

RELATO DE CASO

NEFRITE INTERSTICIAL AGUDA APÓS EXPOSIÇÃO A LOSARTAN

LOSARTAN-INDUCED ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS

Letícia Scherz Weinert¹, Cristina Bergmann Triches¹, Cristiane Bauermann Leitão¹, Diego Miltersteiner², Cezar Amauri Ribeiro da Costa², Antônio Balbinotto², Sandra Pinho Silveiro¹, Jorge Luiz Gross¹

RESUMO

Nefrite intersticial aguda é uma causa comum de perda aguda de função renal. Exposição a drogas é o fator desencadeante mais freqüentemente relatado, porém auto-imunidade e infecções também estão associadas. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina têm sido relatados como possíveis agentes, porém não há relato na literatura de nefrite intersticial com uso de losartan. Descrevemos o caso de perda aguda de função renal após exposição a losartan, em paciente com dano renal prévio por nefropatia diabética, cuja biópsia renal diagnosticou nefrite intersticial aguda.

Unitermos: Nefrite Intersticial Aguda, Losartan, Nefropatia Diabética, Insuficiência Renal Aguda

ABSTRACT

Acute interstitial nephritis is an important cause of acute renal failure. The majority of cases results from exposure to drugs. However immune-mediated injury and infection are common causes. The angiotensin-converting enzyme inhibitors have been implicated as possible etiologic agents, but we could not find previous data of acute interstitial nephritis associated with losartan exposure. We report a case of acute renal failure after losartan exposure, in a patient with diabetic nephropathy. The final diagnosis was confirmed by renal biopsy: acute interstitial nephritis.

Keywords: Acute interstitial nephritis, Losartan, Diabetic nephropathy, Renal biopsy

RELATO DE CASO

Paciente feminina, branca, 25 anos, é encaminhada para internação no Hospital de Clínicas de Porto Alegre a fim de investigar perda aguda de função renal. Realizava acompanhamento ambulatorial para manejo de hipertensão arterial, diabetes melito tipo 1 (DM1) desde os 13 anos, retinopatia diabética proliferativa, e insuficiência renal crônica secundária à nefropatia diabética. Além disso, paciente apresenta hepatite C crônica, genótipo 3, com biópsia hepática em 2001 revelando ausência de fibrose e eliminando a necessidade de tratamento naquele momento. Utilizava sulfato ferroso cronicamente por anemia ferropriva secundária a menometrorragia. Em fevereiro de 2005, a paciente vinha em uso de insulina NPH e insulina regular, com controle não-ideal da glicemia (glico-hemoglobina 7,3%) e da hipertensão [Pressão Arterial (PA) 130/80 mmHg]. Neste momento, foram diagnosticadas microalbuminúria (260 mg/l) e insuficiência renal estágio 2 [creatinina 1,1 mg/dl; taxa de filtração glomerular (TFG) - *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) 65 ml/min/1,73 m²]. Enalapril 10 mg foi iniciado. Durante o ano de 2005, a paciente apresentou deterioração do controle pressórico, além de progressão da nefropatia diabética (albuminúria 1479 mg/l, creatinina 1,4 mg/dl e TFG - MDRD 49 ml/min/1,73 m²), com aumento progressivo na dose de enalapril até 20 mg 12/12h. Também iniciou-se AAS 100 mg e hidroclorotiazida 25 mg. Mantido controle não ideal dos níveis pressóricos e da albuminúria, prescreveu-se candesartan, não utilizado pela paciente. Em ju-

nho/2006, então, foi iniciado losartan 50 mg/dia. Neste momento, a paciente apresentava PA 160/90, proteinúria em 24h 318 mg, creatinina 1,5 mg/dl e TFG - MDRD 45 ml/min/1,73m². Quinze dias após iniciar a nova medicação, a paciente retorna ao acompanhamento, assintomática, porém com controle laboratorial revelando piora aguda de função renal: albuminúria 6727 mg/24 horas, creatinina 2,1 mg/dl e TFG - MDRD 30 ml/min/1,73m². Optou-se por observação da função renal. Nova avaliação em 2 semanas demonstrou creatinina 2,4 mg/dl, a qual resultou em suspensão de losartan e solicitação de ultrassonografia com Doppler de artérias renais com rins simétricos de 12 cm, sem alterações. Encaminhada para internação para investigação de perda aguda de função renal através de biópsia renal e hepática.

Durante a hospitalização, a paciente permaneceu afebril, com bom controle pressórico e glicêmico. Mantinha-se assintomática, com preservação da diurese e com exame físico sem alterações. Não houve relato de utilização de outras medicações exceto as previamente prescritas. Os exames solicitados na internação revelaram Hb 7,4 g/dl, VCM 85, leucócitos totais 8000/mm³, 3% eosinófilos, creatinina sérica 2,8 a 3,1 (TFG 22 a 19), potássio 5,8 a 6,2 mEq/l, bicarbonato 12 mg/dl, pH 7,26, cloro 120 mg/dl e ânion gap 10. O exame comum de urina descreveu pH urinário 5,0, densidade 1015, proteinúria 3+/4+ e 6 hemácias por campo. Avaliação adicional para insuficiência renal crônica agudizada incluiu fator reumatóide, fator antinuclear, complemento (C3 e C4), crioglobulinas e VDRL sem alterações. Realizada biópsia hepática cuja histologia

¹Serviço de Endocrinologia e ²Serviço de Nefrologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS, Porto Alegre, Brasil

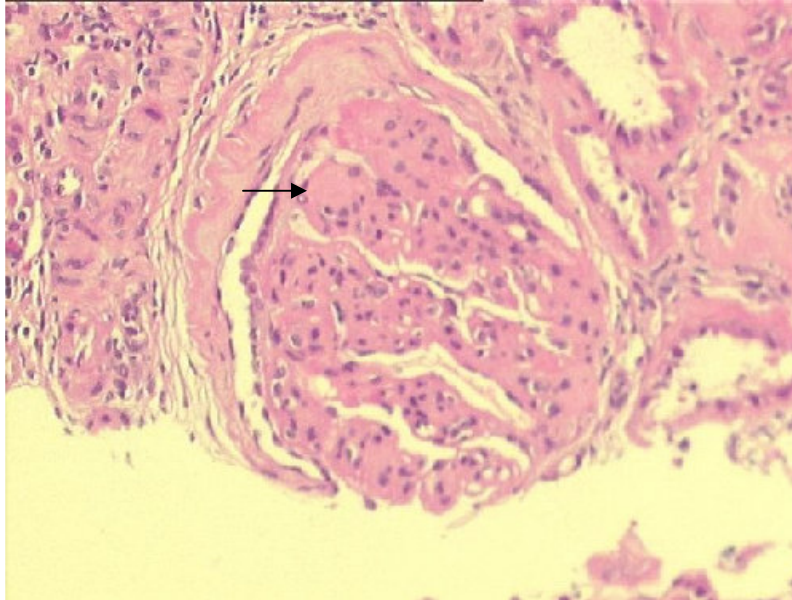
Correspondência: Endereço: Dr. Letícia Scherz Weinert, Serviço Endocrinologia, Hospital das Clínicas de Porto Alegre, Ramiro Barcelos 2350, CEP: 90035-903 Porto Alegre, RS, Brasil -Telefone: 55-51-92663636 Email:leticiasweinert@yahoo.com.br

demonstrou hepatite crônica com atividade leve e ausência de fibrose, novamente sem indicação de tratamento. Entretanto, a biópsia renal apresentou glomerulopatia diabética forma mesangial difusa, com esboço de nódulos, nefrosclerose hialina, e componente túbulo-intersticial acentuado: nefrite intersticial aguda com eosinófilos (Figuras 1 e 2).

Iniciada corticoterapia por 2 semanas e mantida sus

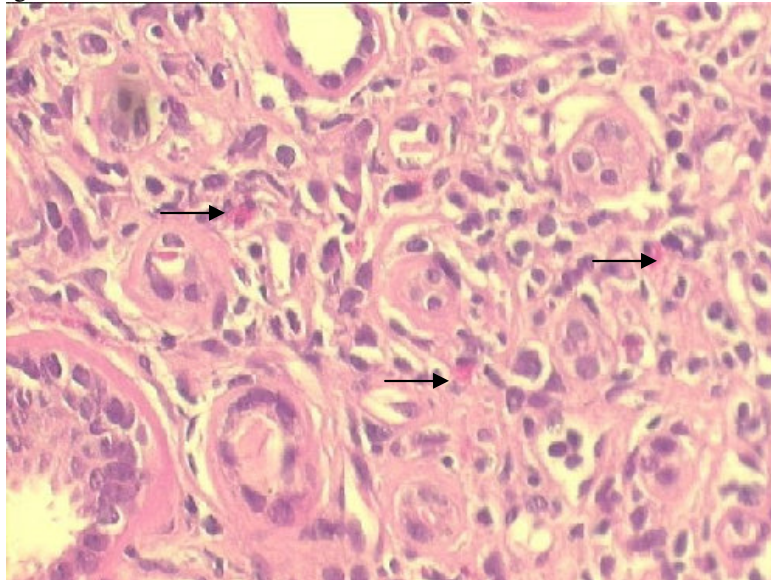
penção do losartan. Paciente apresentou melhora parcial com a terapia proposta, com estabilização da função renal. Acompanhamento subsequente diagnosticou síndrome nefrótica em paciente em anasarca e hipoalbuminemia, com função renal estável (creatinina 2,1 mg/dl e TFG - MDRD 30 ml/min/1,73m²).

Figura 1: Glomerulosclerose Diabética



Seta: Glomerulosclerose nodular (Kimmelstiel-Wilson)

Figura 2: Nefrite túbulo-intersticial: infiltrado inflamatório com eosinófilos



Setas: Eosinófilos

DISCUSSÃO

A nefrite intersticial aguda (NIA) é definida por perda aguda de função renal secundária à inflamação e edema do interstício renal. As causas mais freqüentes são

exposição a drogas, infecções e dano associado a doenças imunes ou neoplásicas. A NIA secundária ao uso de medicações não depende da dose utilizada e pode tornar-se evidente após 2 semanas ou mais após o início da exposi-

ção. Algumas classes de medicações estão mais comumente associadas a NIA (Tabela 1) (1,2).

A patologia da NIA caracteriza-se por infiltrado inflamatório no interstício renal, tipicamente constituído de mononucleares e linfócitos T, com número variável de plasmócitos e eosinófilos. Edema difuso também se encontra presente. Os glomérulos e vasos renais não são afetados, embora a lesão secundária ao uso de anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) esteja associada a dano glomerular. Infiltrado peritubular e invasão da membrana basal tubular

podem ocorrer, dificultando o diagnóstico diferencial com necrose tubular aguda. A fibrose, inicialmente esparsa, é descrita como evento mais tardio no curso da doença, podendo tornar-se difusa. A patogênese envolve mecanismos imunológicos, provavelmente desencadeados por antígenos (1,2). A imunidade mediada por células é a hipótese principal, já que a avaliação histológica não apresenta depósitos imunes, além de que o infiltrado inflamatório é composto por células T e pode haver formação de granulomas (2).

Tabela 1: Medicações associadas com nefrite intersticial aguda

Classe da medicação	Medicação
Antimicrobianos	Acyclovir, Ampicilina*, Amoxicilina, Aztreonam, Carbenicilina, Cefalosporinas*, Ciprofloxacina*, Colistina, Etambutol, Fosfarnet, Gentamicina, Indinavir, Interferon, Isoniazida, Macrolídeos, Minociclina, Nitrofurantoina, Norfloxacina, Oxacilina, Penicilina G*, Piperacilina, Polimixina, Rifampicina*, Sulfonamidas*, Teicoplanina, Tetraciclina, Vancomicina
Anti-inflamatórios não-esteróides*	Praticamente todos os agentes; os mais comumente associados são Aspirina, Ibuprofeno, Indometacina, Naproxeno; Piroxicam
Diuréticos	Ácido etacrínico, Furosemida, Tiazídicos, Triamterene
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, Diazepam, Fenitoína*, Fenobarbital, Ácido valpróico
Outros	Alopurinol*, Anlodipina, Azatioprina, Bismuto, Captopril, Ciclosporina, Cimetidina*, Clofibrato, Clorpropamida, Clozapina, Cocaína, Creatina, Diltiazem, Famotidina, Fenfibrato, Griseofulvina, Mesalazina, Metildopa, Omeprazol*, Penicilamina, Pranlukast, Probenecida, Propiltiuracil, Propranolol, Ranitidina, Sais de ouro, Streptoquinase, Varfarina

Informação obtida das referências 1,2 * mais comuns

A apresentação clínica da NIA é não-específica. Pode haver sintomas de insuficiência renal aguda, como oligúria, mal-estar, anorexia, náuseas e vômitos, os quais geralmente iniciam dentro de 3 semanas após o início da medicação. Sintomas de hipersensibilidade como rash, febre e artralgias são descritos, porém esta tríade clássica está presente, com os três sintomas presentes, em apenas 5% dos casos, sendo que tais sintomas isoladamente são encontrados mais frequentemente. Febre é o sintoma extra-renal mais freqüente, presente em torno de 80% dos pacientes. Elevação dos níveis pressóricos e presença de edema são incomuns. Dor lombar pode ocorrer, devido à distensão da cápsula renal. A apresentação laboratorial inclui elevação dos níveis de uréia e creatinina séricas, anemia e eosinofilia. Aproximadamente 33% dos pacientes podem necessitar de diálise. Também pode haver elevação dos níveis séricos de IgE. Hiper ou hipocalemia podem ocorrer, em decorrência da insuficiência renal e distúrbios hidroeletrólíticos associados. Acidose metabólica hiperclorêmica sugere lesão túbulo-intersticial. O exame de urina apresenta proteinúria menor que 1 g/24h (exceto nos casos associados a AINEs, que podem se apresentar como síndrome nefrótica), piúria, hematuria, eosinofília e fração de excreção de sódio maior que 1% (1,2).

Eosinofília não é uma ferramenta útil para o diagnóstico de NIA, já que o valor preditivo positivo é de 38% e o negativo, 74%. Cistite, pielonefrite, prostatite necrose tubular aguda, glomerulonefrite e doença aterosclerótica renal podem estar associadas à presença de eosinófilos na

urina. Da mesma forma, exames de imagem não contribuem para o diagnóstico. A ecografia renal pode demonstrar aumento de volume renal e da ecogenicidade cortical, porém tais achados não confirmam ou excluem NIA. A cintilografia com Gálio 67 não é sensível nem específica para o diagnóstico. A biópsia renal é o método diagnóstico definitivo. Geralmente é indicada quando há dúvida diagnóstica, ausência de melhora com a suspensão da medicação suspeita e indicação ao uso de corticoterapia (1,2).

A suspensão da medicação suspeita é a principal medida terapêutica para NIA. A maioria dos pacientes apresenta melhora espontânea após esta conduta. Medidas de suporte como manejo de distúrbios hidroeletrólíticos e hidratação, além de evitar o uso de drogas nefrotóxicas são recomendados. O uso de corticóide por 2 semanas é recomendado conforme o curso clínico da função renal após a suspensão da medicação inicial, já que há divergência na literatura quanto aos seus benefícios (1). Rossert sugere a administração de corticóide para aqueles que não recuperam função renal após 1 semana de suspensão da droga, desde que o diagnóstico de NIA seja confirmado por biópsia (2).

A recuperação da função renal ocorre em algumas semanas para a maioria dos pacientes. Embora as manifestações extra-renais, hematuria e leucocitúria desapareçam em 2 semanas, a recuperação da função renal pode levar 1-5 meses (2). A retirada da medicação nas primeiras duas semanas de exposição é fator prognóstico importante. Infiltrado inflamatório difuso, presença abundante de neutrófi-

los, granulomas e fibrose extensa são fatores prognósticos adversos detectados na avaliação histológica (1,2). Porém, o fator mais relevante parece ser a duração da perda de função renal, já que a média da creatinina sérica é de 3,4 mg/dl naqueles pacientes cuja insuficiência renal durou mais que 3 semanas (2).

A nefropatia diabética (ND) é freqüente em pacientes com diabetes tipo 1, acometendo cerca de 40 % destes pacientes (3) e uma revisão sobre este assunto está aquém deste relato de caso. Porém, é importante ressaltar alguns tópicos. O manejo adequado da ND engloba adequado controle da dislipidemia, da glicemia e da pressão arterial. O bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está associado à preservação da função renal nestes pacientes, conferindo benefício adicional ao controle pressórico. Além disso, o duplo bloqueio, utilizando inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), oferece nefroproteção e efeito antiproteinúrico ainda maior. Tal combinação não acarreta aumento nos efeitos colaterais e, portanto, é considerada segura (3,4). A literatura atual, portanto, corrobora o uso da medicação prescrita para a paciente relatada, uma vez que esta vinha apresentando piora da função renal, da albuminúria e do controle pressórico. A conduta inicial em observar a piora inicial da função renal após o início de losartan é justificada pelo fato de que a elevação de até 30-35% na creatinina sérica está associada à nefroproteção a longo prazo (3,5).

Além desta possível elevação na creatinina sérica, a qual não indica a suspensão da medicação, ao iniciar bloqueio do SRAA, devemos estar atentos para a perda de função renal em pacientes com estenose de artéria renal bilateral (3). Relato de caso recente sugere que não apenas os IECA, mas também os BRA, podem desencadear perda de função renal nestes pacientes (6).

Entretanto, tanto os IECA quanto os BRA são medicações amplamente utilizadas na prática médica e, como já relatamos, são descritas como seguras (3,4). Quanto a incidência de NIA após exposição a medicações bloqueadoras do SRAA, encontramos relatos envolvendo captopril (7); porém este não é um evento comum. Não encontramos relato prévio de NIA com utilização de losartan.

Além de NIA, outras nefropatias acometem pacientes com DM. Tone et al descreveu sua avaliação em 97 pacientes com DM tipo 2 e proteinúria, sendo que 16 destes pacientes apresentavam ND e outra nefropatia associada, e 46 apresentavam doença renal não-diabética isolada (8). A literatura atual é concordante em não indicar avaliação da histologia renal em pacientes com ND de evolução típica (9), entretanto a curta duração do DM e a ausência de retinopatia diabética (RD) em pacientes com proteinúria po-

dem ser indicativos da necessidade de biópsia renal (8,9,10).

Apesar da longa duração do diabetes e da presença de RD, havia incerteza quanto a etiologia da perda aguda de função renal no caso relatado. Progressão da ND, glomerulonefrite associada à hepatite C e nefrite intersticial eram hipóteses diagnósticas possíveis. Com a finalidade de definirmos o diagnóstico e tratamento adequados, indicamos a biópsia renal.

Desta forma, sugerimos que uma progressão atípica da função renal e proteinúria em paciente com DM seja indicação de biópsia renal, como já proposto por Danovitch and Nissenson, a fim de proporcionar diagnóstico e tratamento adequados.

REFERÊNCIAS

1. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003;67:2527-34.
2. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804-17.
3. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. *Diabetes care* 2005;28:176-88.
4. Mackinnon M, Shurraw S, Akbari A et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48(1):8-20.
5. Magrum AJ and Bakris GL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in chronic renal disease: safety issues. *Semin Nephrol* 2004;24(2):168-75
6. Wargo KA, Chong K and Chan EC. Acute renal failure secondary to angiotensin II receptor blockade in a patient with bilateral renal artery stenosis. *Pharmacotherapy* 2003;23(9):1199-204.
7. Smith WR, Neill J, Cushman WC and Butkus DE. Captopril-associated acute interstitial nephritis. *Am J Nephrol* 1989;9(3):230-5.
8. Tone A, Shikata K, Matsuda M, et al. Clinical features of non-diabetic renal diseases in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;69(3):237-42.
9. Danovitch GM and Nissenson AR. The role of renal biopsy in determining therapy and prognosis in renal disease. *Am J Nephrol* 1982;2:179-84.
10. Bergner R, Lenz T, Henrich DM. Proteinuria in diabetic patients is it always diabetic nephropathy? *Kidney Blood Press Res.* 2006;29(1):48-53