

NEFROTOXICIDADE E LESÃO RENAL AGUDA

Pedro Miguel Pereira Campos
Interno do 2º Ano do Internato Complementar de
Nefrologia
Orientadora: Dra. Ana Pires
S. Nefrologia
(Director Dr. Luis Inchaustegui)

Sumário

- Epidemiologia
- Factores de Risco
- Principais mecanismos fisiopatológicos
- Nefrotóxicos mais comuns:
 - Nefropatia por antibióticos
 - Nefropatia por AINES
 - Nefropatia por contraste (LRA induzida por contraste)
- Prevenção da toxicidade
- Take-home message

Epidemiologia

- Nefrotoxicidade por fármacos:
 - 2ª Causa mais comum de LRA
 - 20-30% dos casos de LRA
 - 2/3 dos casos ocorre > 60 anos de idade
 - Em 1/3 dos casos com necessidade de C. Intensivos
 - Prevenível e reversível

- Decloedt E; Maartens G. Drug-induced renal injury CME 2011;29(6):252-5
- Kohli HS, Bashkaran MC, Muthukumar T, et al. Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital based prospective study. Nephrol Dial Transplant. 2000; 15(2): 212-217
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Intern Supp (2012)

Fármacos Nefrotóxicos

ANTIBIÓTICOS

Aminoglicosídeos
Anfotericina B
Vancomicina
Ciprofloxacina
Rifampicina
Sulfonamidas
Teicoplanina
Penicilinas
Cefalosporina

AINEs

Indometacina
Inibidores Cox2
Piroxicam
Ibuprofeno
Cetoprofeno
Diclofenac
Naproxeno
Salicilatos

Agentes Antineoplásicos

Cisplatina
Metotrexato
Mitomicina C
Ifosfamida
Citumixab
Panitumumab
Gemcitabina

Outros

Lítio
Penicilamina
Sais ouro
Diuréticos:
Tiazidas
Furosemido
Manitol
Anti-epilepticos
Fenitoina
Valproato Na
Carbamazepina
Alopurinol
Pamidronato
Imunoglobulina ev
Estatinas

ANTI-VÍRICOS

Aciclovir
Indinavir
Foscarnet
Tenofovir
Cidofovir

IMUNO- SUPRESSORES

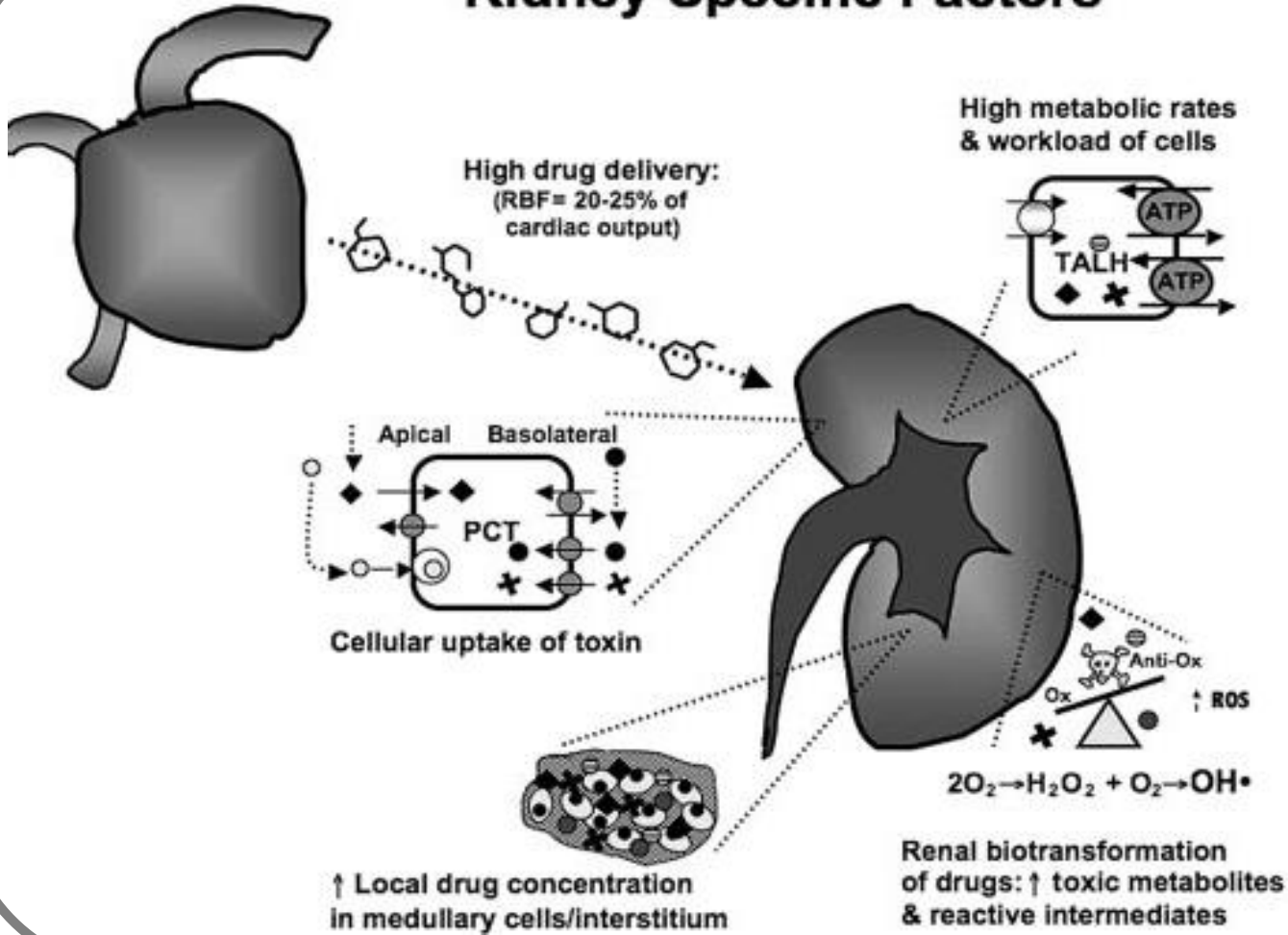
Inibidores da
Calcineurina
. Ciclosporina A
. Tacrolimus

INIBIDORES BOMBA PROTÕES

Omeprazol

IECA
ARA

Kidney Specific Factors



Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. Clin J Am Soc Nephrol 2009. 4: 1275-1283

Factores de Risco

- Relacionados com o doente
 - Deplecção de volume intravascular (real ou efectiva)
 - eGFR < 60mL/min/1,73m²
 - >60 anos
 - Exposição a vários nefrotóxicos. Efeito sinérgico
 - Distúrbios metabólicos ou iónicos
 - Diabetes

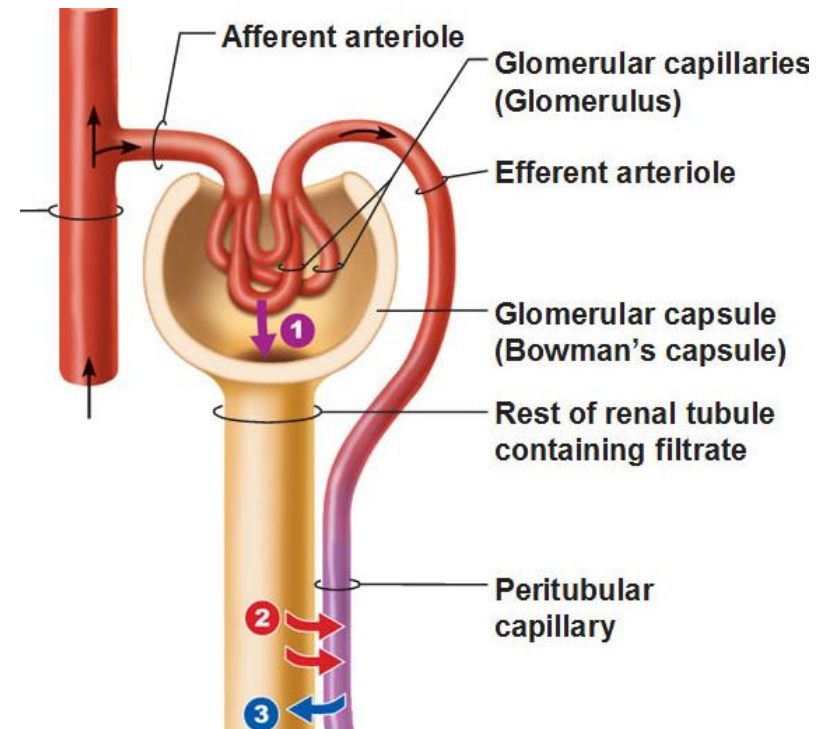
Mecanismos Fisiopatológicos de Lesão Renal

- Alteração da hemodinâmica intra-glomerular
- Toxicidade tubular directa
- Nefrite Intersticial Aguda
- S. Nefrótico
- Nefropatia por cristais
- Microangiopatia trombótica
- Nefrose Osmótica
- Rabdomiólise

Alteração Hemodinâmica Glomerular

- O rim auto-regula a pressão intra-glomerular através da dilatação/constrição das arteríolas aferente e eferente de modo a preservar a TFG e o débito urinário.

- **IECA**
- **ARA II**
- **AINES**
- **Ciclosporina**
- **Tacrolimus**



Toxicidade tubular directa

↑↑ Recaptação celular do fármaco:

- Insuficiência mitocondrial
- Alterações no transporte tubular
- Formação de radicais livres
- Aumento do stress oxidativo

- **Aminoglicosídeos**
- Anfotericina B
- Tenofovir
- Cisplatinum

Apoptose

Nefrite Intersticial Aguda

- R. hipersensibilidade
- Idiossincrática

Quadro clínico:

- Febre + Artralgias + Rash
- LRA + Eosinofilia
- Proteinúria (<1gr/24H) + Hematúria + Cilindros Leucocitários

- **B-Lactâmicos**
- **Quinolonas**
- **AINEs**
- **Diuréticos** (tiazídicos e de Ansa)
- **Lítio**
- **IBP**
- **Alopurinol**
- **Fenitoina**

S. Nefrótico

- Início tardio: >3 meses
- Associado a lesão glomerular por citocinas pró-inflamatórias
 - D. lesões mínimas
 - Nefropatia membranosa
 - GESF
- Remissão lenta após suspensão fármaco

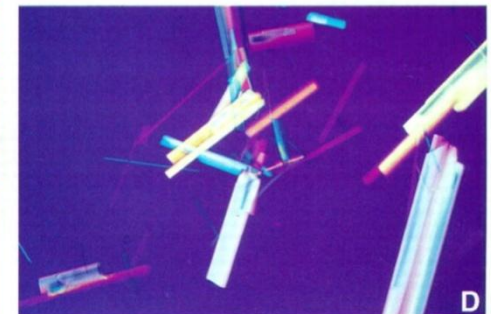
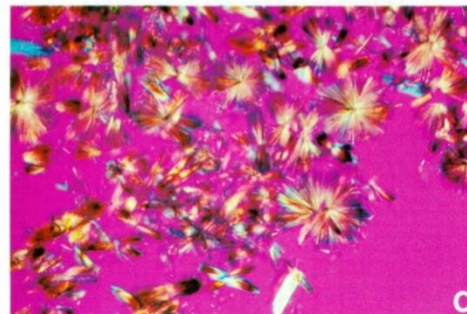
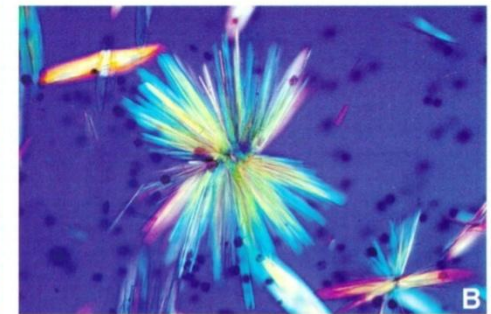
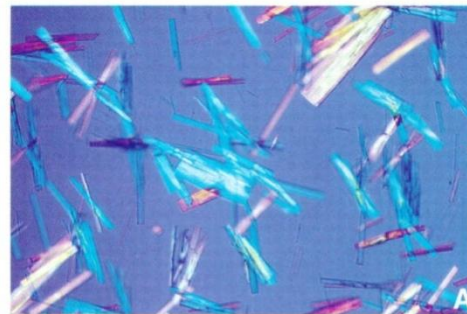
- **AINES**
- Sais Ouro
- Hidralazina
- IFN- α
- Propiltiouracilo
- Pamidronato

Melgaço S, Saraiva M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs nephrotoxicity. Medicina (Ribeirão Preto). 2010. 43(4): 382-390

Nefropatia por cristais

- Deposição de cristais no nefrónio distal
 - Obstrução do fluxo de urina
 - Reacção intersticial

- Sulfonamidas
- Indinavir
- Aciclovir
- Metotrexato
- Triamtereno



Microangiopatia trombótica

- Trombos plaquetários na microcirculação
 - PTT ou SHU
 - Febre + Anemia hemolítica + Trombocitopenia + Insuf. Renal + Disfunção neurológica
 - Hemato-proteinúria (<2gr/dia)

- **Clopidogrel**
- **Ticlopidina**
- Ciclosporina
- Mitomicina-C

Guo X, Nzerue C. How to prevent, recognize and treat drug-induced nephrotoxicity. Clev Clin J Med 2002. 69(4): 289-312

Nefrose Osmótica

- Após agentes hiperosmolares
 - LRA oligúrica após 2-4 dias
 - Vacuolização e edema dos túbulos proximais
 - Preservação glomerular
 - Geralmente reversível

- **Manitol**
- **Contraste**
Hiperosmolar 1^aG
- Ig. EV

Pannu N, Nadim M. An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med 2008; 36(4): 216-221

Rabdomiólise

- Lesão Muscular

- > 50% dos doentes desenvolve LRA

- Toxicidade tubular directa

- Alterações na hemodinâmica glomerular

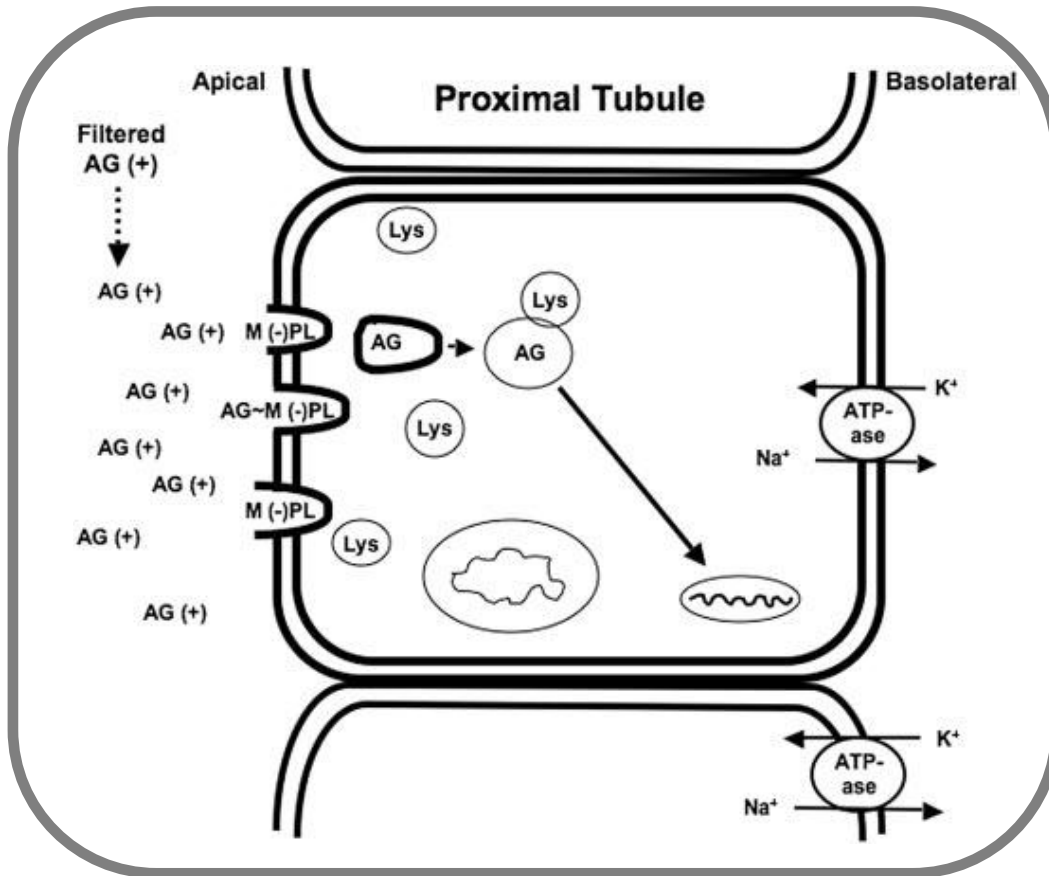
- Obstrução tubular

○ **Estatinas**

NEFROTOXICIDADE POR ANTIBIÓTICOS

- Aminoglicosídeos
- Anfotericina B
- Vancomicina

Nefrotoxicidade por Aminoglicosídeos



- Eliminação: Filtração renal. Sem metabolização
- Reabsorção proximal e acumulação intra-celular

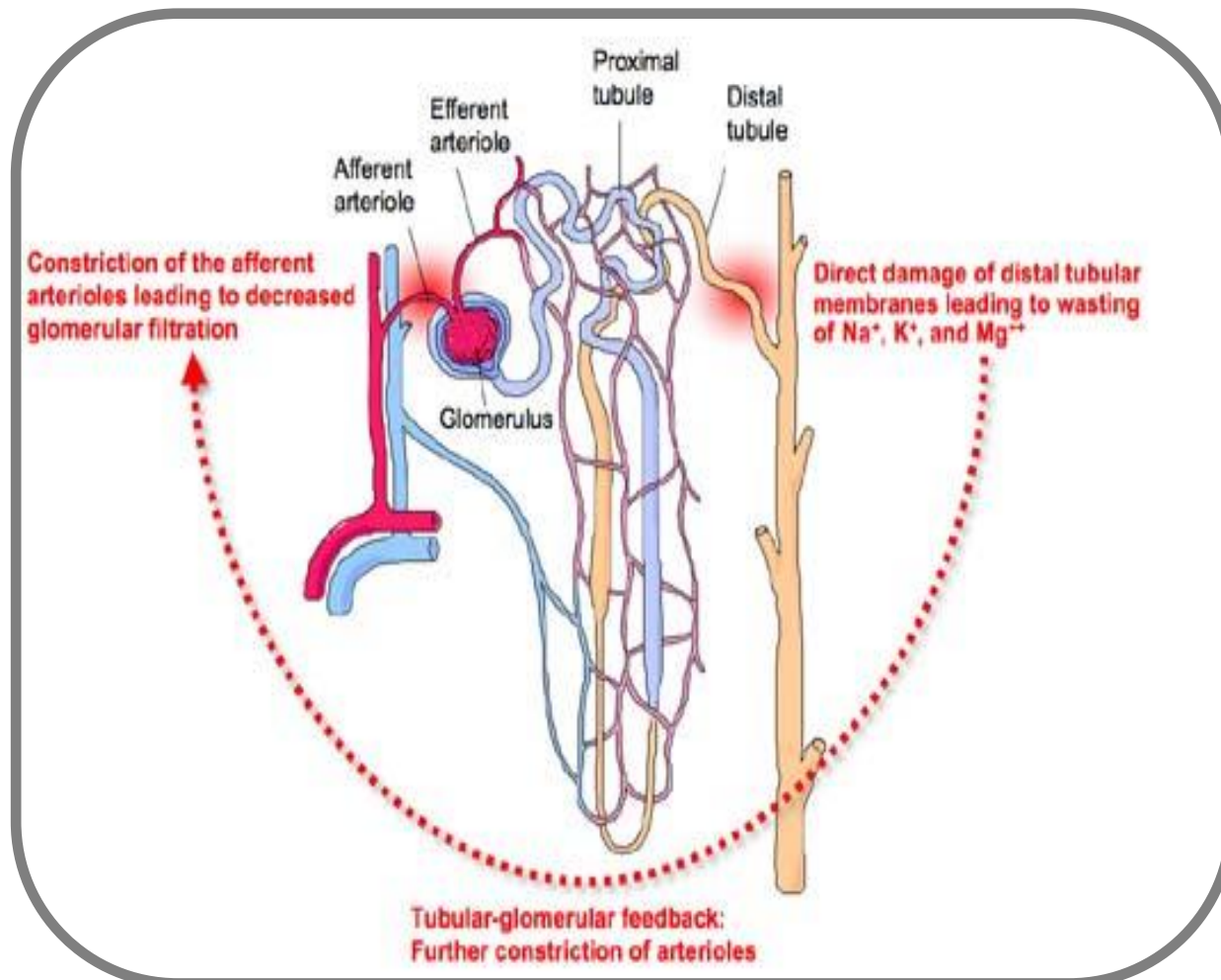
Apoptose/Necrose

NTA não oligúrica
após 5-10 dias

Nefrotoxicidade por aminoglicosídeos

- Prevenção:
 - Administração tópica
 - Recomendada a administração única diária
 - Reposição défices de Potássio
 - Monitorização de níveis pico às 48H
 - Monitorização semanal níveis de vale (18-24H após última administração)

Nefrotoxicidade por Anfotericina B



Manifestações clínicas:

- LRA
- Isostenúria por ausência de resposta medular à ADH

Outros efeitos adversos:

- Tromboflebite
- Anemia hipoplásica
- Toxicidade sistêmica

Nefrotoxicidade a Anfotericina B

▫ Prevenção

- Preferir outras classes antifúngicos:
 - Derivados azólicos
 - Equinocandinas
- Administrar formulação lipossômica
- Repor défices de potássio
- Administração a cada 48H



Nefrotoxicidade a Vancomicina

AUC/MIC >400

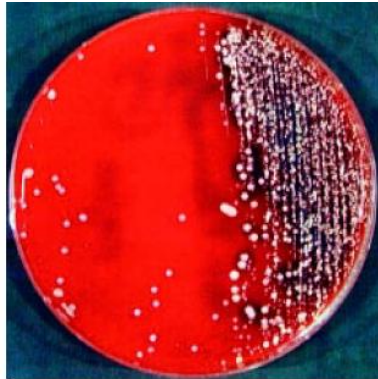
MRSA

MIC <1ug/mL

(Aprovação FDA)

Níveis Vale = 5-10ug/mL

Reduzido potencial nefrotóxico
(5-7%)



Nefrotoxicidade a Vancomicina

- Patogénese (Pouco esclarecida)
- Eliminação renal inalterada (~Clear. Creat)

- Factores de risco:

- # Nefrotóxicos (Sinergismo)

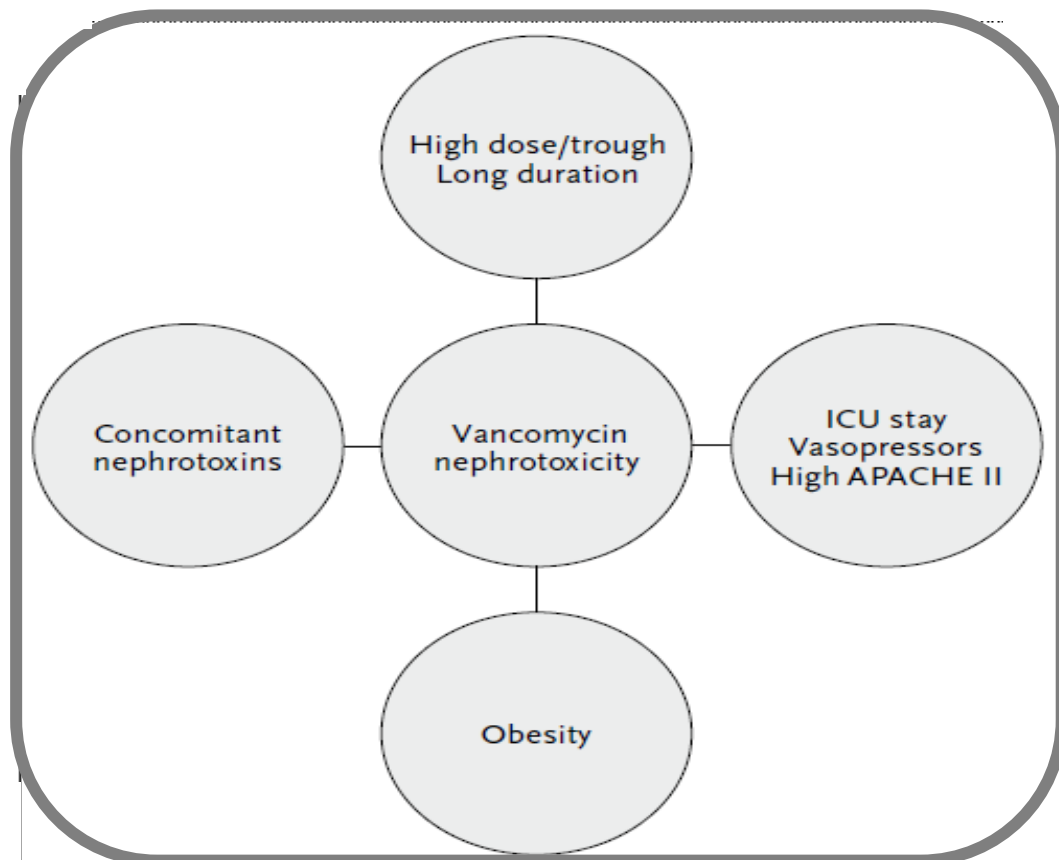
- # Instabilidade hemodinâmica

- # Uso de vasopressores

- # Terapêutica prolongada

- (> 14dias)

- # Obesidade



Nefrotoxicidade a Vancomicina

- Prevenção:
 - Conhecimento MIC agente.
 - Ajuste posológico à Função renal e ao peso do doente

Nefrotoxicidade a Vancomicina

TABELA POSOLÓGICA PARA VANCOMICINA
EM DOENTES COM FUNÇÃO RENAL DIMINUIDA

<u>Depuração da creatinina</u> <u>ml/min</u>	<u>Dose de Vancomicina</u> <u>mg/24 h</u>
100	1545
90	1390
80	1235
70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Nefrotoxicidade a Vancomicina

- Prevenção:
 - Monitorização níveis séricos de vale (30´ antes da administração)
 - Manutenção da normovolémia
 - Ciclos terapêuticos curtos (< 14 dias)

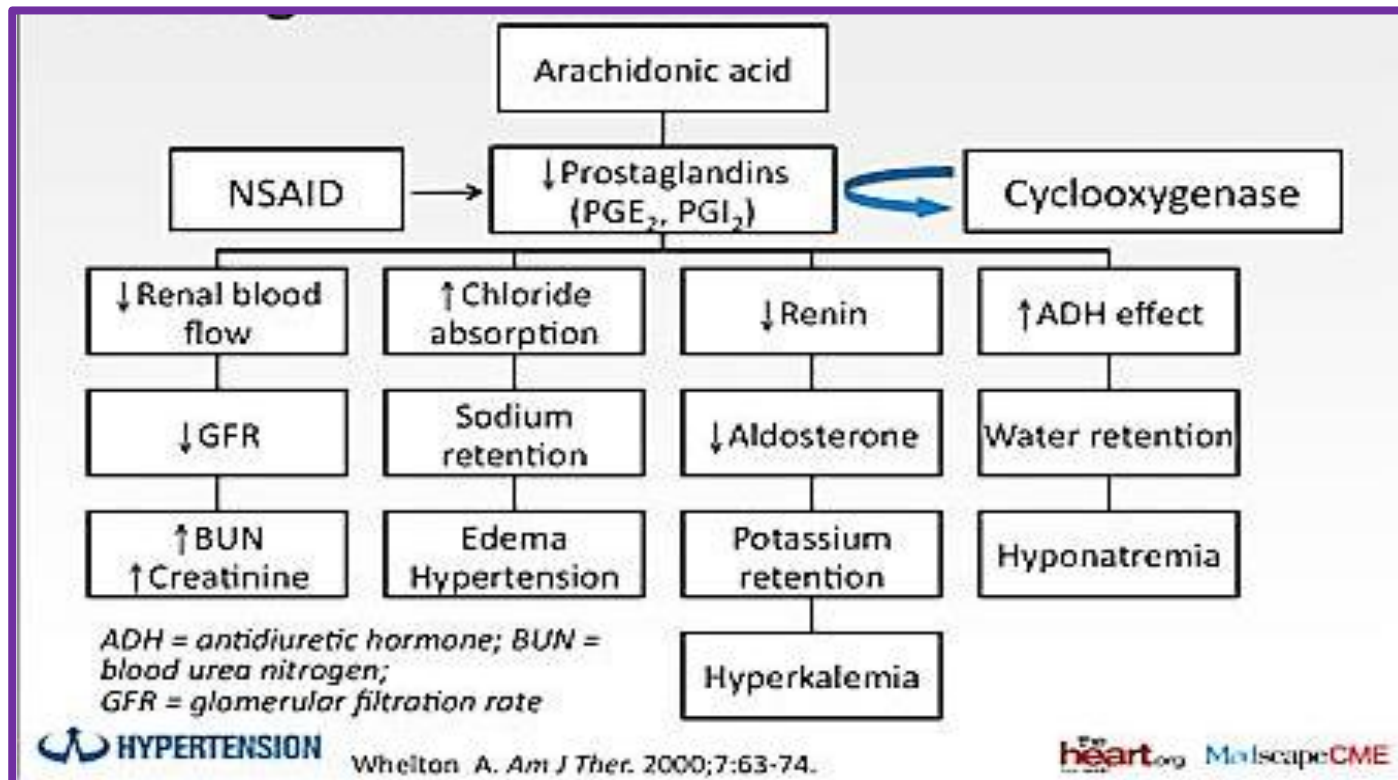
S. J. van Hal, D. L. Paterson and T. P. Lodise. Systematic Review and meta-analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain trough between 15-20mg/L. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57(2):734

Rybak M et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009; 66:82-98

Nefrotoxicidade a AINE's

- Responsáveis por 35% das LRA induzidas por fármacos
- S. Renais Agudos:
 - Alterações Hidroelectrolíticas
 - LRA hemodinamicamente mediada
 - Nefrite Intersticial Aguda
 - Nefropatia Membranosa

Nefrotoxicidade a AINE's



Nefrototoxicidade a AINE's

- Todos apresentam potencial nefrotóxico
- Coxib e AINE's convencionais → potencial nefrotóxico semelhante
- Factores risco:
- **eGFR <60mL/min/1,73m²**
- Polimedicação (IECA/ARA II; diuréticos)
- Hipoalbuminémia

Musu M, Finco G et al. Acute nephrotoxicity of NSAIDs from the foetus to the adult. Eur Ver Med Pharmacol Sci. 2011; 15:1461-1472

Nefrotoxicidade a AINE's

- Prevenção:
 - Terapêutica tópica
 - Preferir menor actividade anti-prostaglandina (AAS, nabumetona)
 - Evitar diuréticos + IECAs/ARA
 - Ciclos terapêuticos curtos
 - Vigilância da PA e ionograma

Musu M, Finco G et al. Acute nephrotoxicity of NSAIDS from the foetus to the adult. *Eur Ver Med Pharmacol Sci.* 2011; 15:1461-1472

LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA POR CONTRASTE

LRA-NC

- Epidemiologia
 - 3^a causa de LRA em doentes hospitalizados
- Doentes sem factores de risco → ocorre < 1% (mesmo doentes diabéticos)
- Doentes com factores de risco → ocorre em 10-20%
 - Doença renal crónica+/-diabetes
 - ICC grave
 - Hipovolémia / instabilidade hemodinâmica
 - Dose elevada de contraste (<30 a <125ml)
 - Intervenções vasculares promovam o ateroembolismo
 - Uso de contrastes hiperosmóticos de 1^a geração
 - Mieloma Múltiplo (++ contrastes antigos)

LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA POR CONTRASTE LRA-NC

- Patogénese: mecanismos pouco conhecidos

1- Necrose tubular aguda

Vasoconstrição renal → hipoxia medula

(mediadores possíveis: óxido nítrico, endotelina, adenosina)

Efeito citotóxico directo

2- Factores pré-renais

3- Obstrução intratubular

**GERALMENTE HÁ RECUPERAÇÃO DA FUNÇÃO
RENAL EM POUCOS DIAS**

LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA POR CONTRASTE

LRA-NC

- Clínica:
 - LRA habitualmente não oligúrica aumento creatinina 24 - 48h após exposição
 - Geralmente é reversível, melhora em 3 - 7 dias

Outras alterações:

- ↑K, Pi, acidose
- Sedimento urinário: cilindros granulares castanhos, cilindros células epiteliais, células epiteliais tubulares livres
- Proteinúria (falsos + com dipstick e com ac sulfosalícilico)

Não se deve testar proteinúria 24h após contraste

O MELHOR TRATAMENTO É A PREVENÇÃO!

- Nos doentes com creatinina sérica $\geq 1.5\text{mg/dl}$ ou TFG $< 60\text{ml/min/1,73m}^2$:
 - 1) Ecografia, RM ou TC sem contraste, se possível
 - 2) Preferir contrastes não iónicos com baixa osmolalidade (excepto iohexol) ou iso-osmolares (iodixanol)
 - 3) Usar dose mínima de contraste e evitar repetir exames $< 48\text{h}$

LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA POR CONTRASTE LRA-NC

- 4) Expansão de volume: solução isotónica de NaCl ou NaHCO₃
- ⇒ NaCl 0.9% a 1 ml/Kg/h: 6-12h pré + 6 a 12h pós procedimento
 - ⇒ 150ml NaHCO₃ 8,4% + 850ml D_w5%: 1h pré 3ml/kg e 6h pós
1ml/Kg/h
- 5) N-acetilcisteína 1200mg de 12/12h per os , um dia antes e depois do procedimento

LESÃO RENAL AGUDA INDUZIDA POR CONTRASTE LRA-NC

- Prognóstico:
 - Creatinina às 12h → melhor preditor de insuficiência renal aos 30 dias
 - Doentes com LRA-NC tem:
 - > risco de morte ou prolongamento do internamento
 - > risco de complicações, nomeadamente eventos cardiovasculares precoces ou tardios

Prevenção da Toxicidade

- Identificar doente em risco (TFGe)
- Corrigir factores de risco
 - Manter euvolemia
- Ajustar a dose fármacos (F. Cockcroft-Gault)

$$\begin{aligned} \text{Creatinine clearance (mL/min)} &= \\ & \frac{(140 - \text{age [years]}) \times \text{weight [kg]} \quad (\text{Females})}{\text{serum creatinine } [\mu\text{mol/L}]} \\ & \frac{(140 - \text{age [years]}) \times \text{weight [kg]} \times 1.2 \quad (\text{Males})}{\text{serum creatinine } [\mu\text{mol /L}]} \end{aligned}$$

Podem também ser usadas: fórmulas: 4-MDRD/EPI-CKD

- Evitar combinação de Nefrotóxicos

Take Home Messages

- A lesão renal induzida por fármacos:
 - Responsável por 1/4 das LRA;
 - Manifestações clínicas variadas e tardias, muitas cursam inicialmente com diurese preservada;
 - Identificação de doentes de alto risco e a monitorização da F. renal são fundamentais;

**REVERSÍVEL COM SUSPENSÃO DO AGENTE SE
RECONHECIDA PRECOCEMENTE**



PAY FOR PERFORMANCE

If I Save Your Kidneys, I Bill You Once For The Consult. If Your Kidneys Tank, I Bill You 3 Times A Week For The Rest Of Your Life