
NEFROTOXICIDADE FÁRMACO INDUZIDA

PHARMACO-INDUCED NEFROTOXICITY

Aline Ciraque¹
Claudia Maria Correia e Silva²
Aline Santana da Silva³

RESUMO

Os rins são órgãos extremamente importantes para a realização de diversas funções no organismo, alguns desequilíbrios podem levar a insuficiência renal, podendo ser insuficiência renal crônica (IRC) ou insuficiência renal aguda (IRA). A IRA é comum em pacientes hospitalizados, principalmente naqueles que possuem algumas comorbidades, em decorrência do uso de medicamentos nefrotóxicos. De acordo com os fatores de risco, pacientes com tendência a desenvolverem IRA por fármacos, podem ser identificados e medidas preventivas devem ser realizadas afim de evitar complicações para o paciente. Medicamentos como antibióticos aminoglicosídeos, polimixinas, anti-inflamatórios não esteroidais e agentes de contraste possuem potencial nefrotóxico, essas classes agem por mecanismos diferentes que prejudicam o funcionamento renal e são amplamente utilizados. Quando não houver a possibilidade de mudança da classe para tratar determinada patologia, certas medidas devem ser providenciadas para um tempo reduzido de internação e impedir complicações graves em decorrência da nefrotoxicidade, visto que, pode ser letal.

35

Palavras-chave: Nefrotoxicidade. Fármacos. Insuficiência Renal.

ABSTRACT

The kidneys are extremely important organs for carrying out various functions in the body, some imbalances can lead to renal failure, which can be chronic kidney failure (CRF) or acute kidney failure (AKI). AKI is common in hospitalized patients, especially those who have some comorbidities, due to the use of nephrotoxic drugs. According to the risk factors, patients with a tendency to develop ARF by drugs can be identified and preventive measures must be taken in order to avoid complications for the patient. Medicines such as aminoglycoside antibiotics, polymyxins, non-

¹ Discente. Faculdade de Farmácia. Centro Universitário Filadélfia. Londrina. PR. (e-mail: alineciraque@outlook.com).

² Docente orientadora: Graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), Especialista em Análises Clínicas e Infecção Hospitalar pela UEL. Docente do curso superior de Farmácia na Unifil. (e-mail: claudia.silva@unifil.br).

³ Banca examinadora: Docente do curso de Farmácia na Unifil. (e-mail: aline.silva@unifil.br).

steroidal anti-inflammatory drugs and contrast agents have nephrotoxic potential, these classes act by different mechanisms that impair renal function and are widely used. When there is no possibility of changing the class to treat a certain pathology, certain measures must be taken for a reduced hospital stay and prevent serious complications due to nephrotoxicity, since it can be lethal.

Keywords: Nephrotoxicity. Drugs. Renal Insufficiency.

INTRODUÇÃO

Os rins são um par de órgãos encapsulados, de localização retroperitoneal. A sua função consiste na filtração do sangue, removendo algumas substâncias (particularmente a ureia e compostos contendo nitrogênio) e na regulação das quantidades de eletrólitos extracelulares e do volume intravascular. Devido à sua vascularização particularmente rica, é um órgão muito susceptível à lesão induzida por isquemia. São muito vulneráveis a sofrer lesões devido à sua grande capacidade de filtração e elevada atividade metabólica (STANFIELD, 2013; MENDES, 2018).

A nefrotoxicidade induzida por fármacos é uma complicação resultante da administração de alguns medicamentos e agentes terapêuticos. Muitos fármacos são eliminados por via renal, o que aumenta o risco de desenvolvimento de lesão. A toxicidade dos agentes terapêuticos pode ser inerente ao fármaco em si. No entanto, o microambiente do rim e alguns fatores de risco associados podem ser cruciais para o desenvolvimento de toxicidade (RUSSO, 2013).

Os mecanismos de nefrotoxicidade ocasionada por medicamentos variam entre as várias classes de fármacos. A componente histológica afetada pode também variar sendo que as células tubulares proximais são as mais frequentemente afetadas (VERÓNICA; LUIS; DANIEL, 2011).

Diversas drogas podem ser nefrotóxicas podendo produzir diversas formas de dano renal. A lista de fármacos potencialmente nefrotóxicos é extensa, porém, a maioria destes é segura na maior parte dos doentes. Alguns fármacos são, todavia, diretamente nefrotóxicos e os seus efeitos no rim são mais previsíveis. Alguns exemplos destes fármacos são os antibióticos das classes dos aminoglicosídeos, da colistina e das polimixinas, o antifúngico anfotericina, o imunossupressor

ciclosporina, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e os meios de contraste, cuja utilização, devido ao seu reconhecido caráter nefrotóxico, deve ser evitada sempre que possível (ABECHUCO *et al.*, 2012; MENDES, 2018).

A toxicidade renal por fármacos é um evento frequente em pacientes nosocomiais, ou seja, hospitalizados (VERÓNICA; LUIS; DANIEL, 2011; RUSSO, 2013). Portanto, este artigo tem por objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a nefrotoxicidade fármaco induzida.

METODOLOGIA

A pesquisa se baseia em uma revisão bibliográfica sobre a nefrotoxicidade fármaco induzida. Para realização da revisão do presente artigo foram utilizados materiais obtidos através de pesquisa em livros da biblioteca da UNIFIL e artigos nos bancos de dados Scielo e PubMed de 2007 a 2020. Os descritores utilizados foram “nefrotoxicidade”, “fármacos” e “insuficiência renal”.

37

DESENVOLVIMENTO

Os rins são órgãos localizados na cavidade abdominal, possui formato de feijão, pesando em média de 115 a 170 gramas. São responsáveis por funções como: regulação de íons (sódio, potássio, cálcio, magnésio, bicarbonato, hidrogênio e fosfatos) no plasma sanguíneo; ajuste do volume plasmático e da pressão arterial; regulação da quantidade de solutos plasmáticos e do pH sanguíneo; retirada de produtos restantes do metabolismo e outras substâncias estranhas do plasma. Os rins também são classificados como órgãos endócrinos por secretarem um hormônio chamado eritropoetina e a enzima renina, e, também participam na ativação da vitamina D em 1,25-di-hidroxicolecalciferol (STANFIELD, 2013).

A insuficiência renal é uma síndrome clínica ocasionada pela diminuição na taxa de filtração glomerular, podendo ser caracterizada por edema, acidose metabólica, elevação dos níveis de ureia sanguínea, aumento dos níveis de potássio sanguíneo. Com a diminuição da função renal, ocorre acúmulo de metabólitos e

eletrólitos no organismo e, de acordo com o tempo de desenvolvimento da doença, pode ser subdividida em insuficiência renal aguda (IRA) e insuficiência renal crônica (IRC) (TORTORA, 2017).

A IRC é caracterizada por lesão em um período igual ou maior que três meses, que apresente prejuízos estruturais ou funcionais dos rins, com alterações em exames de imagens, de sangue e de urina, mesmo com a taxa de filtração glomerular conservada. Caracteriza-se também por uma diminuição na taxa de filtração glomerular, com presença, ou não, de lesão renal (MARTINS *et al.*, 2009).

Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (2019), 2,4 milhões de pessoas vão à óbito por ano decorrente da IRC, com taxas de mortalidade em ascensão. Dentre os fatores de risco para a IRC, estão: hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, uso de medicamentos nefrotóxicos, idosos, transplantados e familiares que tenham a doença (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

Na IRA, a queda na filtração glomerular, acontece de forma rápida. Há um aumento de ureia e creatinina plasmáticas, fazendo com que os rins não desempenhem suas funções básicas (PINTO *et al.*, 2009; TORTORA, 2017).

A IRA é dividida em três etiologias: pré-renal, renal e pós-renal. Na IRA pré-renal não há danos no parênquima renal, ocorrendo uma diminuição da taxa de filtração glomerular. Ocorre hipoperfusão renal, devido a alguns fatores como: diminuição do débito cardíaco, hemorragias, diarreias, hipotensão e medicamentos como Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2007; NUNES *et al.*, 2010).

Já na IRA de etiologia renal, há danos no parênquima renal, podendo apresentar volume baixo ou em grande quantidade de urina, ou a ausência deste. É mais comum acometer pacientes em centros de terapia intensiva. A necrose tubular aguda ocorre na maioria dos casos (ENGEL, 2010).

Na IRA pós-renal, ocorre por um bloqueio do trato urinário, conseqüente de doenças prostáticas, cálculos renais, cristais e infecções. Se permanecer por algumas semanas sem tratamento, pode causar conseqüências (NUNES *et al.*, 2010).

A IRA é uma complicação frequente e grave durante a hospitalização. Há poucos estudos epidemiológicos no Brasil sobre a IRA, porém, de acordo com pesquisas efetuadas em muitos hospitais brasileiros, verificou-se que há um número crescente de pacientes que desenvolveram a IRA durante o período de hospitalização (CERQUEIRA; TAVARES; MACHADO, 2014).

Os principais fatores de risco descritos por Murakami e Santos (2015) e Peres, Wandeur, Matsuo (2014) em pacientes internados nos centros de terapia intensiva para desenvolver insuficiência renal são: idosos, histórico de doença renal, sobrepeso, pressão arterial elevada, sepse, doenças cardiovasculares e respiratórias descompensadas e drogas nefrotóxicas.

A função renal deteriorada por medicamentos é uma causa frequente em pacientes nosocomiais. De acordo com Verónica, Luis e Daniel (2011) há uma estimativa de que até 30% dos casos totais de IRA são provocados por fármacos e produtos químicos e, entre 2% e 5% dos pacientes hospitalizados sofrem algum grau de insuficiência renal por fármacos (POUSINHO, 2014).

De acordo com Peres, e colaboradores (2013) 1% das internações hospitalares são causadas por IRA, com complicações em 7% dos casos, e incidência em torno de 40-60% em centros de terapia intensiva. A mortalidade desses pacientes nos últimos anos, se manteve em 50%. Já um estudo realizado por Nunes e colaboradores (2010) demonstrou que 5% das internações são por complicações da IRA, e 30% são em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, sendo causada por necrose tubular aguda em pacientes internados (50%) e em pacientes em terapia intensiva (76%).

Dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (2019), apontam que a doença renal aguda, atinge mais de 13 milhões de pessoas em todo o mundo, a maior porcentagem é em países com renda baixa e média, em torno de 85%. Todo ano, cerca de 1,7 milhões de pessoas morrem em decorrência da doença renal aguda.

Estudos realizados em todo o mundo por Kam Tao li, Burdmann e Mehta (2013) sobre IRA hospitalar em países desenvolvidos, mostram uma taxa de 3,2 a 9,6% nas internações, com mortalidade de 20% nos pacientes internados e 50% em pacientes no centro de terapia intensiva. Os casos que necessitam de terapia de

substituição renal, ocorrem em 5 a 6% dos pacientes com elevada taxa de mortalidade, em torno de 60%. Pessoas que enfrentaram a insuficiência renal aguda, tem maiores chances de desenvolverem doença renal crônica.

A relação entre toxicidade renal por drogas e doença renal pré-existente é dupla. Doenças renais associadas onde há disfunção renal podem afetar a eliminação de substâncias onde o acúmulo provoca nefrotoxicidade e, fármacos e substâncias de uso comum podem levar a diferentes formas de dano renal (MORALES, 2010).

A nefrotoxicidade por drogas ocorre quando um fármaco leva a um dano renal, podendo ser estrutural e funcional. Está implicada na elevada incidência e prevalência de casos de IRA registrados na comunidade e em doentes hospitalizados, contribuindo para uma significativa morbidade e mortalidade. Cerca de 20% dos casos de nefrotoxicidade são causados por fármacos, aumentando esta percentagem para 66%, no caso dos idosos. Esta patologia quando acomete pacientes hospitalizados, aumenta o risco de morte, o tempo de internação, e eleva custos aos hospitais (FONTENELLE; BUI; SALGADO, 2015; MOREIRA *et al.*, 2018).

Alguns fatores de risco estão associados ao desenvolvimento de nefrotoxicidade ocasionada por drogas, como, o aumento da idade. Pacientes com idade avançada possuem predisposição para vasoconstrição, por um aumento de angiotensina II e endotelina, diminuindo a quantidade de sangue nos rins com consequente diminuição de disseminação dos fármacos. Outros fatores associados são doenças como lesão hepática, síndrome nefrótica, diabetes, insuficiência cardíaca, infecção sanguínea, hipertensão e pacientes portadores de doenças renais. Alterações metabólicas, aumento ou diminuição do pH sanguíneo, desequilibra o pH urinário, levando a formação de fármacos precipitados no túbulo contorcido distal (POUSINHO, 2014; MORA, 2012).

Medidas preventivas podem ser tomadas a fim de evitar nefrotoxicidade e lesão renal acarretada por fármacos. Optar quando possível, por medicamentos não nefrotóxicos e quando não houver escolha avaliar o custo benefício da administração do medicamento, evitar o uso concomitante de várias drogas nefrotóxicas, manter o volume intravascular do paciente, revisar a dose dos

fármacos, acompanhar a função dos rins com o *clearance* de creatinina e constantemente monitoração da função renal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2007; POUSINHO, 2014).

Como exemplo de alguns medicamentos utilizados em pacientes hospitalizados, tem-se os aminoglicosídeos, polimixina e AINEs (anti-inflamatórios não esteroidais), esses medicamentos requerem constante monitorização da função renal do paciente, principalmente em pacientes graves, com doenças cardiovasculares e oncológicos (RUSSO, 2013).

ANTIBIÓTICOS AMINOGLICOSÍDEOS

Todos os grupos de drogas antibacterianas têm potencial nefrotóxico. A utilização de antibióticos tem sido apontada como sendo responsável, no máximo, por 36% dos casos de nefrotoxicidade. Dentro dos antibióticos, os aminoglicosídeos são um exemplo clássico de fármacos que apresentam como principal efeito adverso a nefrotoxicidade, podendo causar uma incidência de 10 a 15% de todos os casos de IRA (POUSINHO, 2014; MOREIRA, 2012; CUNHA *et al.*, 2017).

São medicamentos de eliminação acelerada, possuindo no sangue uma meia vida de três horas, isso ocorre por sua baixa ligação às proteínas plasmáticas e por não se diluir em lipídeos, sendo excretado pelos rins na sua forma inalterada, não passando pelo processo de metabolização (ROCHA, 2012; POUSINHO, 2014; MENDES, 2018).

A nefrotoxicidade acontece por uma afinidade dos aminoglicosídeos pelas células dos túbulos proximais. Estes unem-se a um receptor endocítico, denominado megalina, formando o complexo aminoglicosídeo-megalina que irá ser carregado para o interior da célula e se ligar ao lisossomo provocando alterações morfológicas (CUNHA *et al.*, 2017).

A nefrotoxicidade aguda apresenta-se, na maioria das vezes, na forma não oligúrica, ou seja, sem diminuição do débito urinário, baixa filtração glomerular, diminuição do *clearance* de creatinina e aumento de creatinina, surgindo após sete dias de tratamento. Após o término do tratamento, os níveis de creatinina se

restabelecem em torno de 21 dias (ROCHA, 2012; MORALES, 2010).

Os fatores de risco para causar nefrotoxicidade pode estar associado ao paciente, como, idade elevada; histórico de doença renal; hipertensão; doença hepática. Podem também estar associados ao medicamento aminoglicosídeo, como, doses altas; uso por tempo prolongado; horários de administração próximos; e associação com outras drogas potencialmente nefrotóxicas (MORALES, 2010).

Alguns meios de prevenir a nefrotoxicidade é ajustar a dose do antibiótico, não utilizar em pacientes de risco e evitar o uso constante. A administração única diária reduz o risco de nefrotoxicidade pois, com o uso único em dose elevada, maior quantidade da droga é eliminada e não é reabsorvida, reduzindo o acúmulo celular (FONTENELLE; BUI; SALGADO, 2015; POUSINHO, 2014).

Algumas medidas de suporte para o tratamento da nefrotoxicidade podem ser usadas como, alteração para um medicamento menos nefrotóxico, ajustar a dose de acordo com a função renal, evitar administração com outras drogas nefrotóxicas e manter níveis de eletrólitos e líquidos (CUNHA et al., 2017).

42

POLIMIXINAS

As polimixinas são antimicrobianos que possuem ação contra bactérias gram-negativas. Há cinco compostos dessa classe, polimixina A, B, C, D e E (colistina), porém, apenas a B e E são empregadas clinicamente, por apresentarem menor toxicidade em relação as demais. Essas duas formas se diferenciam estruturalmente no sexto aminoácido, a polimixina B contém uma D-fenilalanina e a E contém uma D-leucina (OLIOTA, 2018; LLORET, 2015).

O uso de polimixinas foi praticamente abandonado nos anos 1970 por ocasionarem altas taxas de nefropatia. Entretanto, foram reintroduzidas na prática médica devido a sua ação contra bactérias gram-negativas multirresistentes, sendo a última alternativa para tratamento dessas infecções. A literatura recente sugere uma taxa de nefropatia mais baixa do que a historicamente reportada (BAHLIS *et al.*, 2015; MORESCO, 2018).

A polimixina E apresenta potencial nefrotóxico inferior ao da polimixina B,

entretanto, a ação bactericida da polimixina B é mais significativa (NEIVA *et al.*, 2014). A polimixina E, é aplicada como pró-droga colistimetato de sódio (CMS), que é transformado em colistina, sua forma ativa, no trato renal. O CMS, possui alta eliminação renal, sendo uma pequena parte convertida em fármaco ativo. Em pacientes com comprometimento renal, deve ser feito ajuste de dose, para não ocorrer acúmulo de CMS e conseqüentemente maior formação de colistina. A colistina, não necessita de ajuste de dose, visto que possui eliminação por vias não renais (LLORET, 2015; ROJAS, 2018; OLIOTA, 2018).

Este antibiótico pode se acumular em vários órgãos e tecidos, como rim, fígado, cérebro, pulmões, coração e músculos por um período de até cinco dias. A sua toxicidade é dependente da dose e do tempo de uso. O mecanismo envolve necrose tubular aguda pela elevada concentração da droga nos rins (NEIVA *et al.*, 2014).

A lesão renal, sobretudo a IRA, ocasionada por esses antimicrobianos é identificada por aumento dos níveis de ureia e creatinina séricas e diminuição do *clearance* de creatinina, assim como, aparecimento de hematúria, de proteinúria, de cilindros renais e produção de urina abaixo do normal. O mecanismo da lesão renal, pode estar ligado ao conteúdo de ácido d-aminobutírico e ácido graxo presentes na sua molécula, e é análogo a ação do antibiótico na membrana externa bacteriana. Verifica-se uma elevação da permeabilidade da membrana, favorecendo a passagem de cátions, ânions e água, ocasionando a lise celular. Esse mecanismo pode estar relacionado com a concentração da dose, da frequência de administração e a duração do tratamento. A incidência de IRA, ocasionado pela polimixina, varia entre 34,5 e 46,1% e a falência renal pode chegar a 14,6% (MORESCO, 2018; ROJAS, 2018).

Alguns fatores de risco estão associados a uma maior probabilidade de desenvolvimento de nefrotoxicidade, são eles: a posologia (dose, frequência e tempo de tratamento), combinação com determinadas drogas (furosemida, vancomicina, aminoglicosídeos, vasopressores, contrastes, etc.), características do paciente (idade, peso, comorbidades, e disfunção renal pré-existente) e uso simultâneo com outras drogas nefrotóxicas (vancomicina, aminoglicosídeos, AINEs)

(MORESCO, 2018; OLIOTA, 2018).

A monitorização da função renal, o ajuste de dose e não exceder o tempo da terapia, são importantes fatores para evitar a nefrotoxicidade por esta droga (BAHLIS *et al.*, 2015).

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIIS (AINES)

Os AINEs possuem elevada utilização pela população, estão entre os fármacos mais frequentemente prescritos e alguns deles são facilmente acessíveis, o que poder potencializar a ocorrência de casos de sobredosagem e intoxicação. Segundo Nascimento e Nowacki (2019), com uma população mais idosa, o uso destes fármacos cresceu gradativamente, já que essa população utiliza os AINEs como doses terapêuticas para o tratamento de dores, inflamações e febre (MORA, 2012; ABECHUCO *et al.*, 2012).

De acordo com Pousinho (2014), 15,5% dos casos de nefrotoxicidade induzida por fármacos estão associados à utilização de AINEs e estima-se que 1 a 5% dos pacientes que os utilizam possam vir a manifestar toxicidade renal em algum momento.

A nefrotoxicidade dos AINEs foi identificada contendo efeitos agudos e crônicos nos pacientes, principalmente em pessoas idosas, e está associada a uma queda da função renal, exercendo os seus efeitos nefrotóxicos através de diversos mecanismos. Atuam inibindo as enzimas ciclooxigenase, prostaglandinas e tromboxane. As isoenzimas prostaglandinas estão diretamente relacionadas com as enzimas ciclooxigenase e esses medicamentos atuam no bloqueio das enzimas ciclooxigenase 1 (COX-1), que tem como função controlar o sistema renal e ciclooxigenase 2 (COX2) que atua na inflamação do corpo e na excreção de sal e água. Desta forma, provocam danos glomerular e tubular ao inibir a ação vasodilatadora das prostaglandinas, o que leva a modificação de toda a filtração e a pressão glomerular, tendo como consequência uma lesão renal aguda. O uso por tempo prolongado também pode acarretar IRC (MORA, 2012; POUSINHO, 2014; NASCIMENTO, NOWACKI, 2019).

Geralmente esta classe de drogas não constitui um risco significativo para os doentes e não há alterações a nível da função renal, mas em situações de hipoperfusão renal, a inibição da vasodilatação mediada pelas prostaglandinas poderá comprometer ainda mais o fluxo sanguíneo a nível renal, potenciando o surgimento de lesões isquêmicas (ABECHUCO *et al.*, 2012; POUSINHO, 2014).

Alguns fatores de risco associados são por doença prévia renal, tempo prolongado de uso e em pacientes com idade avançada. A prevenção de toxicidade renal por AINEs pode ser alcançada através de um controle sobre a função renal de pacientes, antes e depois do tratamento com estes. Caso ocorra um aumento na taxa da filtração glomerular, deve-se interromper o uso do fármaco AINE. (FONTENELLE; BUI; SALGADO, 2015; NASCIMENTO, NOWACKI, 2019).

AGENTES DE CONTRASTE

Os meios de contraste são substâncias que elevam a definição das imagens nos exames, proporcionando exatidão, como nas análises da estrutura e funcionamento do sistema urinário, da medula espinhal, do interior de vasos sanguíneos e tomografias computadorizadas. Os meios de contraste iodados são originários do ácido 2,4,6-triiodobenzoico, considerados pelas propriedades físico-químicas, estrutura química, osmolalidade, viscosidade, ionicidade, entre outros (PINHO *et al.*, 2009; MARTÍN *et al.*, 2014).

A osmolalidade possui grande influência na escolha do contraste, que é definida como a quantidade de partículas de uma solução por unidade de volume e demonstra o poder osmótico que a solução exerce sobre as moléculas da água. São encontrados os de alta osmolalidade (até oito vezes maior que o plasma), baixa osmolalidade e isosmolares (similar ao plasma). Agentes de contraste de alta osmolalidade estão relacionados a maiores chances de reações adversas, como nefropatia, já os de baixa osmolalidade têm sido associados a um menor potencial de nefrotoxicidade. Assim, prefere-se utilizar os contrastes de baixa osmolalidade ou isosmolares (MARTÍN *et al.*, 2014; ROUSSEFF, 2010; POUSINHO, 2014).

Para Rousseff (2010) e Lima (2011) os meios de contrastes isosmolares

comparados aos de baixa osmolalidade são melhores para os pacientes com fatores de risco ou com IRC, já para Martín *et al.* (2014), em estudos pesquisados, estes demonstram que os isosmolares possuem risco de nefrotoxicidade semelhante ou menor comparado com os de baixa osmolalidade, mas ainda carecem de maiores pesquisas.

A nefropatia induzida por contraste, é o terceiro motivo de IRA hospitalar, sendo 11% desse acontecimento. A nefrotoxicidade por estes agentes é determinada por elevação da creatinina sérica, com o máximo de elevação depois de 72 a 96 horas do procedimento. Esta desordem intensifica a letalidade, morbidade, eleva o tempo de internamento do paciente e aumenta os gastos hospitalares (MORALES, 2010; ANTUNES *et al.*, 2013; MARTÍN *et al.*, 2014).

O mecanismo de toxicidade ainda não é totalmente conhecido, mas, acredita-se que estejam envolvidas alterações no fluxo sanguíneo a nível renal devido a vasoconstrição, toxicidade tubular direta e geração de espécies reativas de oxigênio (POUSINHO, 2014).

Algumas condições facilitam o desenvolvimento da nefrotoxicidade pelos contrastes, são eles: doença renal prévia, diabetes mellitus, pacientes idosos, mieloma múltiplo, utilização de outros fármacos nefrotóxicos, emprego desses agentes em pequeno intervalo de tempo e perda de água pelo organismo (MORALES, 2010). A viscosidade do meio de contraste pode elevar a constrição dos vasos, diminuir o volume urinário e permanecer nos rins, podendo aumentar seu efeito tóxico. A melhor prevenção é identificar os pacientes do grupo de risco que podem desenvolver nefropatia. Algumas medidas como redução do volume de contraste, promover a hidratação do paciente antes e após o procedimento, optar por contrastes de baixa osmolalidade e não fazer uso de outros fármacos nefrotóxicos, podem contribuir (MARTÍN *et al.*, 2014; ARAÚJO *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

A nefrotoxicidade é uma complicação comum que poderá resultar da utilização de vários fármacos e agentes de contraste, que exercem os seus efeitos

tóxicos por meio de diversos mecanismos.

Estudos relacionados à nefrotoxicidade de drogas são de difícil execução, já que diversos fatores relacionados tanto ao paciente quanto uso da droga podem influenciar na perda de função renal.

A prevenção da ocorrência de nefrotoxicidade é fundamental, assim, torna-se importante reconhecer quais os fatores de risco presentes que poderão aumentar a vulnerabilidade renal aos efeitos tóxicos dos fármacos, como, evitar a utilização concomitante de drogas nefrotóxicas ou utilizar fármacos sem potencial de nefrotoxicidade sempre que possível, avaliar a função renal antes do início do tratamento, ajustando as doses dos fármacos administrados, e monitorar a função renal durante o tratamento.

Estas medidas permitem que o doente não sofra um agravamento do seu estado de saúde com o conseqüente aumento na mortalidade que isso acarreta.

REFERÊNCIAS

47

ABECHUCO, *et al.* Uso de antiinflamatórios no esteroideos y monitorización de la función renal. Estudio piloto en un centro de salud de Atención Primaria. **Revista Nefrología**, v. 32, n.6, p.777-781, 2012. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v32n6/original5.pdf>. Acesso em: 30 ago. 2020.

ANTUNES, L.F. *et al.* Insuficiência renal induzida por contraste: estudo prospectivo. **Sociedade Portuguesa de Angiologia e Cirurgia Vascular**. v. 9, n. 2, p. p.59-63, 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1646706X1370017X>. Acesso em: 15 jul.2020.

ARAÚJO, G.N. *et al.* Lesão renal aguda induzida por contraste. **Journal of Transcatheter Interventions**. v. 26, n. 1, p.1-8, 2018. Disponível em: <https://jotci.org/pt-br/article/lesao-renal-aguda-induzida-por-contraste/>. Acesso em: 20 jul. 2020.

BAHLIS, L.F. *et al.* Fatores de risco associados a lesão renal aguda em pacientes tratados com polimixina B em um hospital terciário. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 37, n. 4, p. 446-450, ago. 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010128002015000400446&lang=pt. Acesso em: 02 set. 2020.

BASTOS, M.G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G.M. Doença renal crônica: frequente

e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000200028. Acesso em: 27 ago. 2020.

CERQUEIRA, D.P. ; TAVARES, J.R.; MACHADO, R.C. Fatores preditivos para insuficiência renal e o algoritmo de controle e tratamento. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 22, n. 2, mar./abr. 2014. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010411692014000200211&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 27 ago. 2020.

CUNHA, G.R *et al.* **Manejo da nefrotoxicidade por aminoglicosídeos no setor de emergência**: relato de caso. Universidade Atenas, 2017. Disponível em: http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/magazines/MANEJO_DA_NEFROTOXICIDADE_POR_AMINOGLICOSIDEOS_NO_SETOR_DE_EMERGENCIA_RELATO_DE_CASO.pdf. Acesso em: 28 jun. 2020.

ENGEL, Cassio L. (Ed.). **Nefrologia**. Rio de Janeiro: MedyKlin, 2010. 5 v. (Medgrupo).

FONTENELLE, A.M.M., BUI, D.S.S., SALGADO, J.V.L. **Nefrotoxicidade e ajuste de medicamentos em pacientes com doença renal crônica**. São Luís: UNASUS/UFMA, 2015. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/3232>. Acesso em: 17 jun. 2020.

KAM TAO LI, P., BURDMANN, E.A., MEHTA, R.L. Injúria renal aguda: um alerta global. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 35, n. 1, p.1-5, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v35n1/v35n1a01.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2020.

LIMA, E.G.G.R. **Estudo das alterações renais induzidas pelos meios de contraste de alta e baixa osmolalidade**. 2011. 92 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011. Disponível em: <http://repositorio.ufc.br/handle/riufc/3695>. Acesso em: 15 jul. 2020.

LLORET, G.R. **Estudo comparativo entre os desfechos clínicos, segurança e farmacoeconomia relacionados a utilização da colistina e polimixina B no tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas**. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Estadual de Campinas, SP, 2015. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/handle/REPOSIP/312977>. Acesso em: 21 jun. 2020.

MARTÍN, C.M *et al.* Meios de contraste iodado: propriedades físico-químicas e reações adversas. **Rev. Acad., Ciênc. Agrár. Ambient.**, Curitiba, v. 12, n. 3, p. 215-225, jul./set. 2014. Disponível em: <https://periodicos.pucpr.br/index.php/cienciaanimal/article/view/14826>. Acesso em: 18 jul. 2020.

MARTÍN, C.M *et al.* Nefropatia induzida por contraste iodado. **Rev. Acad., Ciênc. Agrár. Ambient.**, Curitiba, v. 12, n. 4, p.283-295, out./dez. 2014. Disponível em: <https://periodicos.pucpr.br/index.php/cienciaanimal/article/view/14862>. Acesso em: 18 jul. 2020.

MARTINS, M.A *et al.* **Clínica Médica: Doenças hematológicas, oncologia, doenças renais e geniturinárias.** Barueri, SP: Manole, 2009. v.3.

MENDES, G.A. **Toxicidade induzida por fármacos: uma visão sistêmica do acometimento renal.** Centro Universitário de Brasília, 2018. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/232199401.pdf>. Acesso em: 29 mai. 2020.

MORA, R.M. Fármacos que deterioran la función renal. **FMC**, v. 19, n. 8, p. 492-498, 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1134207212704486>. Acesso em: 20 maio 2020.

MORALES. J. Drogas nefrotóxicas. **Rev. Med. Clin. Condes**, v. 21, n. 4, p. 623-628, 2010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864010705782>. Acesso em: 24 maio 2020.

MOREIRA, M.M.M. **Efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos dos antibacterianos.** 2012. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2012. Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/handle/10284/3566>. Acesso em: 27 mai. 2020.

MOREIRA, T *et al.* **Nefrotoxicidade induzida por fármacos.** 2018. Disponível em: http://anuariohde.com/artigos_posters/comunica/2158.pdf. Acesso em: 04 set. 2020

MORESCO, I. C. Fatores de risco associados à nefrotoxicidade em pacientes tratados com Polimixina B. 2018. 44 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, 2018. Disponível em: <http://tede.unioeste.br/bitstream/tede/3697/5/Isabel%20Cristina%20Moresco.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2020.

MURAKAMI, B.M.; SANTOS, E.R. **Enfermagem em terapia intensiva.** Barueri, SP: Manole, 2015.

NASCIMENTO, T. F., NOWACKI, L. Nefrotoxicidade do Ibuprofeno. **Revista Eletrônica Biociências, Biotecnologia e Saúde**, Curitiba, n.20, p.77-83, maio/ago. 2019. Disponível em: <https://interin.utp.br/index.php/GR1/article/view/2448.pdf>. Acesso em: 02 set. 2020.

NEIVA, L.B.M *et al.* Nefrotoxicidade da polimixina B: estudo experimental em células

e implicações para a prática de enfermagem. **Rev. Esc. Enferm. USP**. v. 48, n. 2, p. 272-7. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0080-62342014000200272&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 23 jun. 2020.

NUNES, T.F *et al.* Insuficiência Renal Aguda. **Medicina**, v. 43, n. 3, p. 272-282, 2010. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/184/185>. Acesso em: 21 ago. 2020.

OLIOTA, A.F.R. **Avaliação da nefrotoxicidade de colistina e polimixina B no manejo de infecções por bactérias multirresistentes**: uma revisão sistemática com meta-análise. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Cascavel, PR, 2018. Disponível em: <http://tede.unioeste.br/handle/tede/3650>. Acesso em: 21 jun. 2020.

PERES, L.A.B *et al.* Biomarcadores da injúria renal aguda. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 35, n. 3, p.229-236, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v35n3/v35n3a10.pdf>. Acesso em: 21 ago. 2020.

PERES, L.A.B.; WANDEUR, V.; MATSUO, T. Preditores de injúria renal aguda e de mortalidade em uma Unidade de Terapia Intensiva. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 37, n. 1, p.28-46, 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v37n1/0101-2800-jbn-37-01-0038.pdf>. Acesso em: 27 ago. 2020.

50

PINHO, K.E.P. *et al.* Avaliação de meios de contraste submetidos à radiação ionizante. **Radiol Bras.**, v. 42, n. 5, p. 309-313, set./out. 2009. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010039842009000500010&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 20 jul. 2020.

PINTO, P.S *et al.* Insuficiência renal aguda nefrotóxica: prevalência, evolução clínica e desfecho. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 31, n. 3, p.183-189, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002009000300003&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 20 ago. 2020.

POUSINHO, S.J. **Deteção e análise de casos de nefrotoxicidade induzida por fármacos ou outras substâncias medicinais**. 2014. 153 f. Dissertação (Ciências Farmacêuticas) - Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2014. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/4984>. Acesso em: 26 maio 2020.

ROCHA, A.P.S.A.C. **Necrose tubular aguda de causa medicamentosa**. 2012. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade de Coimbra, 2012. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/48073>. Acesso em: 15 ago. 2020.

ROJAS, D.B. **Avaliação da nefrotoxicidade de polimixina B e colistimetato de sódio em pacientes de um hospital universitário**. Porto Alegre: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 2018. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/197921/001087978.pdf?sequence>

=1. Acesso em: 22 jun. 2020.

ROUSSEFF, P. **Avaliação de risco para nefropatia induzida por contraste iodado após exames de imagem em hospital terciário**. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências Clínicas) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/ECJS-84WN28>. Acesso em: 16 jul. 2020.

RUSSO, J. I. S. **Nefrotoxicidade induzida por fármacos**: caracterização da realidade hospitalar, medidas preventivas e oportunidades de intervenção. 2013. 88f. Dissertação (Mestrado em Farmácia Hospitalar) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2013. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/11257/1/Nefrotoxicidade%20induzida%20por%20f%C3%A1rmacos_Tese%20de%20Mestrado_Joana%20Russo.pdf. Acesso em: 15 ago. 2020.

SOCIEDADE Brasileira de Nefrologia. **Insuficiência renal aguda**. 2007. Disponível em: https://arquivos.sbn.org.br/uploads/Diretrizes_Insuficiencia_Renal_Aguda.pdf. Acesso em: 26 ago. 2020.

SOCIEDADE Brasileira de Nefrologia. **Dia mundial do rim**. 2019. Disponível em: <https://sbn.org.br/dia-mundial-do-rim/ano-2019/#fndtn-sobre>. Acesso em: 26 ago. 2020.

51

STANFIELD, Cindy L. **Fisiologia humana**. 5 ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2013.

TORTORA, Gerard J. **Princípios de anatomia e fisiologia**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

VERÓNICA, M.C., LUIS, P.M., DANIEL, D.T., Toxicidad renal por drogas. **Nefrología, diálisis y transplante**. v.31, n.1, 2011. Disponível em: <https://www.revistarenal.org.ar>. Acesso em: 03 set. 2020.