

ARTIGO DE REVISÃO

Nefrotoxicidade e alterações de exames laboratoriais por fármacos: revisão da literatura

Nephrotoxicity and alterations of laboratory tests by drugs: literature review

Palloma Aline de Mello¹, Bruna Gabriela Rocha¹, William Neves Oliveira¹,
Thays Santos Mendonça¹, Caroline Pereira Domingueti¹

Mello PA, Rocha BG, Oliveira WN, Mendonça TS, Domingueti CP. Nefrotoxicidade e alterações de exames laboratoriais por fármacos: revisão da literatura / *Nephrotoxicity and alterations of laboratory tests by drugs: literature review*. Rev Med (São Paulo). 2021 mar.-abr.;100(2):152-61.

RESUMO: O uso de substâncias nefrotóxicas, hipertensão arterial, diabetes mellitus, dentre outros, podem lesionar os rins e comprometer o seu funcionamento. A presença de lesão nos rins e a função renal podem ser avaliadas por meio de diversos marcadores bioquímicos, tais como creatinina sérica, ureia sérica, cistatina C sérica, proteinúria, taxa de filtração glomerular e eletrólitos. Diversos fármacos podem alterar os resultados dos exames laboratoriais de avaliação dos rins por mecanismos *in vivo* ou *in vitro*, sendo importante o conhecimento de quais medicamentos causam este tipo de interferência. Esta revisão da literatura teve como objetivo apresentar os principais fármacos que podem gerar tais interferências nos exames de avaliação dos rins e seus principais mecanismos. Vários fármacos considerados nefrotóxicos podem promover aumento dos níveis séricos de creatinina e ureia, diminuição da taxa de filtração glomerular ou proteinúria, sendo importante o monitoramento da função renal dos pacientes que os utilizam. Além disso, o uso de alguns destes fármacos deve ser evitado por pacientes que possuem doença renal crônica ou deve ser feito o ajuste adequado da dose caso o seu uso seja imprescindível. Alguns fármacos podem inibir a secreção renal da creatinina, aumentando seus níveis séricos, na ausência de alteração da função renal. Outros podem alterar os níveis séricos de eletrólitos ou a densidade urinária, ou ainda interferir na dosagem de outros marcadores de avaliação da função dos túbulos renais. É fundamental o conhecimento dos fármacos que interferem nos exames de avaliação dos rins pelos profissionais da área da saúde para que estes possam interpretar corretamente os exames laboratoriais, resultando em diagnóstico e terapia adequada.

Palavras-chaves: Creatinina, Efeitos colaterais e reações adversas relacionadas aos medicamentos; Proteinúria; Taxa de filtração glomerular; Testes de função renal.

ABSTRACT: Use of nephrotoxic substances, arterial hypertension, diabetes mellitus, among others, may lead to renal injury and compromise their functioning. The presence of kidney damage and kidney function can be assessed by several biochemical markers, such as serum creatinine, serum urea, serum cystatin C, proteinuria, glomerular filtration rate and electrolytes. Several drugs can alter the results of laboratory tests to evaluate the kidney by *in vivo* or *in vitro* mechanisms, and it is important to know which drugs cause this type of interference. This review of the literature aimed to present the main drugs that can generate such interferences in the kidney assessment tests and the main mechanisms. Several nephrotoxic drugs can promote increased serum creatinine and urea levels, decreased glomerular filtration rate or proteinuria, and it is important to monitor the renal function of patients who use them. In addition, patients who have chronic kidney disease should avoid the use of some of these drugs or an appropriate dose adjustment should be made if the use of these drugs is essential. Some drugs can inhibit the renal secretion of creatinine, increasing its serum levels, in the absence of changes in renal function. Others may alter the serum electrolyte levels or urinary density, or interfere with the dosage of markers for assessment of renal tubule function. Knowledge of drugs that interfere with the kidney assessment tests by health professionals is essential so that they can correctly interpret laboratory tests, resulting in adequate diagnosis and therapy.

Keywords: Creatinine; Drug-related side effects and adverse reactions; Glomerular filtration rate; Kidney function tests; Proteinuria.

1. Universidade Federal de São João Del Rei - Campus Centro Oeste Dona Lindu. Divinópolis, MG, Brasil. ORCID: Mello PA – <https://orcid.org/0000-0002-0379-8017>; Rocha BG - <https://orcid.org/0000-0003-3090-453X>; Oliveira WN - <https://orcid.org/0000-0003-3764-4291>; Mendonça TS - <https://orcid.org/0000-0002-7005-8780>; Domingueti, CP - <https://orcid.org/0000-0001-7518-341X>. Email: palloma.aline@hotmail.com, brunagabrielarocha@gmail.com, williamnevesufsj@gmail.com, thayssm.farmacia@gmail.com, caroldomingueti@ufsj.edu.br.

Endereço para correspondência: Professora Caroline Pereira Domingueti. Universidade Federal de São João Del Rei – Campus Centro Oeste Dona Lindu. Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour – Divinópolis, MG. CEP: 35501-296. E-mail: caroldomingueti@ufsj.edu.br.

INTRODUÇÃO

Os rins mantêm a homeostase corpórea, já que excretam produtos do metabolismo e conserva substâncias fundamentais para o funcionamento do organismo (proteínas, eletrólitos e água)¹. A insuficiência renal ocorre quando a função básica dos rins é comprometida devido à hipertensão arterial, diabetes mellitus, substâncias nefrotóxicas, dentre outros². A presença de lesão nos rins e a função renal podem ser avaliadas através de diversos marcadores bioquímicos, tais como creatinina sérica, ureia sérica, cistatina C sérica, proteinúria, taxa de filtração glomerular e eletrólitos, dentre outros³.

Alguns fármacos são potencialmente nefrotóxicos, sendo importante o monitoramento da função renal dos pacientes que os utilizam. Estes fármacos podem induzir uma lesão renal aguda ou crônica dependendo do grau de interferência do medicamento no tecido⁴. A lesão aguda é caracterizada pela perda súbita e rápida da função dos rins⁵, já a crônica se baseia na perda gradual e irreversível da função renal⁶. Outros fármacos podem alterar os resultados dos exames laboratoriais de avaliação dos rins *in vitro*, sendo importante o conhecimento de quais medicamentos causam este tipo de interferência⁷.

MÉTODO

Esta revisão da literatura foi realizada por meio do levantamento de publicações científicas nacionais e internacionais sobre a interferência de medicamentos em exames laboratoriais bioquímicos de avaliação dos rins no período de março de 2018 a julho de 2020.

Foram utilizadas palavras-chaves, tais como: interferência medicamentosa, interferências *in vivo*, interferências *in vitro*, função renal interferentes, nefrotoxicidade induzida por fármacos, dentre outras, para pesquisa dos artigos científicos nos bancos de dados SciELO, Pubmed e Google Acadêmico. Diretrizes atualizadas e livros também foram utilizados para busca de informações relevantes.

Medicamentos que interferem nos exames de avaliação dos rins

A Tabela 1 apresenta os principais medicamentos nefrotóxicos e seus respectivos mecanismos de nefrotoxicidade. A Tabela 2 apresenta os principais medicamentos que causam interferência *in vivo* nos marcadores de avaliação dos rins e os mecanismos responsáveis pela interferência, enquanto que a Tabela 3 apresenta os principais medicamentos que causam interferência *in vitro* nestes marcadores.

Tabela 1 – Principais fármacos nefrotóxicos e seus respectivos mecanismos de nefrotoxicidade

| Mecanismo de nefrotoxicidade | Classe Terapêutica e Medicamentos |
|---|--|
| Nefrite intersticial aguda | Anti-hipertensivos (hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, furosemida, bumetanida, piretamida) |
| | Antibacterianos (sulfadiazina, sulfametoxazol, cefalosporinas, penicilinas, quinolonas, rifampicina) |
| | Antivirais (aciclovir, indinavir) |
| | Medicamento hipouricemiante (alopurinol) |
| | Anti-inflamatórios não esteroidais |
| | Contrastes radiológicos |
| Nefrite intersticial crônica | Medicamentos que atuam no trato gastrointestinal (ranitidina, omeprazol, pantoprazol, lansoprazol) |
| | Antineoplásico (cisplatina) |
| | Estabilizador do humor (lítio) |
| | Imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus) |
| Glomerulonefrite | Antineoplásicos (carmustite, semustite) |
| | Antibacterianos (penicilinas) |
| | Estabilizador do humor (lítio) |
| | Anti-inflamatórios não esteroidais |
| | Antineoplásico (interferon alfa) |
| Toxicidade tubular renal | Antibacterianos (aminoglicosídeos, rifampicina) |
| | Antivirais (cidofovir, tenofovir) |
| | Antifúngico (anfotericina B) |
| | Contrastes radiológicos |
| Microangiopatia trombótica | Antineoplásicos (ciclofosfamida, cisplatina, lenalidomida, metotrexato) |
| | Imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus) |
| | Antineoplásicos (bortezomibe, vincristina) |
| Alteração da hemodinâmica intraglomerular | Antiagregantes plaquetários (clopidogrel, ticlopidina) |
| | Anti-inflamatórios não esteroidais |
| Nefrolitíase | Contrastes radiológicos |
| | Imunossupressores (ciclosporina, tacrolimus) |
| Mecanismo desconhecido | Antiepilépticos (topiramato, zonisamida) |
| | Antivirais (atazanavir) |

Tabela 2 – Principais fármacos que causam interferência *in vivo* nos marcadores de avaliação dos rins e os mecanismos responsáveis pela interferência

| Resposta | Mecanismo | Medicamentos |
|----------------------------------|--|---|
| Aumento de ácido úrico sérico | Redução do volume de líquido extracelular | Diuréticos |
| Aumento de cistatina C sérica | Aumento da transcrição do gene da Cistatina C | Dexametasona, metilprednisolona |
| Aumento da creatinina sérica | Redução da secreção de creatinina | Espironolactona, triantereno, amilorida, trimetoprim, fibratos, probenecida, cimetidina |
| Aumento da densidade urinária | Desidratação | Atropina |
| | Desconhecido | Cimetidina, ciprofloxacino |
| Aumento do pH urinário | Redução da secreção de aldosterona | Lítio |
| | Redução da reabsorção de bicarbonato | Topiramato, zonisamida |
| | Desconhecido | Cimetidina, |
| Diminuição da densidade urinária | Redução da secreção de aldosterona | Lítio |
| Diminuição do pH urinário | Desconhecido | Ciprofloxacino |
| Hipercalemia | Diminuição da secreção de potássio | Espironolactona, triantereno, amilorida heparina |
| | Redução da secreção de aldosterona | Captopril, enalapril, losartana |
| Hipocalemia | Aumento da secreção de potássio | Hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, furosemida, bumetanida, piretamida, prednisolona, prednisona |
| | Desconhecido | Salbutamol, itraconazol |
| Hiponatremia | Potencializa a ação do hormônio antidiurético nos rins | Carbamazepina |
| | Redução da secreção de aldosterona | Captopril, enalapril |
| | Diminuição da reabsorção de sódio | Hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, furosemida, bumetanida, piretamida, oxcarbamazepina |
| Proteinúria | Aumento da permeabilidade do tecido renal | Polimixinas |

Tabela 3 – Principais fármacos que causam interferência *in vitro* nos marcadores de avaliação dos rins.

| Resposta | Medicamentos |
|--|---|
| Falso aumento da creatinina sérica | Sulfametoxazol + trimetoprim, cefalosporinas, ácido ascórbico |
| Falso aumento do ácido úrico sérico | Paracetamol |
| Falso aumento do sódio na urina | Lítio |
| Falso negativo para bilirrubina na urina | Ácido Ascórbico |
| Falso negativo para glicose na urina | Levodopa |
| Falso positivo para cetonas na urina | Levodopa, captopril, ácido valproico |
| Falso positivo para glicose na urina | Ácido acetilsalicílico, cefalosporinas, benzilpenicilina, amoxicilina, nitrofurantoína, |
| Falso positivo para proteinúria | Ranitidina, penicilinas |

Anti-hipertensivos

O uso contínuo de diuréticos pode causar um aumento de cerca de 50% nos níveis séricos de ácido úrico, o que é resultante de uma redução do volume de líquido extracelular⁸. Os diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, a clortalidona e a indapamida, e os diuréticos de alça, como a furosemida, a bumetanida e a piretamida, são potencialmente nefrotóxicos e podem causar nefrite intersticial aguda⁴. Além disso, estes medicamentos promovem aumento da secreção renal de potássio, resultando em hipocalcemia, e ainda podem causar hiponatremia devido à diminuição da reabsorção de sódio⁸.

Por outro lado, os diuréticos poupadores de potássio, tais como espironolactona, triantereno e amilorida, podem causar como reação adversa hipercalemia⁹. Estes medicamentos também inibem competitivamente a secreção de creatinina devido a sua natureza catiônica, levando ao aumento dos níveis séricos da creatinina na ausência de alteração na função renal¹⁰.

O captopril é um anti-hipertensivo que inibe a enzima conversora de angiotensina (ECA). A diminuição de aldosterona em decorrência da utilização do fármaco leva ao aumento dos níveis séricos de potássio e redução dos níveis séricos de sódio. Esse medicamento também limita a pressão de filtração glomerular, resultando em aumento transitório dos níveis séricos de ureia e creatinina⁸. Outro efeito do fármaco é a interferência em testes de detecção de cetonas na urina através de mecanismo desconhecido, resultando em falso-positivo¹¹. O maleato de enalapril, outro fármaco da mesma classe, também causa aumento dos níveis séricos potássio e redução dos níveis séricos de sódio⁸.

O losartana, por sua vez, atua bloqueando os receptores AT1 de angiotensina II, o que resulta em aumento da concentração de potássio no organismo. Esta hipercalemia ocorre devido à redução de aldosterona, mecanismo semelhante ao dos inibidores da ECA. Este fármaco também pode causar um aumento transitório dos níveis séricos de ureia e creatinina⁸.

Antibacterianos

A combinação entre sulfametoxazol e trimetoprim proporciona aumento dos níveis de creatinina sérica na urina devido à interferência dos fármacos na reação colorimétrica de Jaffé¹². O trimetoprim, por apresentar natureza catiônica, possui a capacidade de competir com a creatinina, resultando em diminuição da sua secreção tubular e, conseqüentemente, em aumento dos níveis séricos, na ausência de comprometimento da função renal^{13,14}. Os cristais derivados do metabolismo da sulfadiazina, antimicrobiano da classe das sulfonamidas, assim como o sulfametoxazol, precipitam nos túbulos renais resultando em nefrite intersticial aguda¹⁵.

Os aminoglicosídeos constituem em uma classe de antibacterianos causadores de toxicidade tubular renal. Eles se acumulam no tecido renal devido à presença de receptores específicos no túbulo proximal, onde ocorre a endocitose dos aminoglicosídeos principalmente nas células mesangiais que estão presentes nos capilares fenestrados do glomérulo, prejudicando o mecanismo de filtração renal e, conseqüentemente, elevando os níveis séricos de creatinina. Além disso, os aminoglicosídeos podem causar lesão renal devido à inibição de transportadores de glicose dependentes de sódio. Os aminoglicosídeos se acumulam gradualmente nos lisossomos e estimulam alterações morfológicas. Além de reduzir a filtração glomerular, podem causar enzímúria, proteinúria, aminoacidúria, glicosúria e várias alterações eletrolíticas, como hipocalcemia, hipomagnesemia, podendo ocasionar síndrome de Fanconi ou síndrome Bartter-like¹⁶. A gentamicina é um aminoglicosídeo que tem a capacidade de romper os lisossomos nas células nefróticas liberando para o citoplasma enzimas hidrolases ácidas e citocromo C estimulando, assim, a cascata de sinalização de apoptose celular¹⁷.

As cefalosporinas, pertencentes ao grupo dos beta-lactâmicos, interferem no método de Jaffé na determinação de creatinina sérica, proporcionando resultados falsamente aumentados¹⁸. Além disso, esta classe de antimicrobianos pode interferir nos testes de glicosúria induzindo resultados falso-positivos¹⁹. Alguns exemplos são a cefalexina, o cefaclor e a cefuroxima, os quais alteram reações com o reagente de Benedict e solução de Fehling que detectam glicose na urina, fazendo com que o resultado seja positivo²⁰. Além disso, as cefalosporinas são potencialmente nefrotóxicas, podendo causar nefrite intersticial aguda⁴.

As penicilinas, também do grupo dos beta-lactâmicos, podem causar nefrite intersticial aguda e glomerulonefrite⁴. Além disso, podem interferir no teste da fita reagente de imersão resultando em falso-positivo para proteinúria, através de um mecanismo desconhecido²¹. Além disso, a benzilpenicilina induz falso-positivo para glicose o qual ocorre em métodos baseados na redução do cobre, como em reações que utilizam o reagente de Benedict e solução de Fehling¹¹. A excreção renal da amoxicilina também interfere em testes baseados na redução do cobre para a dosagem de glicose na urina, promovendo resultado falso-positivo¹¹.

O ciprofloxacino, fármaco pertencente a classe das quinolonas, confere diminuição do pH, aumento da proteinúria e da densidade urinária²². As quinolonas ainda desencadeiam um processo inflamatório no tecido renal que, conseqüentemente, pode resultar em nefrite intersticial aguda⁹.

O uso da rifampicina pode causar necrose tubular aguda, aumento dos níveis séricos de creatinina e ureia, e o desenvolvimento de nefrite intersticial aguda^{5,23}. O acúmulo de vancomicina em lisossomos nas células tubulares proximais, por sua vez, resulta em lesão renal devido a

inibição da enzima esfingomielinase provocando necrose celular e nefrite intersticial aguda²⁴.

A administração de polimixinas pode resultar em proteinúria, e o mecanismo do efeito é semelhante à sua ação na membrana bacteriana, onde o fármaco aumenta a permeabilidade do tecido renal promovendo o fluxo de íons, água e moléculas^{25,26}.

O uso de nitrofurantoína pode interferir em testes laboratoriais de glicose oxidase e por redução do cobre para determinação da glicosúria, resultando em falso-positivo²⁷.

Antivirais

O aciclovir, um antiviral inibidor da DNA-polimerase viral, é excretado via renal em sua forma original. Sendo assim, há precipitação de cristais do fármaco nos túbulos renais, obstruindo-os, podendo ocasionar, também, nefrite intersticial aguda^{9,28}.

Dentre os antivirais inibidores das proteases, o atazanavir apresenta efeito nefrotóxico cumulativo com mecanismo não conhecido²⁹. Já o indinavir apresenta nefrotoxicidade bem definida, ocorrendo precipitação de cristais de sulfato de indinavir nos túbulos renais e desenvolvimento de nefrite intersticial aguda²⁸. O cidofovir, assim como o aciclovir, é excretado via renal quase que totalmente em sua forma íntegra. Seu uso pode resultar em lesão tubular proximal, pois a fração do fármaco absorvida pelas células renais é convertida em cidofovir-fosfocolina prejudicando a síntese e degradação de fosfolípidios da membrana celular^{28,30,31}.

O uso de tenofovir, antiviral inibidor da transcriptase reversa, está relacionado ao aparecimento da síndrome de Fanconi. O fármaco é absorvido pelas células tubulares proximais através de um mecanismo de transporte de íons no sangue, contudo a porcentagem de tenofovir que é captada pelas células é maior do que a excretada, resultando no seu acúmulo intracelular. Este desequilíbrio ocorre devido à alteração da expressão de transportadores tubulares renais e do metabolismo mitocondrial^{29,32}.

Antifúngicos

A nefrotoxicidade da anfotericina B é decorrente do efeito vasoconstritor na arteríola aferente e estimulação do sistema de *feedback* túbulo-glomerular que, por consequência, diminui o fluxo sanguíneo nos rins, reduzindo a taxa de filtração glomerular e elevando os níveis séricos de creatinina e ureia. A falta de oxigênio nas células renais ativa a produção de mediadores da inflamação. O acúmulo desses mediadores reduz a atividade antioxidante celular favorecendo a oxidação do DNA, gerando, assim, uma lesão oxidativa no tecido renal, apoptose celular e toxicidade tubular renal³². Já o itraconazol possui a hipocalemia como um dos seus efeitos adversos mais comuns, porém o seu mecanismo é desconhecido³³.

Antiparkinsoniano

A levodopa pode favorecer resultado falso-positivo na técnica da fita reagente para detecção de cetonas na urina. Já no método da glicose oxidase para detecção de glicose na urina, o fármaco favorece resultado falso-negativo. O mecanismo de interferência para os dois testes é desconhecido³⁴.

Alcaloide

A atropina, por ser um antagonista muscarínico, é utilizada como antídoto no envenenamento por organofosforados e no tratamento da bradicardia. Seu uso pode resultar em aumento da densidade da urina, já que o fármaco pode promover a desidratação no paciente³⁵.

Estabilizador do humor

O carbonato de lítio é utilizado na terapia de episódios maníacos agudos, transtorno bipolar e adjunto a antidepressivos. O lítio é quase que totalmente excretado pelo sistema renal, promovendo aumento no pH e diminuição na densidade em amostras de urina³⁶. Este fármaco diminui a expressão de canais de água no ducto coletor, assim como reduz a atividade da arginina-vasopressina na concentração urinária. O acúmulo do fármaco no interior celular compromete a resposta das células renais à vasopressina e à aldosterona, resultando em disfunção tubular e, conseqüentemente, diabetes *insipidus* nefrogênico e acidose tubular renal. Outra manifestação é a nefropatia decorrente ao uso de lítio devido a sua ação moduladora na via do inositol monofosfato, diminuindo a concentração de inositol e comprometendo o metabolismo celular com o acúmulo do fármaco no néfron distal dos rins³⁷. O efeito nefrotóxico do lítio nos rins pode se manifestar na forma de nefrite intersticial crônica ou glomerulonefrite⁴. O lítio também é capaz de interferir nos resultados de analisadores de eletrólitos, proporcionando níveis falsamente elevados de sódio na urina³⁴.

Medicamentos hipouricemiantes

O alopurinol altera o mecanismo de síntese fisiológico do óxido nítrico decorrente da sua capacidade de induzir a produção de espécies reativas do oxigênio e, conseqüentemente, interferir na função renal. O óxido nítrico participa da homeostase dos rins através da regulação do fluxo sanguíneo renal e da excreção de sais e água, resultando em redução da taxa de filtração glomerular e no desenvolvimento de nefrite intersticial aguda³⁸.

A probenecida previne crises de gota atuando na eliminação renal do excesso de ácido úrico. Contudo, por ser um cátion, inibe de forma competitiva a secreção tubular da creatinina, resultando em níveis séricos elevados de

creatinina, apesar de não haver alteração na função renal³⁹.

Hipolipemiante

Os fibratos interferem em exames laboratoriais para a avaliação da função renal, já que reduzem a secreção tubular de creatinina, resultando no aumento da concentração sérica da creatinina independente da taxa de filtração glomerular¹⁰.

Anti-inflamatórios não esteroidais

O uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como os salicilatos, causa aumento da creatinina sérica durante os primeiros sete dias de terapia devido à redução de sua secreção. O efeito ocorre até o fármaco atingir concentração plasmática estável e, conseqüentemente, inibir a produção de prostaglandinas⁴⁰. Os AINEs são potencialmente nefrotóxicos, podendo causar alteração da hemodinâmica intraglomerular, glomerulonefrite e nefrite intersticial aguda e crônica⁴¹.

O uso do ácido acetilsalicílico pode interferir em fita reagente para glicose na urina e o resultado é falsamente aumentado. O paracetamol, por sua vez, interage com o teste químico do ácido fosfotúngstico para detecção sérica de ácido úrico, aumentando falsamente os valores da dosagem³⁴.

Glicocorticoides

Doses elevadas de glicocorticoides resultam no aumento da síntese e concentração plasmática de cistatina C, que é um marcador que pode ser utilizado na avaliação da taxa de filtração glomerular. Há relatos de que o efeito é observado com o uso de metilprednisolona e dexametasona, pois estes fármacos estimulam a transcrição do gene da cistatina C⁴². Além disso, fármacos como prednisolona e prednisona podem desencadear hipocalcemia, principalmente em pacientes que apresentam mutação nos genes responsáveis pela expressão de receptores de glicocorticoides^{43,44}.

Vitamina

O ácido ascórbico (vitamina C) interfere no método de Jaffé para a determinação de creatinina, proporcionando resultado falsamente aumentado, já que o ácido ascórbico reage com o picrato alcalino. Além disso, o ácido ascórbico pode causar resultado falso-negativo na dosagem de bilirrubina por interferir *in vitro* na reação de diazotização e também *in vivo* no metabolismo da bilirrubina, já que a suplementação com ácido ascórbico pode diminuir os níveis de RNA mensageiro da hemoxygenase-1, enzima limitante da biossíntese da bilirrubina³⁴.

Contraste radiológico

Os contrastes radiológicos podem alterar a hemodinâmica renal através de efeito vasodilatador intercalado com o vasoconstritor comprometendo o fluxo sanguíneo nos rins, resultando em necrose tubular aguda ou nefrite intersticial aguda. Na necrose tubular aguda há lesões celulares nos túbulos renais que bloqueiam o fluxo sanguíneo renal e prejudicam a oxigenação na medula renal. A nefrite intersticial aguda se apresenta mais amena⁴⁵.

Medicamentos que atuam no trato gastrointestinal

Por ser antagonista de receptor histamínico tipo 2, a cimetidina reduz a liberação de suco gástrico no estômago. Ela é excretada em grande parte em sua forma original pelos rins. Seu uso promove aumento na densidade e no pH da urina. Além disso, ela inibe competitivamente a secreção tubular da creatinina devido a sua natureza catiônica. A ranitidina, medicamento da mesma classe, promove resultado falso-positivo para proteinúria. Entretanto, o mecanismo é desconhecido. Contudo, sabe-se que o efeito é aparente ao utilizar o teste da fita reagente⁴⁶. A ranitidina ainda possui um efeito nefrotóxico, podendo causar nefrite intersticial aguda⁴.

O omeprazol, o pantoprazol e o lansoprazol são fármacos inibidores da bomba de prótons. Dentre os seus efeitos adversos relacionados à lesão renal, o que se sobressai é a nefrite intersticial aguda. Esta inflamação se associa ao acúmulo do fármaco nos túbulos intersticiais, o que acarreta em uma resposta imune⁴⁷.

Imunossupressores

A nefrotoxicidade da ciclosporina se manifesta por fibrose intersticial, degeneração da hialina das arteríolas aferentes e atrofia tubular, quadro clínico associado a isquemia renal. Os fatores que provocam a lesão renal são a vasoconstrição glomerular, diminuindo o fluxo sanguíneo e a taxa de filtração glomerular, e estimulação de moléculas pró-fibrogênicas no tecido renal. O uso contínuo da ciclosporina origina um distúrbio endotelial permanente com proliferação celular e ativação de processo inflamatório nos rins, resultando em disfunção da produção e degeneração dos componentes da matriz extracelular e, conseqüentemente, alteração da estrutura renal original⁴⁸. A ciclosporina pode provocar alteração da hemodinâmica intraglomerular, o desenvolvimento de nefrite intersticial crônica e de microangiopatia trombótica nos rins⁴.

O tacrolimus, assim como a ciclosporina, reduz a taxa de filtração glomerular por modificar a hemodinâmica intraglomerular. O fármaco estimula a vacuolização tubular, fibrose intersticial e degeneração da hialina das arteríolas renais⁴⁹.

Antineoplásicos

A ciclofosfamida é um agente alquilante que produz metabólitos tóxicos durante o seu processo de metabolização nos rins, lesionando o epitélio vesical e as células do túbulo proximal, além de reduzir a taxa de filtração glomerular⁵⁰. O uso do carmustite e do semustite, outros agentes alquilantes, pode levar ao desenvolvimento de nefrite intersticial crônica⁴.

A cisplatina, antineoplásico derivado da platina, está associada ao desenvolvimento de nefrite intersticial aguda e toxicidade tubular renal⁴. Este fármaco pode estimular o processo apoptótico e necrótico das células renais devido a capacidade de comprometer o DNA nuclear e mitocondrial, originando espécies reativas do oxigênio e ativando as vias de morte celular. A lesão renal que o fármaco induz estimula a síntese de citocinas responsáveis pela ativação de moléculas de adesão e atração de células imunológicas, resultando no desenvolvimento do processo inflamatório. Estas lesões renais também estão associadas ao comprometimento dos mecanismos antioxidantes pela formação de radicais livres induzida pela cisplatina⁵¹.

Os inibidores de proteassoma (bortezomibe), assim como os agentes antimicrotúbulos (vincristina), podem causar microangiopatia trombótica decorrente de um processo autoimune ou acúmulo do fármaco no tecido renal⁵⁰. A lenalidomida, agente imunomodulador, relaciona-se com a ocorrência de síndrome de Fanconi, enquanto que o interferon alfa pode causar glomerulonefrite^{4,50}.

O uso de metotrexato, que é um antineoplásico antimetabólico, favorece o surgimento da insuficiência renal aguda através da formação de cristais que se depositam no túbulo contorcido distal dos rins. O fármaco também estimula a síntese de radicais livres causando necrose tubular⁵⁰.

Antiagregantes plaquetários e anticoagulantes

O uso do clopidogrel, um antiagregante plaquetário, está associado com a microangiopatia trombótica, assim como a ticlopidina, sendo que a trombocitopenia causada pela ticlopidina é mais severa do que a causada pelo clopidogrel. Há casos em que a lesão renal aguda decorrente ao uso de clopidogrel é associada com a redução da atividade da ADAMTS13 que é uma enzima envolvida no processo de coagulação sanguíneo, sugerindo, assim, um mecanismo para a nefrotoxicidade do fármaco. Contudo, há casos em que não há alteração da enzima. Portanto, o

mecanismo não é completamente elucidado para nenhum dos dois fármacos⁵². Já a heparina compromete a secreção tubular renal de potássio, causando hipercalemia⁵³.

Antiepilépticos

O topiramato e a zonisamida inibem a reabsorção renal de bicarbonato e de cálcio, promovendo acidose metabólica e aumento do pH da urina. O comprometimento metabólico decorrente do uso destes fármacos induz a nefrolitíase associada à redução da taxa de citrato urinário e acidose tubular renal pela incapacidade dos rins de acidificar a urina⁵⁴.

A carbamazepina estimula a ação do hormônio antidiurético nos rins favorecendo o quadro de hiponatremia⁵⁵. O uso da oxcarbazepina, por sua vez, pode resultar em hiponatremia, devido à ação direta do fármaco nos túbulos renais, promovendo redução da reabsorção de sódio⁵⁶.

No caso do ácido valproico, há interferência no método da fita reagente para detecção de cetonúria. O efeito é devido a excreção renal do fármaco na forma de ceto-metabólito, resultando em falso-positivo para cetona na urina⁵⁷.

Broncodilatador

Um dos efeitos adversos do salbutamol, agonista dos receptores adrenérgicos beta 2, é a hipocalemia. Este fármaco ativa a bomba sódio-potássio ATPase nas membranas celulares, resultando em translocação intracelular do potássio⁵⁸.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É fundamental o conhecimento dos fármacos que interferem nos exames de avaliação dos rins pelos profissionais da área da saúde para que estes possam interpretar corretamente os exames laboratoriais, resultando em diagnóstico e terapia adequada. Diversos fármacos são potencialmente nefrotóxicos, sendo importante o monitoramento da função renal dos pacientes que os utilizam. Além disso, o uso de alguns destes fármacos não é recomendado por pacientes que possuem doença renal crônica ou deve ser feito o ajuste adequado da dose caso seja imprescindível o uso desses medicamentos por estes pacientes.

Participação dos autores: *Palloma Aline de Melo*: Contextualização, Desenvolvimento, Revisão, Formatação; *Bruna Gabriela Rocha*: Revisão; *William Neves Oliveira*: Revisão; *Thays Santos Mendonça*: Revisão; *Caroline Pereira Domingueti*: Contextualização, Desenvolvimento, Revisão, Orientação.

REFERÊNCIAS

- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Fundamentos de Química Clínica. 6a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1). Available from: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf.
- Porto JR, Gomes KB, Fernandes AP, Domingueti, CP. Avaliação da função renal na doença renal crônica. *Rev Bras Anal Clin.* 2015;49(1):26-35. doi: <https://doi.org/10.21877/2448-3877.201500320>.
- Cynthia NA. Drug-Induced Nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008;78(6):743-50. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2008/0915/p743.html>.
- Nunes TF, Brunetta DM, Leal, CM, Pisi PCB, Roriz-Filho, JS. Insuficiência renal aguda. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2010;43(3):272-82. doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v43i3p272-282>.
- Romão-Junior JE. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. *J Bras Nefrol.* 2004;26(3 suppl. 1):1-3. Disponível em: <https://www.bjnephrology.org/en/article/doenca-renal-cronica-definicao-epidemiologia-e-classificacao/>
- Bezerra LA, Malta DJN. Interferências medicamentosas em exames laboratoriais. *Cad Grad Ciên Biol Saúde (Recife).* 2016; 2(3):41-8. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/facipesaude/article/view/3111/2079>.
- Souza, AS, Santiago, EC, Almeida LC. Interferências nos exames laboratoriais causados pelos anti-hipertensivos usados no Brasil. *Rev Eletrôn Atualiza Saúde (Salvador).* 2016;3(3):101-13. Disponível em: <http://atualizarevista.com.br/wp-content/uploads/2016/01/Interfer%C3%AAs-nos-exames-laboratoriais-causados-pelos-anti-hipertensivos-usados-no-Brasil-v-3-n-3.pdf>.
- Moreira GC. Cipullo, José Paulo. Martin JF V. Existem diferenças entre os diversos diuréticos? *Rev Bras Hipertens.* 2013;20(2):55–62.
- Kirsztajn GM, Bastos MG, Andriolo A. Dia mundial do rim 2011 proteinúria e creatinina sérica: testes essenciais para diagnóstico de doença renal crônica. *Bras Patol Med Lab.* 2011;47(2):100-03. doi: <https://doi.org/10.1590/S1676-24442011000200002>.
- Ferreira BC, Santos KL, Rudolph SC, Alcanfor JD, Cunha LC. Estudo dos medicamentos utilizados pelos pacientes atendidos em laboratório de análises clínicas e suas interferências em testes laboratoriais: uma revisão da literatura. *Rev Eletrônica Farm.* 2009;6(1):41. doi: <https://doi.org/10.5216/ref.v6i1.5859>.
- Hartshorn EA, Ducharme MP, Smythe M, Strohs G. Drug-induced alterations in serum creatinine concentrations. *Ann Pharmacother.* 1993;27(5):622-33. doi: <https://doi.org/10.1177/106002809302700518>.
- Kastrup J, Petersen P, Bartram R, Hansen JM. The effect of trimethoprim on serum creatinine. *Br J Urol.* 1985;57(3):265-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1985.tb06340.x>.
- Berg KJ, Gjellestad A, Nordby G, Rootwelt K, Djøseland O, Fauchald P, Mehl A, Narverud J, Talseth T. Renal effects of trimethoprim in ciclosporin- and azathioprine-treated kidney-allografted patients. *Nephron.* 1989;53(3):218-22. doi: <https://doi.org/10.1159/000185747>.
- Weber R, Matiotti SB, Gomes AS, Thomé FS, Barros E. Insuficiência renal aguda por sulfadiazina: relato de caso. *Rev HCPA.* 1999;19(1):117-22. <http://hdl.handle.net/10183/164714>.
- Oliveira JFP, Cipullo JP, Burdmann EA. Nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2006;21(4):444-52. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382006000400015>.
- Servais H, Van Der Smissen P, Thirion G, Van der Essen G, Van Bambeke F, Tulkens PM, Mingeot-Leclercq MP. Gentamicin-induced apoptosis in LLC-PK1 cells: involvement of lysosomes and mitochondria. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;206(3):321-33. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2004.11.024>.
- Prates AB, Amaral FB, Vacaro MZ, Gross JL, Camargo JL, Silveiro SP. Avaliação da filtração glomerular através da medida da cistatina C sérica. *J Bras Nefrol.* 2007;29(1):50. <http://hdl.handle.net/10183/189589>.
- Rocha JL, Baggio HGG, Cunha CA, et al. Aspectos relevantes da interface entre diabetes mellitus e infecção. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2002;46(3):228. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000300004>.
- Perea JRA, Pérez JH, Boy RC. Farmacología clínica de las cefalosporinas. *Rev Med Univ Navarra.* 1983;27(2):39-44.
- Morales JV, Garcez J, Weber R, Klamt CL, Barros E. Proteinúria: avaliação clínica e laboratorial. *Rev HCPA.* 2000;20(3):264-74. <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/99823/55916>.
- Colombeli ASS. Avaliação do potencial de interferência analítica de fármacos na análise química do exame de urina [dissertação]. Florianópolis: Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina; 2006. Disponível em: <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/88952>.
- Opromolla DVA. As reações adversas à rifampicina com especial referência à insuficiência renal aguda. *Hansen Int.* 1992;17(1/2):1-4. Disponível em: <http://hi.iisl.br/imageBank/374-1244-1-PB.pdf>.
- Bugano DDG, Cavalganti AB, Gonçalves AR, Almeida CS, Silva E. Meta-análise Cochrane: teicoplanina versus vancomicina para infecções suspeitas ou confirmadas. *Einstein.* 2011;9(3Pt1):265-82. doi: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082011ao2020>.
- Mendes CAC, Burdmann EA. Polimixinas – Revisão com ênfase na sua nefrotoxicidade. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(6):752-9. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000600023>.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care.* 2006;10(1):R27. doi: <https://doi.org/10.1186/cc3995>.

27. Rotblatt MD, Koda-Kimble MA. Review of drug interference with urine glucose tests. *Diabetes Care*. 1987;10(1):103-10. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.10.1.103>.
28. Neto R, Oliveira G, Pestana M. Nefrotoxicidade dos antiviricos. *Acta Med Port*. 2007;20:59-63. <https://docplayer.com.br/7451083-Nefrotoxicidade-dos-antiviricos.html>.
29. Lopez ED, Córdova-Cazarez, Valdez-Ortiz R, Cardona-Landeros, CM, Gutierrez-Rico MF. Fatores epidemiológicos, clínicos e laboratoriais associados à doença renal crônica em pacientes mexicanos infectados pelo HIV. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):48-54. doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0024>.
30. Cundy KC, Petty BG, Flaherty J, Fisher PE, Polis MA, Wachsman M, Lietman PS, Lalezari JP, Hitchcock MJ, Jaffe HS. Clinical pharmacokinetics of cidofovir in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(6):1247-52. doi: <https://doi.org/10.1128/aa.39.6.1247>.
31. Saetone L. A. Antivirales en dermatologia. *Dermatologia Peru*. 2003;13(1):42-56. Disponível em: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/dermatologia/v13_n1/anti_derma.htm.
32. Planello JF, Marcelino DC, Cypriani R, Souto BGA. Síndrome de Falconi induzida pelo uso de tenofovir em pessoa co-infectada HIV-hepatite B multirresistente. *ABCS Health Sci*. 2016;41(1):55-60. doi: <http://dx.doi.org/10.7322/abcshs.v41i1.847>.
33. Denolle T, Azizi M, Massart C, Zennaro MC. HTA sous itraconazole: une nouvelle cause d'HTA iatrogène. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2014;63(3):213-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2014.05.007>.
34. Martinello F, Silva EL. Interferência do ácido ascórbico nas determinações de parâmetros bioquímicos séricos: estudos in vivo e in vitro. *J Bras Patol Med Lab*. 2003;39(4):323-34. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-24442003000400010>.
35. Ladou J, Harrison R. *Medicina ocupacional e ambiental*. 5a ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.
36. Tung TC, Minatogawa-Chang TM, Taveira A. Novas perspectivas no uso do lítio. *RBM Rev Bras Med*. 2014;71(neuro 3). doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v8i3.832>.
37. Oliveira JL, Júnior GBS, Abreu KLS, Rocha NA, Franco LFLG, Araújo SMHA, Daher EF. Nefrotoxicidade por lítio. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(5):600-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000500025>.
38. Andrade SC, Dezoti C, Shibuya CA, Watanabe M, Vattimo MF. Insuficiência renal aguda isquêmica: efeitos comparativos do alopurinol e n-acetilcisteína como antioxidantes. *J Bras Nefrol*. 2004;26(1):69-75. https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n2a01.pdf
39. Riella MC, Pachaly MA, Zunino S. Avaliação clínica e laboratorial da função renal. In: Riella MC. *Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos*. 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2003. p.267-93.
40. Monteiro EC, Trindade JMF, Duarte ALBP, Chahade WH. Os anti-inflamatórios não esteroidais. *Temas Reumatol Clín*. 2008;9(2):53-63
41. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Junior GBS. Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por anti-inflamatórios não esteroidais. *J Bras Nefrol*. 2018;41(1):124-30. doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0107>.
42. Risch L. Glucocorticoids and increased serum cystatin C concentrations. *Clin Chimica Acta*. 2002;320:133-134. doi: [https://doi.org/10.1016/s0009-8981\(02\)00044-x](https://doi.org/10.1016/s0009-8981(02)00044-x).
43. Errante PR, Menezes-Rodrigues FS, Tavares JGP, et al. Mecanismos de ação e resistência ao uso de glicocorticoides. *Rev Pesq Inov Farm*. 2014;6(2):1-11. <https://revista.pgsskroton.com/index.php/RPInf/article/view/20>.
44. Torres RC, Insuela DBR, Carvalho VF. Mecanismos celulares e moleculares da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides. *Corpus et Scientia*. 2012;8(2):47. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciict/18370/2/vinicius3_carvalho_et_al_IOC_2012.pdf.
45. Aoki BB, Fram D, Taminato M, Batista RES, Belasco A, Barbosa DA. Lesão renal aguda após exame contrastado em idosos. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2014;22(4):637-44. doi: <https://doi.org/10.1590/0104-1169.3440.2462>.
46. Huidobro JP, Tagle R, Guzmán AM. Creatinina y su uso para la estimación de la velocidad de filtración glomerular. *Rev Med Chile*. 2018;146(3):344-50. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000300344>.
47. Morchel CF, Mafra D, Eduardo JCC. Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal. *J Bras Nefrol*. 2018;40(3):301-6. doi: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0021>.
48. Yoon HE, Yang CW. Established and newly proposed mechanisms of chronic cyclosporine nephropathy. *Korean J Intern Med*. 2009;24:81-92. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim>.
49. Garcia SC, Lopes LS, Schott KL, Beck ST, Pomplum VJ. Ciclosporina A e tacrolimus: uma revisão. *J Bras Patol Med Lab*. 2004;40(6):393-401. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442004000600007>.
50. Mattiello IC, Trapp A, Kroth LV. Nefrotoxicidade relacionada à quimioterapia citotóxica convencional. *Acta Med (Porto Alegre)*. 2008;39(2):214-24. Disponível em: <https://ebooks.pucrs.br/edipucrs/acessolivre/periodicos/acta-medica/assets/edicoes/2018-2/arquivos/pdf/20.pdf>
51. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)*. 2010;2(11):2490-518. doi: <https://doi.org/10.3390/toxins2112490>.
52. Tonaco LC, Rios DRA, Vieira LM, Carvalho MG, Dusse LMS. Púrpura trombocitopênica trombótica: o papel do fator von Willebrand e da ADAMTS13. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(2):155-61. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010005000043>.
53. Rocha PN. Hipercalemia. *J Bras Nefrol*. 2009;31(1):5. <https://www.bjnephrology.org/article/hipercalemia/>
54. Porto LA, Siqueira JS, Seixas LN, Almeida JRGS e Quintans-Júnior LJ. O papel dos canais iônicos nas epilepsias e considerações sobre as drogas antiepilépticas – uma breve revisão. *J Epilepsy Clinical Neurophysiol*. 2007;13(4):169-75. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1676-26492007000400005>.

55. Schachter SC. Antiseizure drugs: mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. Up To Date; 2019. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/antiseizure-drugs-mechanism-of-action-pharmacology-and-adverse-effects>
56. Holanda MMA, Quirini SCM, Silva JAG. Coma hiponatrêmico induzido pela oxcarbazepina. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3-B):870-71. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2003000500032>.
57. Chacón LMM. Epilepsias farmacorresistentes. Su tratamiento in Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017.
58. Santana JC, Barreto SSM, Piva JP, Garcia PC. Estudo controlado do uso endovenoso de sulfato de magnésio ou de salbutamol no tratamento precoce da crise de asma aguda grave em crianças. *J Pediatr*. 2001;77(4):279-87. doi: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572001000400009>.

Recebido: 13.01.2021

Aceito: 06.04.2021