://www.accessmedicine.com>. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

## Nefrite intersticial aguda

> 75% dos casos causados por fármacos

- Antibióticos: ampicilina, cefalosporinas, ciprofloxacina, penicilina, rifampicina, sulfamidas, vancomicina, AINE
- Outros: alopurinol, aciclovir, omeprazol, etc

## IECA / ARA II

- Doentes c/ níveis elevados de renina estão em maior risco de IRA
  - Estenose bilat das art renais
  - ICC moderada a severa
  - Depleção de efectiva de volume



