

ÍNDICE

1. Resumo	pág. 2
2. Introdução	pág. 6
3. Necrose Tubular Aguda de Causa Medicamentosa	pág. 12
4. Antibióticos Aminoglicosídeos	pág. 25
5. Estudos no âmbito da prevenção da Necrose Tubular Aguda de Causa Medicamentosa	pág. 39
6. Conclusão	pág. 45
7. Referências Bibliográficas	pág. 47

1. RESUMO

A Necrose Tubular Aguda é a forma mais frequente de Insuficiência Renal Aguda atingindo incidências elevadíssimas nas Unidades de Internamento Hospitalar e representando cerca de 80% dos casos de Insuficiência Renal Aguda nas Unidades de Cuidados Intensivos. A fisiopatologia inclui dois mecanismos distintos – isquémia e lesão tubular renal directa -, sendo a principal causa a depleção do volume intravascular, seguida da Insuficiência Cardíaca Congestiva e da nefrotoxicidade induzida pelos Antibióticos da família dos Aminoglicosídeos. Cerca de 25% dos casos de Necrose Tubular Aguda nos doentes em estado crítico são provocados por administração medicamentosa, resultando esta percentagem não só do facto de se tratarem de doentes com múltiplas co-morbilidades que acarretam maior susceptibilidade para lesão renal, como também por requererem a administração de múltiplos fármacos com potencial nefrotóxico, gerando-se assim um efeito lesional sinérgico.

A lesão celular provocada por fármacos processa-se através de diversos mecanismos fisiopatológicos. Os fármacos que provocam Necrose Tubular Aguda têm, regra geral, um mecanismo comum – a indução da síntese de espécies reactivas de oxigénio e stress celular que pode, no limite, induzir morte celular ou necrose. Os mecanismos através dos quais é induzido o stress celular é que diferem. No caso exemplar da Cisplatina é a redução da glutathiona intracelular (principal defesa antioxidante do organismo humano) que está na origem do stress celular; já a Anfotericina B altera a permeabilidade membranas celular e leva a um aumento do influxo de iões de sódio através da bomba Na^+/K^+ , com aumento do consumo de ATP, provocando um efeito compensatório de aumento dramático na respiração mitocondrial com aumento da produção de radicais livres.

Nesta revisão bibliográfica será feita uma breve abordagem aos mecanismos nefrotóxicos de alguns fármacos, nomeadamente anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da enzima de conversão da angiotensina II e bloqueadores dos receptores da angiotensina, agentes imunomoduladores, agentes antineoplásicos e agentes antimicrobianos, com particular destaque para a nefrotoxicidade induzida pelos antibióticos aminoglicosídeos, pela importância que têm no tratamento de infecções potencialmente fatais por agentes bacterianos gram-negativos, e por serem a causa mais frequente de Necrose Tubular Aguda Nefrotóxica.

A Necrose Tubular Aguda determina um aumento na utilização dos recursos médicos e dos custos. Porque esta poderá ser uma patologia prevenível é imperativo que, para além do conhecimento da sua fisiopatologia e dos seus factores de risco, se promova o uso de estratégias preventivas. Na prática clínica actual, pela ausência de evidência científica suficiente, poucas são as estratégias usadas - pretende-se com este trabalho fazer uma revisão de alguns estudos recentemente realizados no âmbito da prevenção desta patologia.

Abstract

Acute Tubular Necrosis is the most common form of Acute Renal Failure, with very high incidence in Hospital Units, particularly in Intensive Care Units, where its incidence can reach about 80% of all cases of Acute Renal Failure. It occurs via two distinctive mechanisms – ischaemia and direct tubular cells injury -, and its main cause is intravascular volume depletion, followed by Congestive Heart Failure and Aminoglycoside antibiotics-induced nephrotoxicity. About 25% of all critically ill patients-acquired Acute Tubular Necrosis is due to medications, and such high percentage is justified not only by the multiple comorbidities that make these patients more prompt to renal injury, but also by the concomitant use of multiples potentially nephrotoxic drugs and the creation of a synergic lesional effect.

The cellular injury induced by pharmacological drugs is caused by several different physiopathologic mechanisms. The medications with potential to cause Acute Tubular Necrosis share a common one – the increased synthesis of oxygen reactive species producing an oxidative stress state that may lead to cellular death and necrosis. The mechanisms that induce this cellular stress may differ from drug to drug. In the case of Cisplatin it is caused by the reduction of intracellular glutathione (the main antioxidant defense of the organism); Amphotericin B has the ability to alter the membranar permeability inducing an increased sodium influx through Na^+/K^+ pump with high consumption of ATP and, to compensate this, there is a dramatic increase in mitochondrial respiration with enhanced free radicals production.

In this review it will be made a brief approach of the nephrotoxic mechanisms of some drugs, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Angiotensin-converting enzyme inhibitors and Angiotensin receptor blockers, immunomodulatory drugs, antineoplastic drugs and antimicrobial agents. A more detailed description about nephrotoxic mechanisms

involved in Aminoglycoside antibiotics administration will be made, because of its pivotal value in life-threatening Gram-negative infections, and because it is the most common cause of Nephrotoxic Acute Tubular Necrosis.

Acute Tubular Necrosis determines an increased healthcare resources use and costs. Because it might be preventable it's imperative, besides the knowledge about its pathophysiology and risk factors, being able to use preventive strategies. In the actual clinical practice, few are the strategies used because of the lack of scientific evidence – a review about some studies made in the prevention of this pathology will be made as well.

Palavras-chave

Necrose Tubular Aguda, Nefrotoxicidade, Aminoglicosídeos, Stress Oxidativo

2. INTRODUÇÃO

A Insuficiência Renal Aguda (IRA) é uma patologia altamente prevalente na prática clínica ocorrendo em 5 a 7% “Kasper et al. (2008)” dos doentes em internamentos hospitalares e em cerca de 20-30% dos doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos, sendo que 5-7% dos doentes têm que ser submetidos a terapêutica renal de substituição. Define-se como uma condição clínica em que há rápido declínio da função renal em algumas horas ou dias, acarretando uma redução na taxa da filtração glomerular (TFG) com acumulação de produtos nitrogenados (ureia) e um aumento dos níveis séricos de creatinina na ordem dos 0,5mg/dl acima do valor basal ou uma redução de 50% da *clearance* de creatinina. Pode classificar-se como sendo IRA oligúrica (débito urinário <400ml/dia) ou não-oligúrica (débito urinário>400ml/dia).

A IRA está associada a um aumento da mortalidade intra-hospitalar que pode variar entre 30 e 60% consoante a condição clínica subjacente, e que se tem mantido elevada apesar dos avanços não só ao nível do reconhecimento dos mecanismos indutores desta patologia, como também nas inovações terapêuticas. Ainda que numa grande parte dos casos seja considerada reversível, a IRA pode deixar sequelas com potencial evolução para doença renal crónica. “Gill et al. (2003)”, “Pannu et al. (2008)”, “Kasper et al. (2008)”, “Tsagalis G (2011)”

Etiologicamente, a IRA subdivide-se em 3 grupos: IRA pré-renal, IRA intrínseca e IRA pós-renal.

A IRA pré-renal corresponde à forma mais frequente de IRA, contribuindo para cerca de 70% dos casos de IRA adquirida na comunidade e a cerca de 40% dos casos intra-

hospitalares. É causada por uma hipoperfusão renal normalmente com manutenção da integridade tubular – a reabsorção tubular de sódio e a concentração da urina faz com que esta se torne hipertónica, com baixo teor de sódio e haja reduzida excreção fraccionada de sódio. Se a depleção de volume ou os valores da tensão arterial forem corrigidos atempadamente, não ocorre lesão tubular permanente e há rápida restituição da normal função renal. “Manali et al. (2011)”, “Gill et al. (2003)”

Enquanto que os rins representam apenas 2% do peso corporal total, o volume de sangue que estes recebem corresponde a 25% do débito cardíaco e é essencial para uma manutenção do balanço hídrico e electrolítico. “Munshi et al. (2011)” A razão elevada entre o fluxo sanguíneo e a massa renal constitui o motivo da tão grande susceptibilidade renal à hipoperfusão. “Bennett WM (1997)”, Manali et al. (2011)”

O córtex renal, região onde se localiza a maioria dos glomérulos, recebe a maior parte do fluxo sanguíneo, recebendo a medula apenas 10%. Em situações de hipovolémia, a isquémia renal não é uniforme sendo o decréscimo do fluxo sanguíneo maior na medula do que no córtex. “Munshi et al. (2011)”

Quando a hipoperfusão é ligeira e transitória, são activados diversos mecanismos neuro-hormonais no sentido de repor a volémia normal, nomeadamente o Sistema Nervoso Simpático, o Eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona e a secreção de Vasopressina. Reflexos miogénicos locais e o aumento das Prostaglandinas vasodilatadoras mediado pela Angiotensina II promovem a vasodilatação da arteríola aferente; por outro lado, a Angiotensina II é responsável pela vasoconstrição da arteríola eferente – mecanismos estes que culminam na manutenção da TFG. “Kasper et al. (2008)” Estes mecanismos de auto-regulação permitem que mesmo que a pressão arterial sistémica sofra grandes oscilações, a TFG não sofra alterações significativas.

No entanto, quando a hipotensão é grave ou prolongada, e para que se mantenha o balanço de oxigénio, há uma redução na TFG e no transporte tubular, processos que exigem um elevado consumo de oxigénio. Nestes casos, em vez da característica ausência de lesão do parênquima renal quando a pressão de perfusão renal é atempadamente reposta, ocorre Necrose Tubular Aguda Isquémica – IRA intrínseca. Esta pode também ocorrer com hipotensões ligeiras em determinados grupos de risco, nomeadamente idosos e doentes medicados com fármacos que interferem com as respostas adaptativas à hipoperfusão renal, como Anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina II (IECA), de que falarei posteriormente neste trabalho. “Kasper et al. (2008)”, “Munshi et al. (2011)”

A IRA pós-renal representa menos de 5% dos casos de IRA adquirida em meio hospitalar e ocorre quando há uma obstrução ao fluxo urinário que pode estar localizada em qualquer nível do tracto urinário, e que condiciona um aumento da pressão a montante. É, de um modo geral, totalmente reversível, desde que o obstáculo seja atempadamente removido e destacam-se a patologia prostática e a litiásica como etiologias mais frequentes na prática clínica. Alguns medicamentos, pela capacidade de se precipitarem e formarem cristais ao nível do tracto urinário, podem também causar obstrução como é o caso de alguns agentes anti-virusais: Indinavir ou Tenofovir.

Por último, a Insuficiência Renal Aguda Intrínseca pode ter diferentes etiologias: (1) lesão tubular isquémica ou nefrotóxica, (2) lesão túbulo-intersticial, (3) lesão glomerular e da microcirculação.

As afecções tubulares e túbulo-intersticiais são as que mais frequentemente se associam à toma de substâncias medicamentosas.

Necrose Tubular Aguda

O principal factor predisponente para a NTA isquémica é a hipoperfusão renal mantida “Gill et al. (2003)” e nesta, ao contrário do que sucede na IRA pré-renal, há já lesão do epitélio das células tubulares renais. O segmento S3 do túbulo contornado proximal e a região medular do ramo espesso ascendente da ansa de henle são os alvos mais sensíveis à isquémia, pela sua localização numa região com menor pressão parcial de oxigénio (a medula renal) e pelo elevado consumo de oxigénio que lhes é atribuído pela não menos elevada taxa de transporte de solutos. “Kasper et al. (2008)” É fundamental que os quadros pré-renais de IRA sejam reconhecidos atempadamente e os factores precipitantes corrigidos o mais rapidamente possível, por forma a evitar a necrose irreversível. “Manali et al. (2011)”

A Necrose Tubular Aguda Nefrotóxica ocupa o segundo lugar nas causas mais frequentes de IRA, correspondendo a aproximadamente 80% dos casos de IRA em doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos e a 25% dos casos severos de IRA em doentes críticos, acarretando uma taxa de mortalidade que varia entre os 37% e os 79%. “Gill et al. (2003)”, “Pannu et al. (2008)”

A Necrose Tubular Aguda (Isquémica e Nefrotóxica) corresponde a 90% dos casos de IRA intrínseca e representa a maior percentagem de IRA em doentes hospitalizados e em Unidades de Cuidados Intensivos. É nesta entidade que se centra este trabalho, pelo que a abordarei num capítulo específico de forma mais detalhada.

Nefrite Túbulo-intersticial Aguda

A Nefrite Túbulo-intersticial Aguda caracteriza-se por uma reacção inflamatória ao nível dos túbulos renais e do compartimento intersticial e pode ser desencadeada por múltiplos factores tais como patologia infecciosa/sépsis, doenças imunológicas ou doenças infiltrativas. Contudo, as reacções alérgicas medicamentosas representam a causa major, a

maioria induzida por agentes antibióticos, representando 3-15% de todos os quadros de IRA induzida por medicamentos. O quadro de IRA surge 7-14 dias após o início da terapêutica, pode acompanhar-se de febre, artralguas e erupção eritematosa pruriginosa, com eosinofilia e é, na maioria dos casos, reversível e auto-limitado. Histologicamente, observa-se um marcado infiltrado de células inflamatórias ao nível do compartimento túbulo-intersticial, com edema marcado, podendo ocorrer lesões focais ao nível do epitélio tubular com descamação, podendo observar-se necrose focal nestas células. “Pannu et al. (2008)”

A capacidade única que o rim tem de concentrar a urina e os seus constituintes faz com que as células renais estejam sujeitas a concentrações muito mais elevadas de substâncias tóxicas do que as encontradas noutros tecidos, razão pela qual este órgão está altamente propenso a lesão induzida por drogas. “Bennett WM (1997)”, “Manali et al. (2011)” Além disso, também o facto de o rim receber 25% do débito cardíaco determina exposição do tecido renal a maiores quantidades de determinada droga, mesmo que os picos circulatórios desta sejam apenas transitórios.

Diversos mecanismos nefrotóxicos podem estar na origem de um quadro de IRA intrínseca e, consoante os fármacos envolvidos, teremos envolvimento de diferentes estruturas renais. A Necrose Tubular Aguda é a forma mais comum de lesão renal devida à exposição a nefrotoxinas sendo raro o envolvimento renal. “Pannu et al. (2008)”

Certos medicamentos podem actuar através de um efeito nefrotóxico directo, lesando e despoletando a morte celular das células tubulares ou induzindo inflamação ao nível do compartimento intersticial, ou podem ter um efeito nefrotóxico indirecto, que desencadeia alterações ao nível do fluxo sanguíneo intra-renal e, conseqüentemente, torna o rim mais susceptível a isquémia e lesão celular irreversível em caso de deplecção do volume intra-vascular. Alguns fármacos têm ainda a capacidade de causar lesão orgânica através de

mecanismos directos e indirectos, simultaneamente. “Pannu et al. (2008)” Na Tabela 1 apresentam-se os principais fármacos nefrotóxicos.

Tabela 1 - Principais fármacos nefrotóxicos

<u>NECROSE TUBULAR AGUDA</u>	<u>NEFRITE TÚBULO-INTERSTICIAL</u>
<ul style="list-style-type: none"> -Antibióticos aminoglicosídeos -Antibióticos beta-lactâmicos (Cefalosporinas) -Cisplatina -Ciclosporina e Tacrolímus -Anfotericina B -Vancomicina -Anti-inflamatórios não esteróides 	<ul style="list-style-type: none"> -Anti-inflamatórios não esteróides -Antibióticos beta-lactâmicos (Penicilinas e Cefalosporinas) -Sulfonamidas -Rifampicina -Quinolonas -Cimetidina -Omeprazole -Indinavir

Adaptado de “Pannu et al. (2008)”

De entre as substâncias reconhecidas como potencialmente nefrotóxicas os antibióticos aminoglicosídeos destacam-se claramente, ocupando o primeiro lugar com a maior percentagem de quadros de lesão renal aguda – Necrose Tubular Aguda. São a terceira causa mais frequente de IRA, sendo a primeira a depleção do volume intravascular e a segunda a Insuficiência Cardíaca Congestiva (causas de IRA pré-renal). “Shusterman et al. (1987)” Por esta razão e pelo papel de destaque no tratamento de infecções por gram negativos na prática clínica actual, falar-se-á detalhadamente da Nefrotoxicidade induzida por este grupo de fármacos neste trabalho.

3. NECROSE TUBULAR AGUDA DE CAUSA MEDICAMENTOSA

Conforme se pode reter do acima descrito, a Necrose Tubular Aguda de causa medicamentosa é uma forma de IRA que pode então ocorrer por dois mecanismos – isquémia (mecanismo indirecto) ou nefrotoxicidade (mecanismo directo) das células tubulares renais com consequente disfunção tubular.

- ISQUÉMIA

A Necrose Tubular Aguda Isquémica é a forma extrema da hipoperfusão renal, com lesão renal irreversível. Esta hipoperfusão pode ter múltiplas etiologias, nomeadamente hemorragias, perturbações gastrointestinais, queimaduras, estados de baixo débito cardíaco, diminuição da ingesta de líquidos, sépsis ou anafilaxia, entre outras. Algumas drogas podem não só induzir, por si só, esta hipoperfusão renal, como é o caso da Anfotericina B ou das catecolaminas que induzem vasoconstrição renal, como também interferir com os mecanismos renais de auto-regulação que actuam exacerbando a lesão do parênquima renal.

Histologicamente, a NTA isquémica caracteriza-se por focos de necrose ao nível do epitélio das células tubulares renais e obstrução do lúmen tubular por cilindros constituídos por células epiteliais intactas ou lesadas, proteína de Tamm-Horsfall e pigmentos. A necrose é mais evidente no segmento S3 do túbulo contornado proximal e no ramo espesso ascendente da ansa de henle. “Kasper et al. (2008)”

As principais drogas que condicionam uma perturbação nos mecanismos adaptativos à hipoperfusão renal, os Anti-inflamatórios não esteróides (AINE), os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina II (IECA) e os Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA), trazem um risco acrescido de NTA isquémica quando usados em determinados

grupos de risco e, quando administrados com outras drogas nefrotóxicas, favorecem a lesão renal.

Os AINE, inibidores não selectivos da ciclooxigenase (COX), não condicionam em doentes com função renal normal risco significativo de IRA. Já nos doentes com função renal diminuída, a inibição da vasodilatação induzida pelas prostaglandinas, cuja produção está dependente da ciclooxigenase, culmina na redução do fluxo sanguíneo renal e exacerbação da lesão isquémica. No entanto, os quadros mais frequentemente associados à toma destes fármacos são as reacções alérgicas que se manifestam como lesões do compartimento túbulo-intersticial.

Fazem parte dos grupos de risco acrescido para nefrotoxicidade induzida por AINE os idosos, os doentes com doença renal pré-existente, insuficiência cardíaca ou hepática, ou doentes concomitantemente medicados com drogas potencialmente nefrotóxicas, nomeadamente Antibióticos Aminoglicosídeos ou IECA. A Indometacina é o AINE com maior capacidade para afectar a função renal, sendo o Ácido Acetilsalicílico (AAS) o que tem menor nefrotoxicidade. “Pannu et al. (2008)”, “Twombly et al. (2008)”

Os Inibidores Selectivos da COX-2, nomeadamente o Celecoxibe e o Rofecoxibe, têm sido amplamente usados no tratamento de condições reumáticas uma vez que, sendo eficazes agentes anti-inflamatórios, não induzem lesão da mucosa gástrica por permitirem que continue a ocorrer a síntese de prostaglandinas por acção da COX-1, a isoforma primária a nível gastrointestinal. “Braden et al. (2004)” Uma das principais expectativas da introdução dos Coxibes foi a possibilidade de estas drogas terem menor toxicidade renal do que os AINE convencionais ou não selectivos. Até então, pensava-se que a COX-1 era responsável pela manutenção das funções fisiológicas e que a COX-2 estava primariamente envolvida nos processos inflamatórios. Contudo, demonstrou-se que a COX-2 tem um papel fundamental

não só em situações patológicas, mas também na manutenção da hemodinâmica renal. “Gambaro G & Perazella (2003)”, “Pannu et al. (2008)”

Estudos animais revelaram a existência da COX-2 em múltiplos locais do nefrónio dos mamíferos, nomeadamente ao nível da mácula densa, das células medulares intersticiais, do endotélio arterial e venoso e ao nível dos podócitos glomerulares. Foi inclusivamente identificada num subgrupo celular do ramo espesso ascendente da ansa de henle no qual não há expressão de COX-1 “Vio et al. (1997)”, e a sua produção aumenta em resposta ao Factor de Necrose Tubular α (TNF- α). Este é produzido pelas células do ramo espesso ascendente da ansa de henle quando estimuladas pela Angiotensina II como acontece, por exemplo, na Insuficiência Cardíaca Congestiva. Daqui se inferiu que a COX-2 tem um papel vital nos mecanismos de *feedback* envolvidos na manutenção da diurese e natriurese. “Ferreri et al. (1999)”, “Abassi et al. (2001)”

No final da década de 90, a COX-2 foi identificada nas células da mácula densa em humanos com idades superiores a 60 anos e em estados hiper-reninémicos (situações em que há reconhecidamente maior dependência renal das prostaglandinas) o que, juntamente com os estudos atrás referidos, permitiu inferir que as prostaglandinas produzidas pela acção da COX-2 teriam um papel central na homeostasia renal, e justificar os múltiplos casos de IRA que têm sido relatados em doentes medicados com este grupo de drogas. Os Inibidores Selectivos da COX-2 terão então uma nefrotoxicidade equivalente à dos Inibidores Não-selectivos da COX devendo ser usados com as mesmas precauções nos grupos com conhecidos factores de risco. “Nantel et al. (1999)”, “Komhoff et al. (1999)”

Os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina I (IECA) e os Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARA) interferem com o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. Ora, este é activado em situações de diminuição da perfusão renal promovendo

a vasodilatação da arteríola aferente e a vasoconstrição da arteríola eferente, mantendo desta forma a TFG. Estes dois grupos de fármacos impedem que tal ocorra por inibição da vasoconstrição mediada pela Angiotensina II ao nível da arteríola eferente, agravando desta forma a já reduzida pressão intra-glomerular e precipitando uma IRA pré-renal que pode, conforme explicado atrás, evoluir para NTA. Doentes com doença cardíaca descompensada são aqueles em que estes grupos medicamentosos mais frequentemente precipitam uma IRA, o que ocorre em cerca de 20-25% dos casos e, por esta razão, devem estar sujeitos a uma monitorização apertada da Tensão Arterial, da creatinina sérica e dos níveis de potássio. Os IECA e os ARA devem ser usados com precaução em doentes com estenose bilateral da artéria renal ou com estenose unilateral de rim funcionante único, entidades altamente dependentes da Angiotensina II e nas quais estes medicamentos podem facilmente desencadear um quadro de IRA. “Kasper et al. (2007)”, “Pannu et al. (2008)”, “Twombly et al. (2011)”

- NEFROTOXICIDADE DIRECTA

A Necrose Tubular Aguda Nefrotóxica ocupa o primeiro lugar nas causas de IRA por exposição a nefrotoxinas, segundo lugar nas causas mais frequentes de IRA. Corresponde a aproximadamente 80% dos casos de IRA em doentes internados em Unidades de Cuidados Intensivos e acarreta uma taxa de mortalidade que varia entre os 37% e os 79%. “Gill et al. (2003)” É geralmente um fenómeno dependente da dose e que, previsivelmente, pode ocorrer em determinados grupos de risco, nomeadamente doentes com depleção do volume intravascular, doentes com função renal previamente diminuída ou doentes medicados concomitantemente com drogas potencialmente nefrotóxicas.

Histologicamente, as alterações identificadas são muito semelhantes às da NTA isquémica mas a necrose das células tubulares é menos marcada do que na lesão isquémica.

Múltiplas drogas são conhecidas como agentes precipitantes deste tipo de lesão, actuando através de mecanismos distintos.

Os Inibidores da Calcineurina, como a Ciclosporina, revolucionaram a Medicina na área da transplantação e de muitas doenças imunológicas trazendo benefícios inquestionáveis, não só na menor incidência de rejeição aguda de enxertos como também na maior sobrevida dos doentes. Contudo, o efeito redutor do fluxo sanguíneo renal produz nefrotoxicidade, aguda ou crónica, limitante da sua utilização. Ocorre limitação marcada da função renal em cerca de 30% dos doentes medicados com Ciclosporina. “Galletti et al. (2005)”, “Pannu et al. (2008)”

Os efeitos agudos constituem meras alterações funcionais, são dependentes da dose e da concentração sérica das drogas, podendo ser evitados através da redução das doses administradas; a Nefropatia Crónica é independente da dose e das concentrações séricas e, para além da redução da TFG reversível, condiciona fibrose túbulo-intersticial, atrofia tubular e glomeruloesclerose progressiva e irreversível. “Capasso et al. (2008)”

A redução do fluxo sanguíneo renal mediada por estes fármacos resulta de vários mecanismos: 1) Aumento da agregação plaquetar e actividade pró-trombótica com consequente microangiopatia trombótica; 2) Redução de factores vasodilatadores (Prostaglandinas, Óxido Nítrico, COX-2) e aumento dos factores vasoconstrictores (Endotelina, Tromboxano, Angiotensina II) com vasoconstrição predominantemente da arteríola aferente; 3) Aumento da actividade do Sistema Nervoso Simpático, que tem o mesmo efeito que 2).

Além destes mecanismos de lesão glomerular e vascular (os mais frequentes), os Inibidores da Calcineurina podem também induzir lesão directa no compartimento túbulo-intersticial por vacuolização do citoplasma das células tubulares, embora este seja menos

frequente. “Pannu et al. (2008)”, “Naesens et al. (2009)” Outro mecanismo envolvido na patogénese da IRA induzida pela Ciclosporina é a geração de radicais livres de oxigénio (ROS) que podem, por sua vez, inibir a síntese de óxido nítrico (NO) e assim agravar a vasoconstrição. “Baliga et al. (1999)”, “Capasso et al. (2008)”

A falência de agentes antioxidantes na prevenção da citotoxicidade induzida pela Ciclosporina poderá demonstrar que a lesão induzida pelo aumento da produção de ROS não será o mecanismo lesional central. “Capasso et al. (2008)”

Com o intuito de reduzir o número de casos de IRA induzida pelos Inibidores da Calcineurina, algumas estratégias podem ser utilizadas, nomeadamente a utilização destes fármacos apenas no período de maior risco de rejeição do transplante substituindo-os depois por drogas com menor nefrotoxicidade. Contudo, isto acarreta inevitavelmente maior risco de rejeição. A redução da dose do imunossupressor usado continuamente tem demonstrado ser eficaz a curto prazo, mas não há ainda resultados que permitam retirar resultados acerca da eficácia ou não desta medida a longo prazo.

Os Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCC) têm revelado bons resultados não só em estudos animais como também em humanos medicados com Ciclosporina, prevenindo o decréscimo no fluxo sanguíneo renal e da TFG. Com base no mesmo mecanismo de constrição da arteríola aferente, outros estudos visam a administração de Prostanóides vasodiladores ou Dadores de NO – com bons resultados em animais mas ainda inconclusivos em humanos. “Naesens et al. (2009)”

A Cisplatina (CP) é um agente antineoplásico de 1ª linha em protocolos para tratamento de doentes com neoplasias germinativas (testículo e ovários), do pulmão e da bexiga. Exerce a sua acção citotóxica através da ligação a moléculas de DNA, tendo também afinidade para outras substâncias nucleofílicas. A sua acção é altamente dependente da dose

mas a sua elevada nefrotoxicidade, efeito adverso mais importante, é, na prática clínica, muito limitativa da dose - ocorre em cerca de 25-35% dos doentes quando usada isoladamente, aumentando esta percentagem quando existem factores/substâncias agravantes. “Hanigan & Dvarajan (2003)”, “Lee et al. (2006)”

Este agente anti-neoplásico é transportado para o compartimento intracelular das células tubulares renais através de processos dependentes de energia, atingindo as concentrações mais elevadas a nível citosólico, mitocondrial, nuclear e microsomal, cerca de 5 vezes superiores às concentrações plasmáticas. As lesões renais induzidas por este agente antineoplásico são mais marcadas ao nível do segmento tubular S2, localizado na porção mais externa da medula renal, e dois mecanismos nefrotóxicos são reconhecidos: 1) Inibição da síntese proteica e 2) redução dos níveis de glutathione (GSH). Secundários a estes efeitos são a peroxidação lipídica e a disfunção mitocondrial.

Os mecanismos exactos por que ocorre a inibição da síntese proteica não estão ainda esclarecidos, havendo autores que a atribuem a interferência com a síntese de ribossomas. Sabe-se que este é o fenómeno bioquímico mais precocemente evidente na toxicidade induzida pela Cisplatina. “Kuhlmann et al. (1997)”

A GSH intracelular constitui a defesa antioxidante major dos mamíferos e, portanto, constitui o principal factor controlador da peroxidação lipídica; 70% desta localizam-se na mitocôndria e regulam a permeabilidade da membrana interna mitocondrial, para além de manterem os grupos SH (grupos sulfidrílo) intra-mitocondriais no seu estado reduzido; os restantes 30% encontram-se no citosol.

É precisamente com estes grupos SH que a Cisplatina (constituída por átomos de Platina e de Cloro) vai interagir, desencadeando então o segundo mecanismo-chave da sua nefrotoxicidade. Devido à grande afinidade que a molécula de Platina da CP tem com estes grupos, estes vão ligar-se. Desta forma, formam-se complexos entre os grupos SH das

proteínas membranares e citosólicas e a CP (na qual os átomos de Cloro são substituídos pelos grupos SH), e complexos entre a CP e a GSH. Isto vai, em primeiro lugar, provocar disfunção das proteínas membranares (ex.: transportadores) e redução da actividade enzimática; em segundo lugar, há decréscimo dos níveis de GSH disponível para neutralizar os radicais livres de oxigénio, de tal forma que favorece a peroxidação lipídica. “Mistry et al. (1991)”, “Hanigan & Dvarajan (2003)”

Uma vez identificadas as interacções com os grupos SH, foi possível partir para um novo patamar, o da prevenção da tão limitativa nefrotoxicidade induzida por este agente antineoplásico. Admitiu-se que a administração de compostos com grupos SH capazes de combinar-se com a CP evitaria que esta se ligasse à GSH e às proteínas celulares. “Kuhlmann et al. (1997)” Uma destas substâncias, a Amifostina, foi aprovada em vários países como um eficaz agente citoprotector passível de ser usado na Radio e Quimioterapia. “Capizzi e Oster (2000)” A administração de enzima gama-glutamil transpeptidase (GGT) revelou-se potenciadora da nefrotoxicidade da CP uma vez que o seu principal substrato é a GSH – reduzindo o seu conteúdo intracelular, aumenta a toxicidade da CP, contrariamente ao que acontece com a administração de grupos SH ou agentes redutores dos grupos SH. “Kuhlmann et al. (1997)” Em ratinhos *knockout* para o gene da GGT não ocorre nefrotoxicidade induzida pela CP. “Hanigan et al. (2001)”

Baixas concentrações de cloro intracelulares promovem a libertação dos dois átomos de cloro da molécula de CP, combinando-se esta com grupos hidroxilo e levando à formação de um composto mais tóxico ainda. “Kuhlmann et al. (1997)”

Estudos *in vitro* e *in vivo* das células epiteliais tubulares renais (células LLC-PK₁) sujeitas a tratamento com Cisplatina revelaram um aumento das concentrações de ferro, catalizador das reacções de produção de espécies reactivas de oxigénio, e aumento da produção de ROS, nomeadamente do radical hidroxilo. A incubação das mesmas células

com quelantes de ferro conferiu protecção funcional e histológica contra a lesão renal induzida pela Cisplatina, tal como o uso de captadores dos radicais hidroxilo, os mais nocivos. “Baliga et al. (1999)”

A Cisplatina, tal como outras drogas nefrotóxicas, tem capacidade de reduzir a activação de receptores activados pela proliferação dos peroxisomas (PPAR- α) responsáveis, em condições normais, pela manutenção da produção de ATP, pela prevenção do aumento de ROS e da ocorrência de stress oxidativo, e pela prevenção de fenómenos apoptóticos e necróticos das células tubulares renais quando estas estão sujeitas a agressões, como isquémia ou tóxicos. “Quiros et al. (2011)”

Recentemente, o TNF- α foi implicado na nefrotoxicidade induzida pela CP activando o Factor Nuclear Kappa-B (NF-kB) e induzindo a libertação de outras citocinas inflamatórias. A activação dos receptores PPAR- α inibe a transcrição do NF-kB, reduzindo assim o estado inflamatório celular. “Lee et al. (2006)”

A IRA induzida por este agente neoplásico é do tipo não-oligúrico não havendo, portanto, redução do débito urinário; hipomagnesémia, hipocalcémia e hipocaliémia podem também ocorrer. Morfológicamente, as alterações tubulares proximais caracterizam-se por necrose epitelial tubular, acumulação intra-tubular de cilindros, e dilatação tubular, havendo um infiltrado de células inflamatórias (monócitos e macrófagos) muito característico desta droga.

A função renal poderá ser totalmente recuperada, o que acontece geralmente 2-4 semanas após a toma, ou poderá haver lesões permanentes. A deterioração progressiva e permanente da função renal é mais frequente nos doentes submetidos a ciclos sucessivos de CP. “Miller et al. (2010)”

Múltiplos agentes anti-microbianos são lesivos para as células tubulares renais nomeadamente a Anfotericina B e os antibióticos, dos quais se destacam os Aminoglicosídeos. Os agentes antivirais estão mais frequentemente associados a IRA pós-renal.

Descoberta na década de 50, a Anfotericina B (AnB), pelo seu amplo espectro de acção e baixo custo, continua a ser o tratamento de referência em infecções fúngicas invasivas, exercendo a sua acção através da ligação selectiva às membranas fúngicas. No entanto, é possível que ocorra alguma ligação deste agente às membranas celulares humanas, mecanismo responsável pela sua toxicidade.

Tal como nos fármacos acima descritos, também neste a principal reacção adversa é a nefrotoxicidade que induz, ocorrendo elevação dos níveis séricos de ureia e creatinina em aproximadamente 80% dos doentes medicados. Isto acarreta elevados custos no tratamento do doente e aumento da mortalidade. A dose do fármaco é determinante do grau de nefrotoxicidade, particularmente nas lesões irreversíveis, que podem levar a Doença Renal Crónica.

A lesão renal é mediada por mecanismos directos e indirectos. Pode ocorrer por ligação directa da AnB ao colesterol do epitélio tubular renal, condicionando alteração da permeabilidade celular (particularmente ao nível do túbulo contornado distal) com deplecção de sódio, potássio e magnésio, ou por indução da vasoconstrição da arteríola aferente com consequente redução da TFG. A alteração da permeabilidade da membrana celular gera um influxo de iões de sódio (através da bomba Na^+/K^+ dependente de ATP) com consequente consumo de ATP. Para compensar este consumo de ATP, vai haver um aumento dramático na respiração mitocondrial com consequente consumo desproporcionado de oxigénio e, caso as exigências de ATP ultrapassem a sua produção, a produção de radicais livres e a

sobrecarga de cálcio intracelular (decorrente também da alteração da permeabilidade membranar) levarão à morte celular. Já a indução da vasoconstrição renal tem vindo a ser atribuída não só à acção directa sobre o músculo liso, como também à maior produção de metabolitos araquidónicos, nomeadamente o Tromboxano A2 (TxA2), e ainda à alteração do potencial de membrana com consequente disfunção no fluxo membranar de cálcio.

O quadro de IRA gerado pela toma de AnB cursa então com poliúria (IRA não oligúrica), hiponatrémia, hipocaliémia e hipomagnesémia. “Bagnis & Deray (2002)”, “Pannu et al. (2008)” Em casos raros, pode cursar com hipercaliémia (a alteração da permeabilidade celular leva, nestes casos, ao deslocamento do potássio do compartimento intracelular para o compartimento extracelular). “Craven & Gremillion (1985)”, “Barcia (1998)”

A prevenção da nefrotoxicidade induzida pela AnB passa, em primeiro lugar, pela identificação e correcção das situações que condicionam risco acrescido – doentes com função renal previamente diminuída, hipocaliémia, depleção de volume, toma de diuréticos (que inicialmente se pensou ter efeito protector), uso concomitante de nefrotoxinas e com tomas de doses elevadas do fármaco. Múltiplos estudos demonstraram a eficácia de suplementos de Cloreto de Sódio na prevenção da lesão renal, sendo que a via de administração, a dose e o melhor *timing* não foram ainda definidos. As formulações lipossómicas têm menor toxicidade pelo facto de o veículo lipídico que as envolve impedir que a AnB se ligue às membranas celulares humanas e, assim, as lese; a sua eficácia é ainda controversa mas os custos elevados limitam a utilização destas formulações. “Bagnis & Deray (2002)”, “Pannu et al. (2008)”

Todos os antibióticos são potenciais agentes indutores de lesão das células tubulares renais, destacando-se os Aminoglicosídeos pela elevada percentagem de NTA por que são responsáveis.

Os antibióticos beta-lactâmicos estão mais frequentemente associados a quadros de Nefrite Intersticial Aguda, induzindo lesão tubular apenas numa baixa percentagem de casos.

A Cefaloridina, uma Cefalosporina de primeira geração, é considerada como sendo a mais nefrotóxica deste grupo de fármacos com comprovada capacidade indutora de NTA dependente da dose administrada, tanto em animais como em humanos. “Silverblatt et al. (1970)” O fármaco é transportado do sangue para o lúmen tubular ao nível do segmento tubular S2 através de um sistema de transportadores de aniões, acumulando-se neste compartimento e determinando lesão celular.

Esta cefalosporina induz lesão tubular renal através do aumento de espécies reactivas de oxigénio mediado, provavelmente, pela redução dos níveis de GSH, e peroxidação lipídica. Em células LLC-PK₁ tratadas com Cefaloridina observou-se uma produção aumentada de peróxidos lipídicos (marcadores de stress oxidativo celular) e libertação aumentada da enzima lactato desidrogenase (LDH). “Suzuki and Sudo (1990)”, “Kawai et al. (2005)”

A administração de neutralizadores de espécies reactivas de oxigénio (Dimetilureia) em células LLC-PK₁ tratadas com Cefaloridina revelou-se protectora contra a peroxidação lipídica e inibidora da libertação de LDH. Da mesma forma, a administração de Inibidores da Proteína Cinase C ou Inibidores da Tirosina Cinase nas mesmas células impediu a ocorrência de peroxidação lipídica, bem como a libertação de LDH. Ou seja, a produção de ROS é dependente da activação da família da Proteína Cinase C e da Tirosina Cinase. Daqui se pode inferir que o aumento de ROS será fruto da activação de vias de sinalização intracelular em que a família da Proteína Cinase C poderá activar a NADPH oxidase (principal enzima responsável pela produção de radical Superóxido a nível cortical renal). “Kohda et al. (2005)”, “Kawai et al. (2005)”

As alterações histológicas renais induzidas pela Cefaloridina localizam-se no segmento proximal tubular e incluem perdas focais da membrana em bordadura de escova, um aumento do número de vacúolos apicais, perda das interdigitações basolaterais e alteração da estrutura mitocondrial, podendo, numa fase mais avançada, progredir para necrose tubular aguda extensa. Ao contrário do que acontece com os antibióticos Aminoglicosídeos, que geram um quadro de IRA não-oligúrica, a IRA induzida pela Cefaloridina é tipicamente oligúrica. “Kohda et al. (2005)”

4. ANTIBIÓTICOS AMINOGLICOSÍDEOS

Todos os grupos de drogas antibacterianas têm potencial nefrotóxico mas, pela sua altíssima prevalência, centrar-me-ei nos Antibióticos Aminoglicosídeos – causa mais frequente de Necrose Tubular Aguda de causa medicamentosa. Sabe-se que 10 a 15% de todos os casos de IRA são causados por este grupo de antibióticos. “Walker et al. (1999)”

Os Aminoglicosídeos (AG) são drogas amplamente usadas na prática clínica no tratamento de infecções severas por microrganismos gram negativos, nomeadamente aqueles resistentes aos agentes beta-lactâmicos, não só pela sua elevada eficácia que se sobrepõe à de novos agentes terapêuticos, como também pelo seu baixo custo e acessibilidade. A eficácia destes antibióticos é dependente da dose e do seu efeito prolongado.

Este grupo de fármacos acarreta uma incidência elevadíssima de nefrotoxicidade – Necrose Tubular Aguda - e ototoxicidade que pode variar entre 10-30% consoante diferentes autores. “Pannu et al. (2008)”, “Kasper et al. (2008)”, “Ozbek et al. (2009)”, “Tzovaras et al. (2011)”

- Mecanismos nefrotóxicos

Após a administração de AG, estes não são metabolizados, sendo primariamente excretados a nível renal através de filtração glomerular. A sua toxicidade neste órgão é dependente da sua acumulação intracelular, sendo as concentrações mais altas detectadas no segmento tubular proximal; “Edwards et al. (1976)”, “Tzovaras et al. (2011)” observou-se que o tempo de semi-vida da gentamicina no sangue de ratos é de 2 horas, ao passo que no rim é de 109h, podendo ainda ser detectável ao fim de 11 dias. “Luft e Kleit (1974)”. Esta

toxicidade está relacionada com as propriedades catiónicas destes antibióticos que lhes permitem ligar-se facilmente às membranas túbulo-epiteliais e assim ser rapidamente transportados para o compartimento intracelular. A acumulação intracelular é mais evidente nas células dos túbulos proximais, onde interferem com a fisiologia celular, nomeadamente com a síntese proteica e função mitocondrial, gerando stress oxidativo e podendo levar à morte celular.

Para além da acumulação nas células tubulares renais proximais, os AG também se acumulam nos túbulos distais afectando igualmente a sua função, ainda que num grau muito inferior.

Os AG são reconhecidamente agentes que estimulam os receptores sensíveis ao cálcio na membrana celular basolateral do ramo espesso ascendente da ansa de henle, local onde os processos de reabsorção de sódio, cálcio e magnésio estão interligados - inibindo diversas vias de reabsorção de sódio, promovem também uma maior excreção de cálcio e magnésio – observa-se assim uma excreção fraccionada (FE) de sódio aumentada e uma excreção aumentada de cálcio e magnésio. Já a afecção do segmento tubular proximal induz perda urinária de aminoácidos por redução da sua reabsorção. “Pannu et al. (1998)”, “Tzovaras et al. (2011)”

No entanto, de acordo com alguns estudos, a concentração intracelular destes agentes não é determinante primário da toxicidade dos aminoglicosídeos uma vez que estudos experimentais demonstraram que o Ácido Poliaspártico tem capacidade de impedir as lesões renais por AG ainda que condicione um aumento evidente da concentração intracelular dos mesmos. “Gilbert et al. (1989)”

A Gentamicina (GM) é o antibiótico AG mais estudado. Continua a ser o antibiótico AG de eleição nos hospitais para o tratamento de infecções graves por agentes bacterianos gram negativos, apesar da introdução de novos fármacos eficazes contra os mesmos.

A taxa de NTA induzida pela GM varia entre 10 e 30% “Ali (1995)”, “Quiros et al. (2010)” podendo ir desde uma mera perda do epitélio em bordadura de escova a uma necrose celular evidente (principalmente ao nível do túbulo proximal) consoante as concentrações administradas. Resulta de mecanismos directos, dependentes da sua acumulação intracelular, e indirectos, como a redução do fluxo sanguíneo renal e indução de fenómenos inflamatórios.

A GM, pelas suas propriedades policatiónicas, não tem capacidade de atravessar livremente a membrana celular requerendo, portanto, um complexo membranar endocítico para o seu transporte para o compartimento intracelular. A sua elevada afinidade pelos fosfolípidos da membrana “em bordadura de escova” resulta no seu transporte por um complexo endocítico existente na membrana celular das células epiteliais tubulares constituído pelas proteínas megalina e cubulina (geralmente responsável pelo transporte de compostos catiónicos e certos xenobióticos). Em estudos com animais em que o gene da megalina foi selectivamente eliminado observou-se uma acumulação intracelular de GM reduzida. “Schmitz et al. (2002)”

A acumulação intracelular ao nível dos túbulos contornados proximais é determinante de uma enorme instabilidade membranar. A GM atinge este compartimento por pinocitose, alcança o compartimento endossomal e, a partir deste, vai para os lisossomas chegando, por último, ao Complexo de Golgi e ao Retículo Endoplasmático.

Ao nível dos lisossomas, a exposição a um ambiente com pH ácido faz com que a GM tenha uma enorme tendência para se ligar a constituintes com cargas negativas, dos quais se destacam as membranas. Além disso, a neutralização da superfície negativa exigida para a activação das enzimas fosfolipases (enzimas responsáveis pelo catabolismo lipídico) interfere

com o normal metabolismo lipídico originando fosfolipidose e acumulação de corpos mielóides lisossomais, associados a morte celular. A fosfolipidose ao nível das membranas celulares ocorre noutros tecidos nos quais a lesão celular não é significativa, pensando-se por isso que esta não tenha um papel central nas lesões a nível renal; no entanto, alguns estudos assumem o papel *pivot* da fosfolipidose lisossomal na lesão tubular renal. O grau de influência que os mecanismos de fosfolipidose têm na nefrotoxicidade induzida pelos antibióticos AG é ainda fonte de discussão e alvo de investigação.

A indução da morte de células renais com expressão de receptores extracelulares sensíveis ao cálcio (CaR) e não naquelas em que não há expressão destes receptores demonstra que estes receptores poderão ter um papel de relevo na nefrotoxicidade induzida pelos antibióticos AG. No entanto, não está esclarecido por que razão não ocorre morte celular noutros tecidos com expressão destes mesmos receptores. Além disso, a apoptose nestas células pode ser mimetizada por outros agonistas dos CaR, e é reproduzível apenas em células HEK-293 (células embrionárias humanas renais) com expressão de CaR. Em culturas de células HEK-293 sem expressão de CaR observa-se um *uptake* muito elevado de GM mas uma toxicidade muito inferior, de onde se pode inferir que o gerador central da morte celular induzida pelos antibióticos AG será a activação de vias sinalizadoras intracelulares dependentes da activação dos CaR e não tanto o *uptake* da droga. “Ward et al. (2005)” Ensaio com antagonistas dos receptores de cálcio demonstram também capacidade para evitar a morte celular. “Vlasic-Matas et al. (2000)”, “Gibbons et al. (2008)” Então, a activação destes receptores renais e o conseqüente aumento intracelular dos níveis de cálcio levam a activação das vias sinalizadoras celulares podendo levar a necrose ou a morte celular programada. O mecanismo de morte celular activado pela estimulação dos CaR pelos AG não é ainda certo, havendo provas a favor tanto da apoptose como da necrose celular. A

potência da estimulação dos CaR e, portanto, a nefrotoxicidade dos AG correlaciona-se directamente com o número de grupos amina (cargas catiónicas) destes fármacos.

Já ao nível do Retículo Endoplasmático (RE), o stress induzido pela GM resulta em inibição da síntese proteica e desdobramento proteico que promovem a libertação de cálcio por parte do RE para o citosol, local em que a elevação dos níveis deste ião vão activar calpaínas (proteases) responsáveis pela activação de caspases e activar a via intrínseca ou mitocondrial da apoptose. Ou seja, a activação da cascata das caspases despoletada pelo cálcio citosólico vai levar a um aumento da expressão de proteínas pró-apoptóticas que vão actuar na mitocôndria. Há alteração do potencial membranar e da permeabilidade mitocondrial com aumento de libertação de proteínas pró-apoptóticas, e também redução da síntese mitocondrial de ATP e geração de espécies reactivas de oxigénio que, não só têm um papel central no início da activação mitocondrial da apoptose, como também induzem a activação das caspases 9 e 3.

Quando as concentrações de GM nos lisossomas, no RE e no Complexo de Golgi ultrapassam um determinado limiar, dá-se a ruptura destas estruturas com libertação de GM para o citosol (bem como enzimas, nomeadamente enzimas lisossomais) – a GM vai activar a via apoptótica mitocondrial, produzir stress oxidativo e reduzir as reservas de ATP. A activação da via intrínseca da apoptose poderá resultar da inibição da degradação de proteínas pró-apoptóticas da família Bcl-2, nomeadamente a proteína Bax. “Fabre et al. (1978)”, “Horibe et al. (2004)”

Por sua vez, a ruptura lisossomal liberta catepsinas e outras proteases. Estas, por um lado, vão desencadear proteólise maciça e conseqüente necrose celular e, por outro, vão activar uma proteína pró-apoptótica da família Bcl-2, a proteína Bid, que induz a libertação de citocromo C. O citocromo C, como se sabe, activa a caspase 9 e, conseqüentemente, as caspases 3 e 7, culminando então em morte celular por apoptose.

Para além destes mecanismos indirectos, estudos com incubação de mitocôndrias isoladas juntamente com GM permitiram concluir que esta induz a libertação de proteínas pró-apoptóticas do espaço intermembranar mitocondrial exercendo também efeitos directos. Contudo, não foi ainda possível esclarecer estes mecanismos. “Mather & Rottenberg (2001)”

A Figura 1 pretende esquematizar os mecanismos indutores apoptóticos da GM até agora descritos.

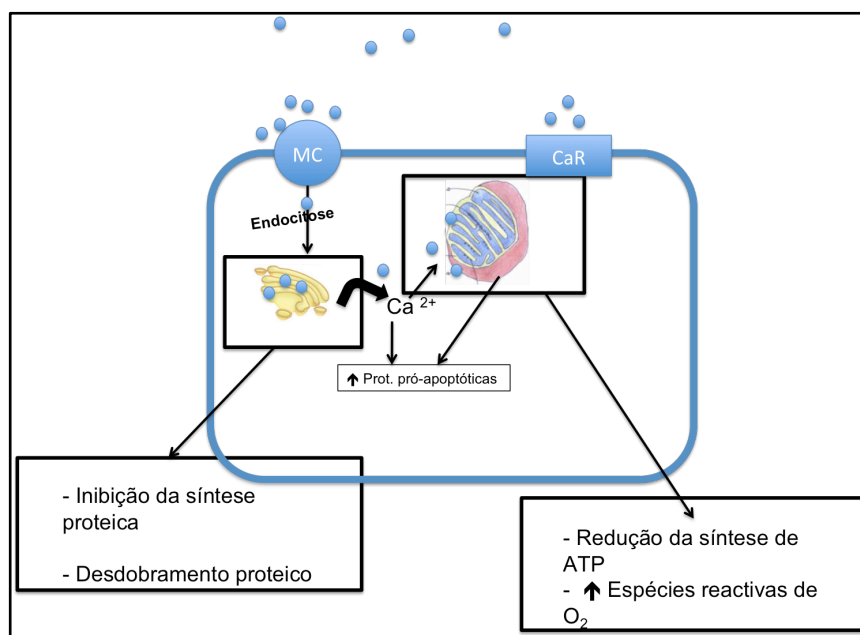


Figura 1 – Efeitos da GM numa célula tubular proximal; MC, Megalina Cubulina; CaR, receptores sensíveis ao Cálcio. Adaptado de “Quiros et al. (2011)”

Tal como acontece com a Cisplatina, também a GM tem a capacidade de inibir a activação dos PPAR- α das células tubulares renais. Desta forma, interfere com o processo de oxidação dos ácidos gordos e, portanto, com a produção de ATP, promove um aumento de ROS e stress oxidativo, tornando a célula mais susceptível a fenómenos apoptóticos e necróticos.

A GM interfere com transportadores membranares envolvidos no *intake* da Glicose – não só reduz a produção de ATP por redução dos níveis intracelulares de glicose, como também aumenta os níveis intracelulares de Na^+ , por incapacidade de extrusão deste ião por parte das Na^+/K^+ ATPases. Este processo arrasta água para o compartimento intracelular, provoca edema celular e, juntamente com o déficit de ATP, induz necrose celular. A interferência com os transportadores da glicose e com as enzimas mitocondriais resulta numa menor reabsorção tubular desta matéria-prima, levando a um aumento da sua excreção urinária (glicosúria) e a uma redução dos seus níveis séricos (hipoglicémia). “Manali et al. (2011)”

Conforme se tem vindo a descrever, a GM e os antibióticos AG em geral interferem com o estado energético da célula, não só pela alteração da função mitocondrial - mediada pelas catepsinas mitocondriais, pelo desdobramento proteico que ocorre face ao stress do RE e pelo aumento da proteína Bax -, como também pela lesão do DNA induzida pelo stress oxidativo, pela redução da activação dos PPAR- α e pela redução do *intake* de glucose.

O stress oxidativo que tem vindo a ser referido é mediado por mecanismos directos e indirectos que condicionam o aumento dos níveis de superóxido, que provém principalmente da cadeia respiratória mitocondrial, e dos níveis de peróxido de hidrogénio e do radical hidroxilo, este último muito mais lesivo para o DNA celular. É causador de peroxidação das membranas lipídicas, oxidação proteica e lesão do DNA. A mitocôndria é a principal fonte de ROS e também um dos alvos mais susceptíveis uma vez que estas espécies se formam na membrana interna mitocondrial, local onde ocorre a cadeia respiratória mitocondrial, tendo fácil e rápido acesso aos lípidos membranares, particularmente sensíveis ao ataque das ROS. Os radicais hidroxilo e o peróxido de hidrogénio vão causar uma reacção de peroxidação lipídica em cadeia que, se não houver um estado de agressão celular, será travado pelas defesas antioxidantes que impedem a destruição das membranas.

Nas células renais sujeitas à GM, há redução de alguns desses elementos com acção antioxidante: a Superóxido Dismutase (SOD) – responsável pela conversão do anião superóxido em peróxido de hidrogénio - e a GSH – principal tampão redox intracelular, dador do ião de hidrogénio necessário para a redução do peróxido de hidrogénio. “Ali et al. (1992)”, “Nakajima et al. (1994)”

Ainda no âmbito do stress oxidativo gerado pelos AG, estudos há que referem uma acção quelante de iões de ferro por parte da GM sendo que o complexo resultante – GM-ferro – tem efeitos catalisadores potentes das reacções de produção dos radicais livres. “Priuska & Scacht (1995)” Outras investigações mais recentes demonstraram um papel da Proteína Cinase Activada por Mitogénio p38 (MAPK-p38) e do Factor Nuclear Kappa-B (NF-kB) na indução de lesões renais. “Tugcu et al. (2006)”, “Volpini et al. (2006)” A MAPK-p38 está envolvida em fenómenos celulares inflamatórios e apoptóticos, é activada por citocinas inflamatórias e pelo stress oxidativo levando, por sua vez, a uma elevação de citocinas, entre as quais a Interleucina 1 β (IL-1 β) e o TNF- α . O NF-kB faz parte de uma família de proteínas normalmente sequestradas no citosol por ligação a moléculas inibidoras e pode ser activado pela MAPK p38, por stress celular e por citocinas inflamatórias, indo exercer a sua acção ao nível do núcleo, activando genes codificadores da Óxido Nítrico Sintetase Indutível (iNOS) (com comprovada acção agravante da nefrotoxicidade da induzida pela GM). “Ghaznavi & Kadkhodae (2007)”

Conclui-se então, a partir do acima exposto, que a acumulação intracelular dos antibióticos AG parece ser determinante (ainda que haja estudos que deixem algumas dúvidas quanto a este ponto) para a sua nefrotoxicidade; esta parece ser possível apenas em células com transportadores membranares específicos.

O facto de se observar morte celular apenas em células com expressão de CaR, atribui à activação de vias de sinalização intracelular um papel central na indução da lesão celular. Contudo, existem tipos celulares com estes receptores em que não se observam lesões significativas e, deste modo, ficam algumas dúvidas acerca da contribuição deste mecanismo de activação de morte celular programada.

Por outro lado, é a GM citosólica que desencadeia as alterações mais significativas através da sua influência a nível mitocondrial, culminando em fenómenos apoptóticos, mas esta não pode ser dissociada das alterações induzidas ao nível de outros organelos, nomeadamente lisossomas, RE e Complexo de Golgi – permeabilização dos lisossomas, fuga de Ca^{2+} por parte do RE e libertação de catepsinas lisossomais. O stress induzido ao nível do RE afecta a síntese proteica e, desta forma, influencia também a viabilidade celular.

Baixas concentrações de GM poderão viajar através da via endocítica e atingir o citosol através de fugas do RE, activando a via mitocondrial apoptótica sem que ocorra ruptura lisossomal ou do RE, e sem que haja afecção dramática do estado energético celular. Já concentrações mais elevadas induzem ruptura dos organelos para além de maior interferência com a síntese proteica no RE, provocando lesões celulares mais significativas. Face a concentrações extremas, a rápida e massiva proteólise mediada pelas catepsinas e a exaustão das reservas de ATP impossibilitam a ocorrência de apoptose e desencadeiam fenómenos necróticos. “Quiros et al. (2011)”

Finalmente, observou-se que culturas celulares tubulares só demonstram algum grau de lesão quando sujeitas a concentrações muito elevadas da droga e por um longo período de tempo, pelo que factores como inflamação e isquémia poderão ser necessários. Como prova disso mesmo, a GM induz uma redução do fluxo sanguíneo renal em animais “Hishida et al. (1994)”; outra hipótese sugere que as células em cultura perderão a capacidade de concentrar a GM. “Servais et al. (2008)”

- Alterações anatomo-patológicas

Conforme acima descrito, os antibióticos aminoglicosídeos são responsáveis por lesões ao nível das células tubulares renais.

Estudos com animais tratados com GM demonstram que estas lesões envolvem predominantemente o túbulo contornado proximal - numa fase mais precoce de exposição à droga manifestam-se por aumento do número e da degeneração dos lisossomas contendo corpos mielóides (resultantes da peroxidação lipídica das estruturas membranares celulares), vacuolização citoplasmática, e perdas focais da bordadura em escova. Estas alterações podem progredir, numa fase mais tardia, para necrose celular focal ou difusa, sendo que esta evolução depende de outros factores como, por exemplo, a duração do tratamento e a depleção dos níveis de sal.

- Grupos de risco

Sendo as características catiónicas dos aminoglicosídeos determinantes no seu transporte intracelular e, portanto, da sua toxicidade renal, o número de grupos catiónicos de cada fármaco influencia directamente a sua capacidade nefrotóxica. Desta forma, um dos factores de risco para que ocorra um quadro de IRA induzida por antibióticos AG é o fármaco usado – há diferentes graus de toxicidade sendo a Neomicina o fármaco com maior potencial nefrotóxico e a Estreptomicina aquele com menor, ficando a Gentamicina, a Tobramicina e a Amicacina numa posição intermédia.

Porque o tempo de exposição do epitélio tubular renal ao fármaco influencia directamente o grau de lesão nestes tecidos, a existência de picos séricos muito elevados,

doses cumulativas e, logicamente, a duração e frequência da administração constituem um risco acrescido.

Por último, a idade avançada, a doença renal pré-existente, a hipoalbuminémia, a disfunção hepática, a hipoperfusão renal e o uso concomitante de outras drogas nefrotóxicas são também factores de risco de NTA induzida por antibióticos AG. “Pannu et al. (2008)”

Um exemplo de nefrotoxicidade sinérgica já bem conhecida e documentada é a combinação de Vancomicina com antibióticos aminoglicosídeos, com uma incidência de IRA entre 20-30%. Inicialmente, atribuía-se a nefrotoxicidade da Vancomicina aos excipientes usados, indutores de Nefrite Intersticial Aguda, ou à sua combinação com AG. A purificação das misturas com eliminação dos excipientes tóxicos reduziu drasticamente os casos de IRA. Actualmente, com o uso em larga escala de doses mais elevadas da Vancomicina, e devido à crescente incidência de infecções por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (que atinge uma prevalência hospitalar de 50% nos EUA), a nefrotoxicidade induzida por este agente isolado tem vindo a ser observada. “Pannu et al. (2008)”, “Shah-Khan et al. (2011)”

Apesar de, ainda que lentamente, a maioria dos doentes medicados com AG recuperar totalmente a sua função renal – os níveis de creatinina atingem os valores normais geralmente por volta dos 21 dias após a suspensão da medicação -, alguns factores podem influenciar negativamente este tempo de recuperação, tornando-o mais longo. São eles a idade avançada, quadros de choque, níveis elevados de creatinina, sexo feminino e história de doença hepática. Além de prolongarem o retorno ao normal dos níveis séricos de creatinina, podem estar relacionados com uma apresentação precoce de um quadro de IRA.

Nos doentes com uma Insuficiência Renal Crónica prévia pode mesmo não haver uma recuperação completa. “Moore et al. (1984)”

- Apresentação clínica/Diagnóstico

A definição de nefrotoxicidade induzida pelos AG mais comumente aceita consiste numa elevação dos níveis séricos de creatinina de 1mg/dl ou numa redução da clearance de creatinina superior a 50%. “Bennet (1997)”

Clinicamente, a NTA induzida pelos AG surge aproximadamente num período de 5-10 dias de toma e é directamente influenciada pelas doses administradas e pelo tempo que as células tubulares renais estão expostas à droga. “Pannu et al. (2008)”

A lesão renal manifesta-se como um quadro de IRA não oligúrica, ou seja, sem redução do débito urinário – devido à lesão dos túbulos renais, há perda da capacidade de concentração da urina com aumento do débito urinário e presença de proteinúria ligeira (<1g/dia), provavelmente como consequência da degradação do epitélio em bordadura de escova das células tubulares renais, ou representando enzimas lisossomais. Concomitantemente, podem surgir alterações electrolíticas como hipomagnesémia, hipocaliémia, hiponatremia e hipofosfatémia, decorrentes das redução dos processos de transporte/reabsorção tubular. Apenas mais tardiamente se identifica então um aumento dos níveis séricos de creatinina e de compostos nitrogenados, geralmente depois da segunda semana e tal parece reflectir a necessidade de acumulação intracelular da droga. “Pannu et al. (2008)”, “Kasper et al. (2008)”, “Tzovaras et al. (2011)” A necrose epitelial pode ainda condicionar a presença de cilindros granulosos pigmentados na urina e a acumulação intratubular de resíduos celulares condicionando, em casos excepcionais, obstrução intra-tubular que pode prolongar o quadro de IRA. “Kasper et al. (2008)”

Contudo, estas alterações urinárias não estão sempre presentes e, uma vez que a lesão inicial envolve o túbulo proximal, também não há alteração imediata dos níveis séricos de creatinina e ureia (que surge apenas 5-7 dias após o início da terapêutica), tudo isto

contribuindo para limitações diagnósticas e incentivando a procura de novos e mais precoces métodos diagnósticos.

Um estudo publicado em 2011 propôs a pesquisa de metabolitos de baixo peso molecular na urina através de espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear da urina, nomeadamente Alanina, Hipurato e Ácido Láctico. O objectivo era caracterizar as alterações mais precoces induzidas por estes agentes antimicrobianos, a fim de desenvolver novas abordagens preventivas e terapêuticas. Incluiu 19 doentes internados com infecções bacterianas e medicados com Amicacina (um antibiótico Aminoglicosídeo) e um antibiótico Beta-lactâmico (uma Cefalosporina de segunda ou terceira geração); 5 dias após o início do tratamento com AG, a análise da urina demonstrou 1) um aumento dos níveis de Alanina, normalmente reabsorvida por transportadores dependentes de sódio ao nível dos segmentos tubulares S1-S3, 2) uma redução dos níveis de Hipurato, sintetizado em condições normais pelas mitocôndrias renais e hepáticas e secretado continuamente pelas células tubulares renais revelando, portanto, uma insuficiência funcional nestas células, e ainda 3) um aumento dos níveis de lactato, que pode revelar um aumento de actividades anaeróbicas, um decréscimo da reabsorção tubular proximal e processos de necrose cortical renal. Todos estes achados comprovaram uma interferência com o normal funcionamento das células tubulares proximais e passíveis de identificação anterior a outras alterações urinárias, geralmente pesquisadas na prática clínica. Contudo, a ausência de outros marcadores de lesão no mesmo segmento, como glicosúria ou perda de ácido úrico ou fosfato, sugerem que a toma de AG afecta apenas parcialmente a função tubular proximal renal.

Neste estudo, as alterações tubulares observadas poderiam ser devidas à nefrotoxicidade induzida pela Cefalosporina, contudo, os casos de lesão tubular induzida por estes agentes são extremamente raros. Nenhum dos doentes desenvolveu um quadro de IRA clinicamente evidente, pelo que o valor prognóstico que estes achados podem trazer é

questionável, não devendo ser indicadores específicos de IRA iminente. “Tzovaras et al. (2011)”

6. ESTUDOS NO ÂMBITO DA PREVENÇÃO DA NECROSE TUBULAR AGUDA DE CAUSA MEDICAMENTOSA

O conhecimento da fisiopatologia da NTA de causa medicamentosa representa o ponto de partida para a descoberta de medidas preventivas desta patologia. Estas medidas será cada vez mais necessárias uma vez que, por exemplo, o uso de antibióticos nefrotóxicos será cada vez mais difícil de evitar devido às estirpes resistentes emergentes.

Conforme se pode reter do atrás descrito, os medicamentos nefrotóxicos actuam por diversos mecanismos e, salvo algumas excepções, são muito semelhantes, nomeadamente no que diz respeito à produção de stress oxidativo celular. Por esta razão, múltiplos estudos têm sido realizados com o intuito de avaliar a eficácia de agentes com propriedades anti-oxidantes na prevenção da NTA nefrotóxica. No entanto, são diversos os mecanismos que tornam estas drogas lesivas, pelo que se poderá actuar em qualquer um deles (por exemplo: inibição dos mecanismos de transporte intracelular do fármaco, redução de substâncias inflamatórias...).

As Estatinas, inibidores da enzima HMG-Co reductase, são amplamente utilizadas no tratamento da hipercolesterolemia e, ultimamente, têm-lhes sido atribuídas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e inibidoras do NF-kB, MAPK e da NOSi. Por isso, estes fármacos, nomeadamente a Atorvastatina (ATO), são um dos grupos de fármacos alvo de investigação no âmbito da prevenção da NTA induzida pelos AG e, quando medidos marcadores bioquímicos de lesão renal em animais tratados com GM e com ATO, foram obtidos valores significativamente diferentes daqueles encontrados em animais submetidos apenas a GM. Isto significa que são obtidos valores mais baixos de Dialdeído Malónico (MDA), produto final da peroxidação lipídica, de NO, e valores mais elevados de GSH, sendo desta forma melhorado o estado oxidativo das células. Contrariamente ao que foi

observado nos modelos animais tratados apenas com GM, nos quais se observou necrose das células tubulares, áreas focais de perda do epitélio da membrana basal, cilindros intraluminais, edema intersticial difuso e infiltrados inflamatórios, nos animais tratados com GM e ATO a aparência histológica foi praticamente normal, observando-se apenas uma ligeira descamação e atrofia das células epiteliais tubulares. “Ozbek et al. (2009)” Ainda anteriormente a este estudo, também a Sinvastatina demonstrou ser eficaz na prevenção da nefrotoxicidade induzida pela Cisplatina. “Iseri et al. (2007)”

A eficácia da N-Acetilcisteína (NAC) e da Vitamina E, outros agentes anti-oxidantes, também foi alvo de investigação. Um destes estudos, muito recente, avaliou os mesmos marcadores de lesão celular renal, o MDA e a GSH, em animais tratados apenas com GM e naqueles tratados ou com GM e vitamina E, ou com GM e NAC, ou com GM e ambos os anti-oxidantes. Além destes, outros parâmetros representativos de lesão renal foram avaliados – a creatininemia, os níveis de azoto ureico, a glicemia e as alterações histológicas. Observaram-se níveis mais reduzidos de MDA e níveis mais elevados de GSH nos animais tratados com NAC e Vitamina E, isolados ou em conjunto. Também os níveis de creatininemia e do azoto ureico foram mais baixos nestes 3 grupos, quando comparados com o grupo tratado apenas com GM. Por último, não foi observada hipoglicemia nos animais pertencentes aos grupos tratados com os agentes anti-oxidantes, isolados ou associados, e as alterações histológicas foram apenas ligeiras. “Manali et al. (2011)”

A GM tem a capacidade de induzir morte celular apenas nas células com expressão de CaR, sendo que as células sem expressão deste receptor não são sensíveis aos efeitos lesivos deste fármaco. Por esta razão, pensou-se que os Bloqueadores dos Canais de Cálcio poderiam ser eficazes na prevenção desta forma de IRA. Um estudo optou pelo uso da Nifedipina num grupo de doentes tratado com GM, enquanto o grupo de controlo foi tratado com GM e

placebo. A *clearance* da creatinina e os níveis de libertação da enzima GGT por parte do epitélio das células tubulares foram avaliados. Nos doentes tratados com GM e Nifedipina observou-se um valor mais elevado do *clearance* de creatinina do que nos doentes que receberam placebo. Contudo, os níveis de GGT mantiveram-se elevados, o que indica que a Nifedipina teve um efeito benéfico na hemodinâmica renal através da indução da vasodilatação da arteríola aferente, não sendo capaz de evitar a lesão do epitélio tubular. “Vlasic-Matas et al. (2000)”

Uma vez identificado o transportador membranar envolvido no transporte intracelular da GM, componente central da sua nefrotoxicidade, este poderá ser outro ponto de intervenção - estudos que datam da década de 80 analisam possíveis métodos de intervenção ao nível dos complexos endocíticos membranares. Uma vez que estes estão envolvidos no transporte de outras substâncias, como é o caso dos aminoácidos, propôs-se o uso destes agentes que se ligariam primariamente a estes receptores, com o intuito de reduzir os níveis intracelulares de AG. Contudo, enquanto que a administração endovenosa de Lisina em cães demonstrou efectivamente uma redução dos níveis intracelulares de GM e Tobramicina, o mesmo não aconteceu com a administração do mesmo aminoácido em ratos Fisher. Nestes aumentou substancialmente a toxicidade da GM, tornando uma única dose (em condições normais não lesiva) altamente nefrotóxica. “Whelton & Stout (1982)”, “Malis et al. (1984)”

Ainda na década de 70, observou-se que ratos tratados com GM apresentam valores reduzidos de Calicreína plasmática e urinária. Tendo por base este facto, realizou-se um estudo em que foi administrada Calicreína tecidular em animais tratados com Gentamicina por um período de 10 dias, tendo depois sido feita uma comparação entre animais tratados apenas com GM e animais tratados simultaneamente com GM e Calicreína. Os níveis de creatinina e azoto ureico séricos, as lesões ao nível das células tubulares renais, células apoptóticas e marcadores de apoptose, estado inflamatório renal e o estado oxidativo foram

os parâmetros avaliados e alvo de comparação. Assim, os níveis de creatinina sérica e azoto ureico foram significativamente inferiores nos animais tratados com GM e Calicreína, bem como as lesões histológicas, observando-se apenas algumas células necróticas, ligeira dilatação e raros cilindros intra-tubulares. Nos ratos tratados com GM e Calicreína, houve ainda menor actividade de Caspase-3 e menor percentagem de células apoptóticas, bem como menor número de células inflamatórias, nomeadamente macrófagos e monócitos. Além disso, houve ainda redução da taxa de produção do radical superóxido, e uma supressão da expressão genética de mediadores pró-inflamatórios - TNF- α , MCP-1 e ICAM-1 -, aumentados nos ratos tratados com GM isolada. “Blesdsoe et al. (2007)”

Múltiplos estudos demonstraram já a eficácia da administração do Ácido Poliaspártico na prevenção da nefrotoxicidade induzida pela GM. Este composto aniónico tem capacidade para formar complexos com a GM a nível intracelular e, desta forma, 1) impedir as interacções electrostáticas com as membranas celulares e 2) reactivar as fosfolipases lisossomais inibidas pela GM. “Ramsammy et al. (1990)”, “Swan et al. (1992)”

O stress oxidativo é também um dos mecanismos lesionais da Ciclosporina, razão por que se realizaram estudos com substâncias com propriedades anti-oxidantes. A Vitamina E demonstrou capacidade para preservar a função e a estrutura renais em ratos sujeitos à administração de Ciclosporina. Já o Hidroxitirosol, um composto natural com potentes propriedades antioxidantes primariamente excretado pelo rim, não impediu a citotoxicidade renal, apesar de reduzir os níveis de ROS e de peroxidação lipídica. Conforme referido atrás neste trabalho, isto sugere o envolvimento de outros mecanismos indutores lesionais (mecanismos de activação de sinalização intracelular) e, nesse sentido, foram testados inibidores da Proteína Cinase C e da Tirosina Cinase. Demonstrou-se uma redução nos níveis de ROS, uma redução da peroxidação lipídica e também uma redução dos níveis da enzima

LDH, comparativamente às células tratadas com Ciclosporina isolada. “Galletti et al. (2005)”, “Capasso et al. (2008)”

Relativamente à nefrotoxicidade induzida pela Cisplatina, uma vez que esta tem capacidade para se ligar aos grupos SH das proteínas celulares e da GSH, induzindo assim disfunção membranar celular, disfunção mitocondrial, disfunção enzimática e stress oxidativo com a consequente peroxidação lipídica, realizaram-se estudos com a administração de substâncias ricas em grupos SH. Com a administração destas substâncias, as proteínas celulares e a GSH ficariam disponíveis para desempenhar as suas normais funções. Uma das substâncias testadas foi a Amifostina, já aprovada em inúmeros países como citoprotector eficaz na radio e quimioterapia. “Kuhlmann et al. (1997)” A administração de GSH em doentes com neoplasia do ovário em doses 30-40 vezes superiores às doses de Cisplatina parece trazer benefícios, permitindo a realização de mais ciclos de quimioterapia (de outra forma não possível pela elevada nefrotoxicidade). “Smyth et al. (1997)” A administração de NAC em animais e em humanos tem-se revelado eficaz na protecção contra as lesões renais induzidas pela CP; contudo, esta eficácia depende da via de administração sendo que, num estudo animal que avaliou as lesões renais após a administração deste agente antioxidante por diferentes vias, se revelou eficaz apenas quando administrada por via endovenosa ou arterial. “Dickey et al. (2008)”

A Cisplatina tem capacidade de reduzir a activação de receptores activados pela proliferação dos peroxisomas (PPAR- α) que, conforme descrito num capítulo anterior deste trabalho, inibe a transcrição do NF-kB reduzindo o estado inflamatório das células. Posto isto, foi utilizada a Rosiglitazona (RG), um agonista destes receptores, num estudo animal que visava avaliar a sua eficácia na prevenção da nefrotoxicidade induzida pela Cisplatina. Esta estratégia permitiu obter bons resultados: houve redução dos níveis séricos de creatinina e compostos nitrogenados nos ratos tratados com CP e RG comparativamente com os

tratados apenas com CP, bem como redução dos níveis séricos de TNF- α e ICAM-1; as alterações morfológicas foram também menos evidentes no grupo que recebeu a RG, com menor infiltrado de células inflamatórias (monócitos e macrófagos), característica mais marcada na nefrotoxicidade induzida pela CP; também a percentagem de células apoptóticas foi inferior. “Lee et al. (2006)”

Na prática clínica, poucas são ainda as estratégias farmacológicas preventivas usadas.

No que toca ao caso particular dos antibióticos Aminoglicosídeos, a administração de uma única dose diária demonstrou ser mais segura do que mais do que uma administração destes fármacos, sem que a eficácia terapêutica seja afectada.

A substituição, sempre que possível, dos medicamentos nefrotóxicos por outros sem os mesmos efeitos, é a melhor opção. No entanto, muitas são as situações clínicas em que tal não é possível e, quando não há outra opção farmacológica, outras estratégias devem ser adoptadas.

Em primeiro lugar, é fundamental identificar os potenciais factores de risco do doente e avaliar a sua função renal antes de iniciar qualquer terapêutica que se reconhece ter potencial nefrotóxico. Tenta-se que a medicação seja administrada ao doente durante o menor período de tempo necessário, que as doses administradas sejam as mais baixas possíveis e que os intervalos de administração sejam também os maiores possíveis, sem que haja interferência com a eficácia farmacológica. Por outro lado, é fundamental manter uma adequada hidratação endovenosa do doente, com adequado aporte salino, e uma apertada vigilância da função renal.

7. CONCLUSÃO

De entre os vários grupos de fármacos que podem desencadear NTA, os mais frequentes são representados pelos agentes antimicrobianos, agentes antineoplásicos e imunomoduladores.

Cada um deles actua por intermédio de um conjunto de mecanismos, sejam eles mecanismos lesionais directos das células tubulares renais ou indirectos. No geral, todos eles têm capacidade de induzir stress oxidativo celular seja por redução das defesas antioxidantes, como é o caso da Cisplatina, ou por aumento da produção de espécies reactivas de oxigénio, como acontece com a Anfotericina B ou com os antibióticos Aminoglicosídeos. Assim, provocam lesão das membranas por peroxidação lipídica, lesão do DNA e desencadeiam morte celular.

Do que se pode reter desta revisão bibliográfica, não é ainda possível determinar, em cada fármaco/grupo de fármacos, qual o mecanismo predominantemente indutor das lesões renais ou se todos os mecanismos são interdependentes. Por essa razão, apesar de haver diversos estudos no âmbito da sua prevenção, praticamente nenhum foi ainda posto em prática.

Resta a cada clínico, até que novos avanços sejam feitos, evitar a prescrição de medicamentos nefrotóxicos sempre que tal é possível, avaliar a função renal prévia e monitorizá-la durante o período de administração do fármaco, por forma a poder intervir com rapidez caso haja algum sinal de IRA. A prescrição de mais do que um medicamento com potencial nefrotóxico deve ser evitada, evitando assim a ocorrência de efeitos lesionais sinérgicos.

Todas estas medidas permitem, em primeiro lugar, que o doente não sofra um agravamento do seu estado de saúde com o conseqüente aumento na mortalidade que isso

acarreta e, em segundo lugar e tendo em conta o actual contexto económico, que não haja aumento dos custos e do consumo dos recursos da saúde.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abassi Z, Brodsky S, Gealekman O, Rubinstei I, Hoffman A, Winaver J (2001) Intrarenal expression and distribution of cyclooxygenase isoforms in rats with experimental heart failure. *Am J Renal Physiol*, 203: F43-53
2. Ali BH, Abdel Gayoum AA, Bashir AA (1992) Gentamicin nephrotoxicity in rat: some biochemical correlates. *Pharmacol Toxicol* 70: 419-423
3. Avdonin PV, Cottet-Maire F, Afanasjeva G, Loktionova SA, Lhote P, Rueeg UT (1999) Cyclosporine A up-regulates angiotensin II receptors and calcium responses in human vascular smooth muscle cells. *Kidney International*, 55: 2407-2414
4. Bagnis CI, Deray G (2002) Amphotericin B nephrotoxicity. *Saudi J Kidney Dis Transplant*, 13(4): 481-491
5. Baliga R, Ueda N, Walker PD, Shah SV (1999) Oxidant Mechanisms in Toxic Acute Renal Failure. *Drug Metabolism Reviews*, 31(4): 971-997
6. Barcia JP (1998) Hyperkalemia associated with rapid infusion of conventional and lipid complex formulations of Amphotericin B. *Pharmacotherapy*, 18: 874-876
7. Bennett WM (1997) Drug Nephrotoxicity: an overview. *Renal Failure*, 19(2):221-224
8. Bledsoe G, Shen B, Yao Y, Hagiwara M, Mizell B, Teuton M, Grass D, Chao L, Chao J (2008) Role of Tissue Kallikrein in Prevention and Recovery of Gentamicin-Induced Renal Injury. *Toxicological Sciences*, 102(2): 433-443
9. Braden GL, O'Shea Mh, Mulhern JG, Germain MJ (2004) Acute renal failure and hyperkalaemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1149-1153
10. Capasso G, Di Gennaro CI, Ragione FD, Manna C, Ciarcia R, Florio S, Perna A, Pollastro RM, Damiano S, Mazzoni O, Galletti P, Zappia V (2008) In vivo effect of

- the natural antioxidant hydroxytyrosol on cyclosporine nephrotoxicity in rats. *Nephrol Dial Transplant*, 23: 1186-1195
11. Capizzi RL, Oster W (2000) Chemoprotective and radioprotective effects of Amifostine: an update of clinical trials. *Int J Hematol*, 72(4): 425-435
 12. Craven PC, Gremillion DH (1985), Risk factors of ventricular fibrillation during rapid Amphotericin B infusion. *Antimicrob Agents Chemother*, 27:868-871
 13. Dickey T, Muldoon LL, Doolittle ND, Petterson DR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Effect of N-acetylcysteine route of administration on chemoprotection against cisplatin-induced toxicity in rat models. *Cancer Chemother Pharmacol*, 62(2): 235-241
 14. Fabre J, Fillastre JP, Morin JP, Rudhart M (1978) Nephrotoxicity of Gentamicin. *Contr Nephrol*, 10: 53-62
 15. Ferreri NR, An S-J, McGiff JC (1999) Cyclooxygenase-2 expression and function in the medullary thick ascending limb. *Am J Physiol*, 277: 360–368.
 16. Edwards CQ, Smith CR, Baughman KL, et al (1976) Concentration of gentamicin and amikacin in human kidneys. *Antimicrob Agents Chemother*, 9: 925-927
 17. Gambaro G, Perazella MA (2003) Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and non-selective cyclooxygenase inhibitors. *Journal of Internal Medicine*, 253: 643-652
 18. Galletti P, Di Gennaro CI, Migliardi V, Indaco S, Ragione FD, Manna C, Chiodini P, Capasso G, Zappia V (2005) Diverse effects of natural antioxidants on cyclosporine cytotoxicity in rat renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant*, 20: 1551-1558
 19. Ghaznavi R, Kadkhodae M (2007) Comparative effects of selective and non-selective nitric oxid synthase inhibition in gentamicin-induced rat nephrotoxicity. *Arch Toxicol*, 81: 453-457

20. Gibbons CE, Maldonado-Pérez D, Shah AN, Riccardi D, Ward DT (2008) Calcium-sensing receptor antagonism or lithium treatment ameliorates aminoglycoside-induced cell death in renal epithelial cells. *Biochem Biophys Acta* 1782: 188-195
21. Gilbert D, Wood C, Kohlhepp S, Kohnen P, Houghton DC, Finkbeiner H, Lindsley J, Bennet WM (1989) Polyaspartic acid prevents experimental aminoglycoside nephrotoxicity. *J Infect Dis*, 159:945-953
22. Gill N, Nally JV, Fatica RA (2005) Renal failure secondary to Acute Tubular Necrosis: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Chest*, 128: 2847-2863
23. Hanigan MH, Dvarajan P (2003) Cisplatin Nephrotoxicity: Molecular mechanisms. *Cancer Ther*, 1:47-61
24. Hanigan MH, Lykissa ED, Townsend DM, Ou C, Barrios R, Lieberman MW (2001) Gamma-glutamyl transpeptidase-deficient mice are resistant to the nephrotoxicity of cisplatin. *Am J Pathol*, 159: 1889-1894
25. Hishida A, Nakajima T, Yamada A, Honda N (1994) Roles of hemodynamic and tubular factors in gentamicin-mediated nephropathy. *Ren Fail*, 16 109-116
Horibe T, Matsui H, Tanaka M, Nagai H, Yamaguchi Y, Kato K, Kikuchi M (2004) Gentamicin binds to the lectin site of calreticulin and inhibits its chaperone activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 323: 281-287
26. Horibe T, Matsui H, Tanaka M, Nagai H, Yamaguchi Y, Kato K, Kikuchi M (2004) Gentamicin binds to the lectin site of calreticulin and inhibits its chaperone activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 323: 281-287
27. Iseri S, Ercan F, Gedik N, Yuksel M, Alican I. (2007) Simvastatin attenuates cisplatin-induced kidney and liver damage in rats. *Toxicology*, 230: 256-264
28. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. (2008). *Harrison's principles of internal medicine* (17th ed.). New York: McGraw-

Hill Medical Publishing Division.

29. Kohda Y, Matsunaga Y, Yonogi K, Kaway Y, Awaya A, gemba M (2005) protective effect of Serum Thymic Factor, FTS, on Cephaloridine-Induced Nephrotoxicity in rats. *Bio Pharm Bull*, 28: 2087-2091
30. Komhoff M, Seyberth HW, Nusing RM, Breyer MD (1999), Cyclooxygenase-2 expression is associated with the macula densa in kidneys from patients with Bartter like syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 10: 437A
31. Kuhlmann MK, Burkhardt G, Kohler H (1997) insights into potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol Dial Transplant*, 12: 2478-2480
32. Lee S, Kim W, Moon S, Sung MJ, Kim DH, Kang KP, Jang YB, Lee JE, Jang KY, Park SK (2006) Rosiglitazone ameliorates cisplatin-induced renal injury in mice. *Nephrol Dial Transplant*, 21: 2096-2105
33. Luft FC, Kleit SA (1974) Renal parenchymal accumulation of aminoglycosides antibiotics in rats. *J Infect Dis*, 130: 656-659
34. Malis CO, Racusen LC, Solez K, Whelton A. (1984) Nephrotoxicity of Lysine and of a single dose of aminoglycoside in rats given lysine. *J Lab Clin Med*, 103(5): 660-676
35. Manali BP, Deshpande S, Shah G (2011) Evaluation of Efficacy of Vitamin E and n-Acetyl Cysteine in Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Renal Failure*, 33(3): 341-347
36. Mather M., Rottenberg H. (2001) Polycations induce release of soluble intermembrane mitochondrial proteins. *Biochem Biophys Acta*, 1503: 357-368
37. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB (2010) Mechanism of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*, 2: 2490-2518
38. Mistry P, Kelland LR, Abel G, Sidhar S, Harrap HR (1991) the relationship between

- glutathione, glutathione-S-transferase and cytotoxicity of platinum drugs and melphalan in eight human ovarian carcinoma cell lines. *Br J Cancer*, 64: 215-220
39. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ et al (1984) Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Ann Intern Med*, 100: 352-357
40. Munshi R, Hsu C, Himmelfarb J (2011) Advances in understanding ischemic acute kidney injury . *BMC Medicine*, 9:11
41. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M (2009) Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*, 4:481-508
42. Nakajima T, Hishida A, Kato A (1994) Mechanisms for protective effects of free radical scavengers on gentamicin-mediated nephropathy in rats. *Am J Physiol*, 266: F425-F431
43. Nantel F, Meadows E, Denis D, Connolly B, Metters KM, Giaid A (1999), Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly. *FEBS Lett*, 457: 475-477
44. Ozbek E, Cekmen M, Ilbey YO, Simsek A, Polat EC, Somay A (2009) Atorvastatin Prevents Gentamicin-Induced Renal Damage in Rats through the Inhibition of p38-MAPK and NF- κ B Pathways. *Renal Failure*, 31: 382-392
45. Pannu N, Nadim MK (2008) An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med*, 36(4)
46. Pessoa EA, Convento MB, Ribas OS, Tristão VR, Reis LA, Borges FT, Schor N (2011) Preconditioning induced by gentamicin against acute kidney injury: the role of prostaglandins but not nitric oxide. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 253: 1-6
47. Priuska EM, Schacht J (1995) Formation of free radicals by gentamicin and iron and evidence for an iron/gentamicin complex. *Biochem Pharmacol* 50: 1749-1752

48. Quiros Y, Vicente-Vicente L, Morales AI, López-Novoa JM, López-Hernández FJ (2011) An Integrative Overview on the Mechanisms Underlying the Renal Tubular Cytotoxicity of gentamicin. *Toxicological Sciences*, 119(2): 245-256
49. Ramsammy L, Josepovitz C, Lane B, Kaloyanides GJ (1990) Polyaspartic acid inhibits gentamicin-induced perturbations of phospholipid metabolism. *Am J Physiol* 258: C1141-1149
50. Schmitz C, Hilpert J, Jacobsen C, Boensch C, Christensen EI, Luft FC, Willnow TE (2002) Megalin deficiency offers protection from renal aminoglycoside accumulation. *J Biol Chem*, 277: 618-622
51. Servais H, Ortiz Z, Devuyst O, Denamur S, Tulkens PM, Mingeot-Leclerq MO (2008) Renal cell apoptosis induced by nephrotoxic drugs: cellular and molecular mechanisms and potential approaches to modulation. *Apoptosis*, 13: 11-32
52. Shah-Khan F, Scheetz MH, Ghossein C (2011) Biopsy-proven Acute Tubular Necrosis due to Vancomycin Toxicity. *International Journal of Nephrology*, 2011(4)
53. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G (1987) Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure: Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 83: 65-71
54. Silverblatt F, Turck M, Bulger R (1970) nephrotoxicity due to cefaloridine: a light and electron microscopy study in rabbits. *J Infect Dis*, 122: 33-44
55. Smyth JF, Bowman A, Perren T, Wilkinson P, Prescott RJ, Quinn KJ, Tedeschi M (1997) Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomized trial. *Annals of Oncology*, 8: 569-573
56. Suzuki Y and Sudo J (1990) Lipid peroxidation and generations of oxygen radicals induced by cephaloridine in renal cortical microsomes of rats. *Jpn J Pharmacol*, 52:

57. Swan SK, Gilbert DN, Kohlhepp SJ, Leggeth JE, Kohnen PW (1992) Duration of the protection of Polyasartic Acid on experimental Genatmicin Nephrotoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 36(11): 2556-2558
58. Tsagalis G (2011) Update of acute kidney injury: intensive care nephrology. *Hippokratia*, 15(1): 53-68
59. Tugcu V, Ozbek E, Tasci AI, Kemahh E, Somay A, Bas M (2006) Selective nuclear factor kappa-B inhibitors, pyroliidium dithiocarbamate and sulfasalazine, prevent the nephrotoxicity induced by gentamicin. *BJU Int*, 98: 680-686
60. Twombly K, Baum M, Gattineni J (2011) Accidental and Iatrogenic causes of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr*, 23: 208-214
61. Tzovaras V, Tsimihodimos V, Kostara C, Mitrogianni Z, Elisaf M (2011) Aminoglycoside-induced nephrotoxicity studied by proton magnetic resonance spectroscopy of urine. *Nephrol Dial Transplant*, 26(10):3219-3224
62. Vio CP, Cespedes C, Gallardo P, Masferre JL (1997) Renal identification of cyclooxygenase-2 in a subset of thick ascending limb cells. *Hypertension*, 30: 687-692
63. Vlastic-Matas J, Rumboldt Z, Karelovic D (2000) Renoprotective role of nifedipine during gentamicin therapy: randomized controlled trial. *Croat Med J*, 41(4): 417-422
64. Volpini RA, Balbi AP, Costa RS, Coimbra TM (2006) Increased expression of p38 mitogen-activated protein kinase is related to the acute renal lesions induced by gentamicin. *Braz J Med Biol Res*, 39: 817-823
65. Walker PD, Barri Y, Shah S (1999) Oxidant Mechanisms in Gentamicin Nephrotoxicity. *Renal Failure*, 21(3&4): 433-442
66. Ward DT, Maldonado-Pérez D, Hollins L, Ricardi D (2005) Aminoglycosides induce

acute cell signalling and chronic cell death in renal cells that express the calcium-sensing receptor. *J Am Soc Nephrol* 16: 1236-1244

67. Whelton A, Solez K (1982) Aminoglycoside nephrotoxicity. A tale of two transports. *J Lab Clin Med*, 99: 148-155