

NEFROTOXICIDADE RELACIONADA À QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA CONVENCIONAL

CHEMOTHERAPY NEPHROTOXICITY OF CONVENTIONAL CITOTOXIC AGENTS

Isadora Chiaradia Mattiello¹, Artur Trapp¹, Leonardo Viliano Kroth^{2,3}

¹ Acadêmico de Medicina da Associação Turma Médica 2018 da Escola de Medicina da PUCRS ² Médico Nefrologista do Serviço de Nefrologia do Hospital São Lucas da PUCRS ³ Professor da Escola de Medicina da PUCRS

RESUMO

Introdução: Nefrotoxicidade é uma das complicações mais comuns da quimioterapia. Pode lesar qualquer segmento do néfron, se apresentar aguda ou cronicamente, variando de um quadro clínico assintomático até insuficiência renal terminal. Tem grande importância clínica por interferir na eficácia do tratamento e por ter impacto na qualidade de vida do paciente, sendo comum o comprometimento irreversível da função orgânica.

Métodos: Revisão bibliográfica durante os meses de março a maio de 2018 nas bases de dados Medline e Lilacs dos últimos 12 anos.

Resultados: Dentre os quimioterápicos convencionais, a Cisplatina é mais frequentemente associada ao dano renal, podendo levar à lesão renal aguda (LRA) por necrose tubular aguda (NTA). Metotrexate, além de NTA, pode causar LRA por nefropatia por cristais. Ciclofosfamida e Ifosfamida causam cistite hemorrágica, hiponatremia e dano tubular,

assim como os alcaloides de vinca, frequentemente associados à hiponatremia. Gemcitabina, Mitomicina C, Bortezomib e Carflizomib causam microangiopatia trombótica, enquanto Nitrosureias e Talidomida podem causar nefrite intersticial crônica difusa.

Conclusão: É imprescindível na prática clínica a identificação dos fatores de risco da nefrotoxicidade e seu manejo, além da constante avaliação da função renal do paciente durante e após a quimioterapia, permitindo a identificação precoce do dano renal e seu tratamento.

Palavras-chave: nefrotoxicidade, quimioterapia, lesão renal aguda.

ABSTRACT

Introduction: Nephrotoxicity is one of the most common complications of cytotoxic chemotherapy. It may affect any segment of the nephron, whether acute or chronically, ranging from an asymptomatic clinical condition to terminal renal failure. It has great clinical importance for limiting the efficacy of the treatment and for having direct impact on the patient's quality of life.

Methods: Bibliographic review during the months of March to May 2018 in the Medline and Lilacs databases of the last 12 years.

Results: Among the conventional chemotherapeutic agents, Cisplatin is most frequently associated with renal damage, leading to acute renal failure (AKI) due to acute tubular necrosis (ATN). Methotrexate, in addition to ATN, can cause AKI due to crystal nephropathy. Cyclophosphamide and Ifosfamide cause hemorrhagic cystitis, hyponatremia and tubular damage. Vinca alkaloids are, as well, often associated with hyponatremia. Gemcitabine, Mitomycin C, Bortezomib and Carflizomib cause thrombotic microangiopathy, while Nitrosureas and Thalidomide may cause chronic interstitial nephritis.

Conclusion: It is essential to identify the risk factors of nephrotoxicity. Constant monitoring of the patient's renal function during and

after chemotherapy, allowing the early identification of kidney damage and its treatment.

Keywords: nephrotoxicity, chemotherapy, acute kidney injury.

INTRODUÇÃO

A toxicidade renal, complicação frequente do uso de agentes quimioterápicos, tem se mostrado cada vez mais importante na prática médica, considerando o constante surgimento de novas opções terapêuticas e consequente aumento na sobrevivência de pacientes oncológicos. A nefrotoxicidade tem impacto negativo na qualidade de vida do paciente, já que pode se apresentar de maneira aguda ou crônica, variando desde um quadro clínico assintomático até insuficiência renal terminal. Tem grande importância clínica por interferir na eficácia do tratamento(1), além do impacto na qualidade de vida do paciente, que pode apresentar diversas formas de dano renal, sendo comum o comprometimento irreversível da função orgânica(2). Esta revisão tem como objetivo apresentar os agentes quimioterápicos mais associados à lesão renal, a profilaxia e o manejo, quando possíveis, desta complicação.

MÉTODOS

O presente estudo é uma revisão de literatura, realizada pela consulta de artigos científicos publicados entre 2006 e 2018. Foram consultados os bancos de dados Medline e Lilacs entre março e maio de 2018, utilizando-se os termos nephrotoxicity, chemotherapy, acute kidney injury, e renal toxicity. Foram incluídos estudos que apresentavam aplicabilidade clínica.

RESULTADOS

A lesão renal associada ao tratamento quimioterápico depende de diversos fatores, relacionados tanto a condição clínica do paciente, suas patologias de base e tratamentos concomitantes, quanto à droga escolhi-

da - a farmacocinética do quimioterápico, a via e a dose de administração, além da duração do tratamento(1-3).

TABELA 1. Fatores de risco de nefrotoxicidade e medidas de prevenção de dano renal.

Tabela 1 - Fatores de risco de nefrotoxicidade e medidas de prevenção de dano renal		
Fatores de risco de nefrotoxicidade	Medidas de prevenção de dano	
Fatores intrínsecos do paciente	Idade	
	Sexo	
	Fatores genéticos (mutação de PKC, ...)	Avaliar relação risco/benefício do tratamento
	Doenças concomitantes (diabetes mellitus, hipertensão, ...)	
	Uso de analgésicos	
	Doença cardíaca	
	Hepatomegalia	Avaliar o comprometimento renal, especialmente em caso de insuficiência renal
	Doença renal crônica	
	Doença pulmonar	
	Doença	Correção volumétrica com reposição de albumina
Fatores relacionados ao medicamento	Medicamentos	
	Uso de outros medicamentos	
	Uso de outros medicamentos (antibióticos, antifúngicos, quimioterápicos, ...)	
	Uso de outros medicamentos (anticoagulantes, antiagregantes, ...)	
	Uso de outros medicamentos	Uso de outros medicamentos com reposição de albumina, se necessário, e correção de possíveis alterações de eletrólitos
	Uso de outros medicamentos	
	Uso de outros medicamentos (diuréticos, ...)	
	Uso de outros medicamentos (anticoagulantes, antiagregantes, ...)	
	Uso de outros medicamentos (anticoagulantes, antiagregantes, ...)	
	Uso de outros medicamentos (anticoagulantes, antiagregantes, ...)	Suspensão medicamentosa, se possível
Fatores externos	Uso de outros medicamentos (anticoagulantes, antiagregantes, ...)	
	Uso de outros medicamentos (anticoagulantes, antiagregantes, ...)	
	Uso de outros medicamentos (anticoagulantes, antiagregantes, ...)	Monitorar função renal e ajustar dose
Fatores relacionados ao medicamento	Uso de outros medicamentos (anticoagulantes, antiagregantes, ...)	
	Uso de outros medicamentos (anticoagulantes, antiagregantes, ...)	
	Uso de outros medicamentos (anticoagulantes, antiagregantes, ...)	Avaliar relação risco/benefício do tratamento

Diversos quimioterápicos convencionais, terapias alvo e novas imunoterapias podem causar dano renal(4). Os medicamentos podem afetar o rim de diversas maneiras, lesando a microvasculatura renal, segmentos tubulares, glomérulo e interstício, ou causar combinações destes tipos de lesão(4), levando a diferentes síndromes renais.

Agentes alquilantes

Ciclofosfamida e ifosfamida, durante a sua metabolização renal, liberam toxinas que lesam diretamente o epitélio vesical e células do túbulo proximal(5). Cistite hemorrágica é a manifestação mais comum, seguida de hiponatremia pela Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH). Síndrome de Fanconi, glicosúria, aminoacidúria, uricosúria, diminuição da excreção de β_2 -microglobulina, acidose tubular renal, hipocalcemia e diabetes insipidus são outras formas de nefrotoxicidade mais associadas à ifosfamida, que causa dano ao túbulo renal, podendo levar inclusive à redução da taxa de filtração glomerular (TGF)(1,6). Não há relação clara entre o dano renal e a exposição cumulativa à droga(6), e a terapia combinada com derivados da platina aumenta o risco de lesão renal(6,7). Hiperhidratação salina e Mesna ou N-acetilcisteína têm eficácia comprovada para profilaxia da cistite hemorrágica, e ainda que sejam usados na prática clínica, não tem efeito comprovado na prevenção do dano tubular(5). A hiponatremia por SIADH tende a ser transitória, e pode ser agravada pela hiperhidratação salina e pelas náuseas decorrentes da administração do quimioterápico. Tipicamente a hiponatremia se resolve após a interrupção da droga(1). Não há tratamento com eficácia comprovada, exceto a interrupção da medicação e medidas de suporte(4,7).

A nefrotoxicidade das nitrosureias se dá por lesão de glomérulos e túbulos por nefrite intersticial crônica, relacionada ao dano cumulativo. É lenta e progressiva, podendo manifestar-se anos após a interrupção da medicação(2), inicialmente apresentando-se como aumento da creatinina sérica

ou por proteinúria(5). A estreptozocina tem o maior potencial nefrotóxico – afetando até 75% dos pacientes(2). O dano renal é relacionado ao uso contínuo da medicação(5), tende a progredir mesmo após a interrupção do tratamento, e geralmente é irreversível(5). Não são comprovadas medidas profiláticas ou tratamentos efetivos contra toxicidade renal por nitrosureias.

Antimicrobianos

Dentre os antimicrobianos, a mitomicina C é a medicação mais relacionada à nefrotoxicidade. Causa lesão endotelial direta e irreversível por microangiopatia trombótica relacionada à alta dose por mais de 6 meses de tratamento, por efeito cumulativo(1,2), levando à injúria renal lentamente progressiva, com aumento do nível sérico de creatinina, uremia, hematúria e proteinúria associados(1). A mitomicina C pode levar à síndrome hemolítico-urêmica (SHU), com manifestações sistêmicas da microangiopatia trombótica como hipertensão, anemia hemolítica microangiopática, rash cutâneo, alterações neurológicas e edema pulmonar não cardiogênico(2). Nestes casos, o quadro constiu-se de insuficiência renal aguda, frequentemente com necessidade de terapia dialítica(5). O tratamento de escolha é baseado em corticoides, mas tem sido descrito uso de plasmaferese, Rituximab(8) e, mais recentemente, Eculizumab(9).

Antimetabólitos

Metotrexato (MTX) em altas doses (mais de 500mg/m²(1)-1000mg/m²(2)) e seus metabólitos podem causar insuficiência renal aguda por nefropatia por cristais, que se depositam majoritariamente no túbulo contorcido distal, além de injúria direta por necrose tubular devida à formação de radicais livres. Pode ocorrer uma diminuição transitória da TFG por diminuição da pressão e da perfusão glomerulares, causada pela constrição da arteríola aferente glomerular e contração das células mesangiais. A lesão renal aguda(LRA) por MTX usualmente é não oligúrica e reversível, inicialmente

percebida pelo aumento isolado de creatinina sérica, atingindo o seu valor máximo ainda na primeira semana após a administração da droga, sem associação com proteinúria. Na exposição crônica pode se desenvolver LRA oligúrica(1,2,6), em alguns casos com toxicidade sistêmica, como citopenias, mucosites, neurotoxicidade e comprometimento da função hepática(2,6). MTX pode causar, também, um quadro de SIADH(1). A profilaxia da lesão é feita com hidratação vigorosa com o intuito de manter um fluxo urinário adequado, associada à alcalinização da urina com bicarbonato de sódio EV, já que a solubilidade urinária do MTX é pH-dependente(1,2,5,6). Estudos recentes sugerem que a interação do MTX com outras drogas, como penicilinas, salicilatos, AINES, entre outros, diminui o clearance do quimioterápico, favorecendo a lesão renal(2,6). Pacientes com comprometimento renal prévio também têm a excreção de MTX alterada – favorecendo a nefrotoxicidade, sendo necessário o ajuste da dose a ser administrada(7). Nos casos de dano renal comprovado ou tratamento com altas doses de MTX, ácido folínico ou Glucarbidase devem ser administrados na prevenção de complicações extra-renais. Hemodiálise e hemoperfusão, ainda que diminuam o nível sérico da droga, tem efeito rebote e podem levar ao aumento do nível sérico de MTX(2,5,6).

Já o pemetrexede, derivado do MTX, pode causar diminuição do clearance de creatinina, LRA, necrose tubular aguda (NTA), acidose renal e diabetes insipidus. Os casos da LRA com proteinúria leve tendem a ser reversíveis após interrupção da medicação(1), enquanto casos mais graves podem evoluir para doença renal crônica por fibrose intersticial(1,3). A função renal tende a se estabilizar após a interrupção da medicação, mas é frequente um comprometimento permanente da TFG(6). Não há tratamento eficaz para o dano renal por pemetrexede. O uso de timidina foi sugerido, mas não tem eficácia comprovada contra o dano renal(10).

A gemcitabina pode causar microangiopatia trombótica tanto por mecanismo imune quanto por toxicidade direta da droga. Tem a mesma

fisiopatologia da lesão por Mitomicina C, podendo levar a LRA com anemia hemolítica, hematúria, proteinúria, por vezes apresentando um quadro de SHU e hipertensão arterial(1,6). Alguns estudos sugerem que a lesão renal é dose-dependente, com efeito cumulativo(1,5,7). O tratamento deve ser interrompido nos casos de lesão renal(1,5), e plasmafereze pode ser utilizada no manejo destes pacientes. O tratamento com Eculizumab não tem eficácia comprovadamente superior ao tratamento de suporte(6) e tanto as alterações hematológicas quanto a função renal podem melhorar espontaneamente com a interrupção do quimioterápico(7).

Derivados de platina

Nefrotoxicidade da cisplatina é o maior efeito colateral da droga, limitando seu uso. O dano renal acontece por efeito cumulativo da droga(5) pelo estresse oxidativo, lesionando principalmente os túbulos proximal e distal. Nos casos de LRA usualmente há NTA(6). Cerca de 3 horas após a administração da droga ocorre diminuição da TFG por diminuição do fluxo renal. Inicialmente a lesão renal por cisplatina se manifesta pela azotemia progressiva, eventualmente acompanhada de proteinúria. Poliúria pela diminuição da reabsorção de sódio e água, hipomagnesemia, Síndrome de Fanconi e diabetes insipidus podem se manifestar, secundários ao dano tubular(2,6). Casos raros de microangiopatia trombótica e SIADH, este último associado à hidratação vigorosa, foram relatados com o uso de cisplatina(6). Hidratação vigorosa, com manitol e diuréticos de alça, pode ser usada na profilaxia do dano renal, mas sua eficácia não foi comprovada(6). Deve ser realizada a reposição de magnésio EV com a administração da droga, já que a hipomagnesemia piora o efeito nefrotóxico do quimioterápico(1,7). O uso de tiosulfato de sódio e de amifostina é indicado como protetor do dano cumulativo da cisplatina(2).

Carboplatina, outro quimioterápico desta classe, tem menos efeito nefrotóxico, mas pode causar dano tubular em altas doses(5).

Agentes imunomoduladores

Talidomida e seus análogos não costumam causar dano renal. No entanto, há relatos de casos de insuficiência renal secundária à nefrite intersticial após o uso de Lenalidomida(1). Síndrome de Fanconi e Síndrome de DRESS foram associados ao uso deste quimioterápico, e pacientes com doença renal crônica ou amiloidose tem risco aumentado de lesão renal pelo fármaco. Há relato de um caso de LRA em um paciente tratado com pomalidomida e fluoroquinolona(1,11).

Agentes antimicrotúbulos

O metabolismo destas drogas é, majoritariamente, via hepática. Entre os quimioterápicos desta classe, os alcaloides da vinca são os com maior relação com nefrotoxicidade. Podem causar SIADH, normalmente de maneira tardia, e sem outros sintomas associados(1,5). Há relato de associação de Vincristina com microangiopatia trombótica(1).

Inibidores de proteassoma

O dano renal causado pelos quimioterápicos dessa classe se dá por microangiopatia trombótica(1), por mecanismo autoimune ou por efeito cumulativo da medicação. Não há consenso sobre o tratamento mais adequado, sendo a associação entre plasmaferese e Eculizumab o com melhor resposta clínica, nem sempre com melhora da função renal. Carflizomib pode levar a LRA por mecanismos diversos, como insulto pré-renal, microangiopatia trombótica e Síndrome de lise tumoral. Nos casos de toxicidade pré-renal, a LRA pode ser transitória, com recuperação da TFG, sendo que o uso de N-acetilcisteína pode ser eficaz. Há relato de um caso isolado de nefrite intersticial aguda secundária ao uso de Bortezomib(11).

CONCLUSÃO

O efeito nefrotóxico do tratamento quimioterápico segue sendo uma das maiores complicações do manejo do paciente oncológico. Com o crescente surgimento de opções terapêuticas e aumento da sobrevida dos pacientes, a nefrotoxicidade tem cada vez mais importância na prática médica. Ainda que o mecanismo de dano renal seja conhecido, na maior parte dos casos apenas medidas de suporte e sintomáticos podem ser oferecidos no manejo desta complicação. Assim, a correta avaliação dos fatores de risco da nefrotoxicidade, a correção destes fatores, o suporte adequado ao paciente e monitorização constante da função renal do paciente após o início do quimioterápico são, ainda, a melhor conduta nestes casos.

REFERÊNCIAS

1. Małyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Małyszko J. Nephrotoxicity of anti-cancer treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(6):924–36.
2. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: Clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol* [Internet]. 2010;30(6):570–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.09.005>
3. Izzedine H, Perazella MA. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Adv Clin Chem* [Internet]. 2017;81(4):504–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2017.02.008>
4. Rosner MH, Perazella MA. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(18):1770–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1613984>
5. De Jonge MJA, Verweij J. Renal toxicities of chemotherapy. *Semin Oncol*. 2006;33(1):68–73.
6. Glezerman IG, Jaimes EA. Chemotherapy and Kidney Injury. *Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016;1–10. Available from: <https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/Chapter11.pdf>

7. Lameire N, Kruse V, Rottey S. Nephrotoxicity of anticancer drugs - An underestimated problem? *Acta Clin Belg.* 2011;66(5):337–45.
8. Shah G, Yamin H, Smith H. Mitomycin-C-Induced TTP/HUS Treated Successfully with Rituximab: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Hematol* [Internet]. 2013;2013:130978. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23762670> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3665239/pdf/CRIM.HEMATOLOGY2013-130978.pdf>
9. Faguer S, Huart A, Frémeaux-Bacchi V, Ribes D, Chauveau D. Eculizumab and drug-induced haemolytic-uraemic syndrome. *Clin Kidney J.* 2013;6(5):484–5.
10. Zattera T, Londrino F, Trezzi M, Palumbo R, Granata A, Tatangelo P, et al. Pemetrexed-induced acute kidney failure following irreversible renal damage: two case reports and literature review. *J Nephropathol* [Internet]. 2016;6(2):43–8. Available from: http://nephropathol.com/Abstract/JNP_20170102191931
11. Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, Edeani A, Glezerman IG, Monga D, et al. Renal toxicities of novel agents used for treatment of multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(1):176–89.