

## INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA E NECROSE PAPILAR EM ABUSADOR DE ANALGÉSICOS COM RIM ÚNICO

*Alberto Marques da Costa*

Serviço de Nefrologia. Hospital Curry Cabral. Lisboa. Portugal

### RESUMO

O autor faz uma revisão da literatura, abordando alguns aspectos controversos relativos à responsabilidade dos analgésicos isolados ou associações, à dose necessária para induzir a nefropatia e à patogenia das alterações estruturais. Refere depois algumas particularidades na distribuição geográfica desta entidade. Termina apresentando um caso clínico com insuficiência renal aguda e necrose papilar em doente com rim único e abusador de analgésicos.

### INTRODUÇÃO

Em 1950 Zollinger e Spühler descreveram uma nefropatia caracterizada pela associação de uma nefrite crónica intersticial com necrose papilar e abuso prolongado de analgésicos contendo fenacetina (Zollinger 1950). Bengtsson (1962) confirma seguidamente a associação da necrose papilar com esta nefropatia, após o que se multiplicam as publicações na Escandinávia (Larsen 1959) Suíça (Dubach 1968) Inglaterra (Sanerkin 1966) Austrália (Jacobs 1962) e Estados Unidos (Felnner 1969) confirmando nesses países, a existência duma nefropatia ligada ao abuso de analgésicos.

Posteriormente, da responsabilidade exclusiva da fenacetina nesta entidade, passou a aceitar-se que outros analgésicos podiam estar também envolvidos como o paracetamol, principal metabolito da fenacetina (Krikler 1967) a aspirina (Caughey 1974) e sobretudo as associações destes fármacos com cafeína ou codeína (Nordenfelt 1959; Murray 1971).

Permanecem contudo alguns pontos controversos bem como certas particularidades relacionadas com esta entidade, em relação aos quais o caso clínico que vamos descrever, acrescenta alguns elementos para a discussão.

Poderemos resumir esta problemática, afirmando que se discute actualmente: a identificação dos responsáveis causais, a importância patogénica dos fármacos isolados ou em associações, a quantidade desses fármacos necessária para provocar doença renal com tradução clínica e finalmente a patogenia das alterações estruturais.

Quanto aos responsáveis causais existe uma discrepância entre a experimentação animal e os dados epidemiológicos obtidos em medicina humana.

A Fenacetina e o Paracetamol, só muito dificilmente produzem necrose papilar em ratos, sendo necessárias doses extremamente elevadas e mesmo assim é pequena a percentagem de animais atingidos (Fordham 1965).

A aspirina isoladamente pode provocar necrose papilar nesses animais mas só com doses muito elevadas (Nanra 1970).

Já a associação destes dois fármacos em quantidades muito menores, é capaz de provocar necrose papilar numa grande percentagem de animais (Nanra 1970; Sakan 1969).

Os estudos epidemiológicos em humanos, levados a cabo nos países onde a doença tem maior peso estatístico como a Austrália (Stewart 1978) a Suíça (Gloor 1978) Dinamarca (Kjaerulf 1968) Inglaterra (Murray 1978) e Estados Unidos (Murray 1978) apontam para a responsabilidade das misturas contendo fenacetina ou paracetamol, aspirina, cafeína ou codeína, na maioria dos casos de nefropatia associada ao abuso de analgésicos.

A investigação levada a cabo pela Associação Neozelandesa, de Reumatologia em 763 doentes (1974), e por Kerr et al (1974) parece isentarem a aspirina de efeito nefrotóxico, quando administrada isoladamente. Também Edwards et al (1971), não detectaram nefrotoxicidade em 18 doentes com artrite reumatoide que consumiram individualmente, entre 2 e 30 kg de Paracetamol. Em relação às doses necessárias para provocar lesão renal, aceita-se serem no mínimo 2 kg de Fenacetina ou Aspirina consumidas sob a forma galénica de misturas de analgésicos, durante um período superior a 5 anos. Note-se contudo, que na maioria das séries publicadas, as doses médias consumidas ultrapassam este valor.

Quanto ao local da estrutura renal onde tem início a lesão, existem algumas divergências entre os anatomopatologistas australianos e suíços por um lado, e restantes europeus por outro.

Para Kincaid-Smith (1967), Burry (1968), Nanra e o suíço Gloor (1978), a necrose papilar é o marcador específico, a «hallmark» da nefropatia dos analgésicos, tendo início na papila as primeiras alterações morfológicas (Gloor 1978). Estas iniciam-se pelas basais das hansas de Henle e capilares da medular interna, poupando inicialmente os tubos colectores (Burry 1968). Seguir-se-iam no progredir das lesões estruturais, a necrose papilar total e só depois, as lesões corticais. (Glorr 1978; Kincaid-Smith 1967; Burry 1978). Estas, localizam-se nas zonas do córtex, situadas na continuidade das porções de medula atingidas, tomando o aspecto final de nefrite crónica intersticial (Heptingstall 1972).

Recentemente Molland (1978), baseada em factos experimentais, vem afirmar que as lesões têm início nas células intersticiais, conduzindo à lesão papilar precoce. No entanto as alterações corticais subsequentes, segundo esta investigadora, não dependeriam da necrose papilar.

O mecanismo da lesão renal, será então uma sequência de fenómenos iniciados ao nível da medular interna onde as células intersticiais, ansas de Henle e vasae rectae sofrem agressões de natureza tóxica e isquémica, devido à concentração local de analgésicos pelos mecanismos de contracorrente.

A medular renal é particularmente susceptível de ser lesada por 3 processos que decorrem das características desta estrutura. São eles a sua sensibilidade à isquémia e à anóxia, e a sua dependência principalmente da via anaeróbia da glucose. A aspirina, inibindo o shunt da hexose monofosfato, no tecido medular (Gault 1974) suprime a biossíntese das prostaglandinas PGE<sub>2</sub> (Shellry 1978) que tem lugar nas células intersticiais desta estrutura. Estas substâncias são dotadas de efeito dilatador sobre os vasos da medular e a sua supressão, torna esta zona do rim mais sensível para as agressões induzidas por outros fármacos (Molland 1978). Por sua vez a fenacetina e o paracetamol são dotados de um poderoso efeito oxidativo sobre todas as estruturas celulares, provocando uma deficiência intra-celular da glucose-6-fosfato-dehidrogenase e glutatião (Goldberg 1971). Deste modo se compreende o efeito aditivo resultante da acção conjunta

destes dois fármacos e a maior nefrotoxicidade que provocam no homem e no animal de experiência.

São de registar algumas particularidades ligadas à epidemiologia desta nefropatia.

A sua distribuição geográfica é altamente heterogénia. Enquanto que na Austrália é responsável por 25 % das situações de insuficiência renal terminal (Kincaid-Smith 1978) na Europa 2,5 % dos doentes aceites em hemodiálise, são-no por nefropatia dos analgésicos (Gurland 1975). Também a susceptibilidade para adquirirem a doença é variável, havendo uma tendência familiar (Murray 1975; Nordenfelt 1972). Existem fortes razões para pensar que o controle da venda ao público de misturas de analgésicos contendo fenacetina, tem implicações favoráveis sobre a morbilidade.

De facto na Suécia (Nordenfelt 1972) Escócia (Murray 1972) e Canadá (Gault 1978) a adopção deste tipo de medidas levou já a um declínio na incidência desta nefropatia.

Finalmente nos elementos clínicos que com mais frequência acompanham a nefropatia dos analgésicos, estão a anemia, 60-90 % (Murray 1978; Nordenfelt 1961; Gault 1971) e as infecções urinárias 30-60 % (Murray 1978; Nordenfelt 1961; Gault 1971). As cólicas renais, muito menos frequentes, 6 % na série de Cove-Smith (1978), surgem em regra associadas à eliminação de cálculos ou papilas necrosadas pela urina. Quanto à necrose papilar que nos exames necrópsicos é detectada com uma incidência elevada, 85 % dos casos (Murray 1978; Nordenfelt 1961; Cove-Smith 1978), surge em 25 % das urografias, e a sua comprovação na urina é muito mais rara, encontrando-se apenas três vezes na série de 55 doentes do Hospital de Nottingham (Nanra 1978).

## CASO CLÍNICO

M. T. A. P., 29 anos, solteira, empregada de escritório. Internada no Serviço de Nefrologia do Hospital de Curry Cabral em 28 de Fevereiro de 1977 por anúria há 48 horas e urémia com estado confusional.

Tomava analgésicos desde os 18 anos por dores menstruais e cefaleias. Nos últimos 6 anos torna-se consumidora regular de *Saridon* ingerindo regularmente 3 caixas (30 comprimidos) por semana e 10 comprimidos diários durante os períodos menstruais.

No último ano, e devido ao efeito estimulante que sentia após ingestão deste fármaco, passa a consumir 5 comprimidos por dia, em média.

4 meses antes deste internamento e ao 3.º dia de consumo de 10 comprimidos diários, tem uma cólica renal esquerda, com disúria e polaquiúria. O médico assistente pede análises que revelam: urina com densidade de 1014, sedimento com bastantes pirocitos e albumina +. Após uma colheita asséptica de urina é isolada *E. Coli*. Faz uma urografia (fig. 1) que revela a existência de apenas um rim funcionante, o esquerdo, sendo o aparelho excretor aparentemente normal. O médico proíbe-lhe os analgésicos que a dote substitui por *Dolviran* e supositórios de *Dolo-Baralgin* durante o período menstrual.

Três dias antes deste internamento, refere nova cólica renal esquerda acompanhada de redução brusca do volume de diurese.

Internada no Banco do Hospital de S. José após infusão de 300 mg de Furosemido sem qualquer resposta diurética é transferida para o serviço de Nefrologia.

A chegada ao Serviço a doente apresentava um estado séptico com 39,5°C de temperatura, confusão mental com agitação psicomotora. O exame objectivo revelava uma massa no flanco esquerdo com contacto lombar e um Murphy renal esquerdo muito vivo.

Submetida a uma cistoscopia que não permite visualizar o orifício ureteral direito é-lhe implantado um catéter no ureter esquerdo, que não encontra qualquer obstáculo durante o seu trajecto. Começa imediatamente a gotejar uma urina fortemente purulenta e bastante espessa.



Fig. 1 — Urografia de eliminação efectuada 4 meses antes do internamento. Aparelho excretor aparentemente normal

O catéter é fixado e inicia-se imediatamente terapêutica antibiótica e correcção hidroelectrolítica de forma a manter um volume diário de diurese da ordem dos 2500 cc.

Dos estudos biológicos efectuados destacamos os seguintes. Eritrocitos 2 610 000 com uma taxa de hemoglobina de 8,28 %. Leucocitos 8500 com 84 % de neutrófilos, V.S. 89. Na—122 mEq/1, Cl—88 mEq/1 e K-6 mEq/1, Ureia 266 mg % Urina: d—1007. Proteínas+, Hemoglobina + + +. Múltiplos eritrocitos e muitos piocitos. Após colheita asséptica de urina, foi isolada uma *E. Coli*.

Ao 5.º dia de internamento é feita uma pielografia ascendente (fig. 2) que evidencia alterações da árvore calicial esquerda, imagens de subtracção fortemente sugestivas de necrose papilar (figs. 2 e 3) e no ureter pélvico duas imagens provavelmente correspondentes a fragmentos de pirâmide renal destacados juntamente com coágulos e que deveriam estar na origem da obstracção da via excretora (fig. 4).

Ao 10.º dia de doença uma análise de urina enviada para o Laboratório de Anatomia Patológica, confirma a existência de *fragmento de pirâmide renal necrosada* (fig. 5).

A doente melhora rapidamente e da evolução dos principais parâmetros biológicos, dá-nos conta do gráfico da fig. 6.

Repare-se na descida em crise da temperatura após o cateterismo, e na descida da ureia feita em 2 tempos que levou duas semanas a atingir os seus valores normais.

A creatininémia sofreu uma redução mais lenta e gradual e encontra-se neste momento, após o último controle biológico efectuado dois anos após este internamento em 1,5 mg% a que corresponde uma clearance de  $\pm$  65 ml/minuto.



Fig. 2 — *Pielografia ascendente efectuada ao 5.º dia de internamento*

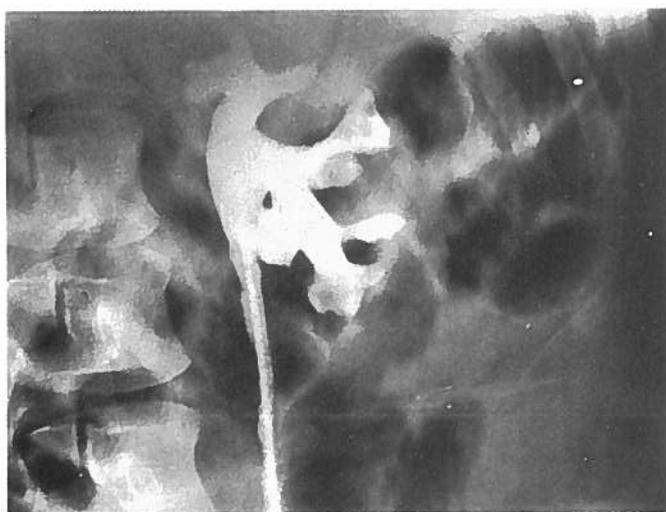


Fig. 3 — *Imagens de necrose papilar bastante evidentes nos grupos caliciais médio e inferior*



Fig. 4 — Imagem de subtração no ureter pélvico esquerdo, correspondendo provavelmente ao fragmento de pirâmide necrosada, misturado com coágulos

Fig. 5 — Aspecto histológico do fragmento de pirâmide renal necrosada

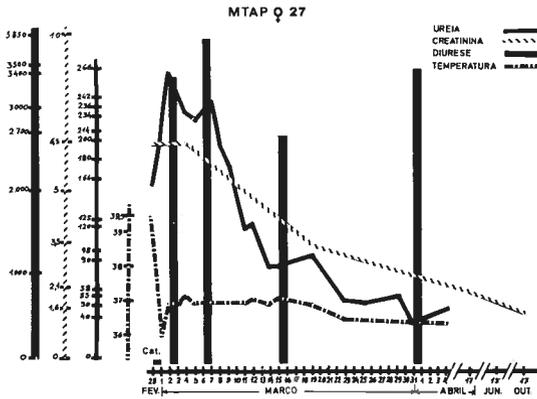
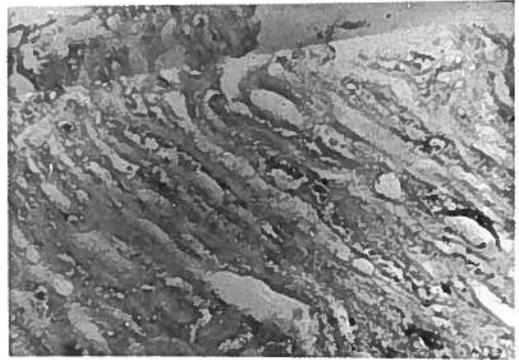


Fig. 6 — Gráfico representando a evolução dos principais parâmetros clínicos e biológicos da doente

A doente após a alta tem sido regularmente seguida na consulta e abandonou totalmente a utilização de analgésicos; apenas durante os períodos menstruais usa 2-3 supositórios de Butilescopolamina simples.

## DISCUSSÃO

Estamos perante um caso de necrose papilar aguda complicada de obstrução completa da via excretora e infecção, numa doente com rim único e história reveladora de abuso de analgésicos. Terá ingerido nos últimos 5 anos aproximadamente 3 kg de Fenacetina.

A urografia efectuada 4 meses antes do internamento não é sugestiva de alteração estrutural ao nível do aparelho excretor. As análises feitas nessa data revelam uma taxa de ureia plasmática de 45 mg %, uma densidade urinária de 1013 e no estudo do sedimento, de anormal apenas se encontram numerosos piócitos.

Após colheita asséptica de urina é feito um estudo bacteriológico que revela a presença dum número significativo de colónias de *E. Coli*. Embora as condições técnicas do exame urográfico não fossem as melhores, as alterações radiológicas a existirem, seriam mínimas. Podemos postular que esta primeira cólica renal foi a chamada de atenção para uma situação que se revelou dramaticamente 4 meses depois. Na análise deste caso clínico destacam-se alguns aspectos que pretendemos discutir. Em primeiro lugar, qual o significado da necrose papilar neste contexto clínico. Repare-se que esta complicação que é em regra terminal na nefropatia obstrutiva e diabética, foi neste caso, uma manifestação reveladora da doença.

Também relativamente ao quadro clínico é de destacar a insuficiência renal aguda oligoanúrica durante o episódio que motivou o internamento hospitalar. Com efeito trata-se duma manifestação muito rara da nefropatia associada ao abuso de analgésicos.

Um outro aspecto extremamente importante, diz respeito ao prognóstico e evolutividade da doença, quando se consegue a total supressão do uso de misturas contendo analgésicos. E aqui, é importante deixar registado que esta rápida melhoria (Nordenfelt 1961, Gault 1971) não surge se os doentes persistem na utilização abusiva de outros fármacos similares.

Concluimos chamando a atenção para o aspecto altamente gratificante do diagnóstico precoce desta nefropatia e para o alto índice de suspeita que deve possuir o médico, não só investigando mais frequentemente esta hipótese diagnóstica, como ainda procurando confirmar o abandono total do uso de analgésicos por parte destes doentes.

## *Agradecimentos*

Ao Doutor Adolfo Coelho pelo seu apoio crítico e à Dr.<sup>a</sup> Rufina Dias Coelho que nos facultou a preparação da papila necrosada.

## SUMMARY

### *ACUTE RENAL FAILURE AND PAPPILARY NECROSIS DUE TO ANALGESIC ABUSE IN PATIENTS WITH A SINGLE KIDNEY*

A review from the literature on analgesic nephropathy was carried out. Some controversial subjects concerning the responsible analgesic agent or agents, the minimal amount of drug necessary to induce renal lesion and pathogenesis of morphologic changes are discussed. Aspects of geographic distribution are referred to. One case of acute renal failure and analgesic-induced renal papillary necrosis in a patient with a solitary kidney is discussed.

## BIBLIOGRAFIA

- BENGTSSON U: A comparative study of chronic-non obstructive pyelonephritis and renal papillary necrosis. *Acta Med Scand (suppl)* 5: 71, 1962.
- BURRY A: The evolution of analgesic nephropaty. *Nephron* 5: 185, 1968.
- CAUGHEY DE: Aspirin and the kidney: New Zealand Rheumatism Association Study. *Br Med J* 1: 593, 1974.
- COVE-SMITH JR, KNAPP MS: Analgesic nephropaty: An important cause of renal failure. *Quart J Med N.S.* XLVII 185: 49, 1978.
- DUBACH UC, LEVY PS, MINDER F: Epidemiological study of analgesic intake and its relationship to urinary tract disorders in Switzerland. *Helv Med Acta* 34: 297, 1968.
- EDWARDS OM, EDWARDS P, HUSKIN EC: Paracetamol and renal damage. *Br Med J* 2: 87, 1971.
- FELNNER SK, TUTTLE EP: The clinical syndrome of analgesic abuse. *Arch Intern Med* 124: 379, 1969.
- FORDHAM C, HUFFINES W, WELT L: Phenacetin-induced renal disease in rats. *Ann Intern Med* 62: 738, 1965.
- GAULT MH, BLENNEHASSALT J, MUEHRCK R: A clinico-pathologic study using electronic microscopy. *Am J Med* 51: 740, 1971.
- GAULT MH, WILSON DR: Analgesic nephropaty in Canada: clinical syndrome, management and outcome. *Kidney Int* 13: 58, 1978.
- GAULT MH, SHADHIDI NT: Methemoglobin formation in analgesic nephropaty. *Clin Phar Therap* 15: 521, 1974.
- GLOOR FJ: Changing concepts in pathogenesis and morphology of analgesic nephropaty as seen in Europe. *Kidney Int* 13: 27, 1978.
- GOLDBERG M, MYERS CL, PEHEL W: Mechanism of analgesic abuse nephropaty (abstr). *J Clin Invest* 50: 37a, 1971.
- GURLAND HJ, CHANDLER FP, JACOBS C: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe. *Proc VI Eur Dialy Transpl Assoc* 13: 23, 1975.
- HEPTINSTALL RH, MURRAY G, WILLIE RG: Experimental papillary necrosis of the kidney. *Am J Pathol* 67: 285, 1972.
- JACOBS LA, MORRIS JG: Renal papillary necrosis and abuse of phenacetin. *Med J Aust* 2: 531, 1962.
- KERR DNS, MACKLON AF, CRAFT AW: Aspirin and analgesic nephropaty. *Br Med J* 1: 597, 1974.
- KINCAID-SMITH P: Analgesic nephropaty. *Kidney Int* 13: 1, 1978.
- KINCAID-SMITH P: Pathogenesis of the renal lesion associated with the abuse of analgesics. *Lancet* 1: 859, 1967.
- KJAERULF J, HARVALD B: Incidence of papillitis necroticans. *Nord Med* 80: 1588, 1968.
- KRIKLER DM: Paracetamol and the kidney. *Br Med J* 2: 615, 1967.
- LARSEN K, MOLLER CE: Renal lesions caused by abuse of phenacetin. *Acta Med Scand* 165: 321, 1959.
- MOLLAND EA: Experimental renal papillary necrosis. *Kidney Int* 13: 5, 1978.
- MURRAY RM: Analgesic nephropaty. Removal of phenacetin from proprietary analgesics. *Br Med J* 4: 131, 1972.
- MURRAY RM, LAWSON DH, LINTON AL: Analgesic nephropathy: The clinical syndrome and prognosis. *Br Med J* 1: 479, 1971.
- MURRAY RM: Genesis of analgesic nephropaty in the United Kingdom. *Kidney Int* 13: 50, 1978.
- MURRAY TJ, GOLDBERG M: Analgesic associated nephropaty in the USA: Epidemiological, clinical and pathogenic features. *Kidney Int* 13: 64, 1978.
- MURRAY T, GOLDBERG M: Chronic interstitial nephritis: Etiological factors. *Ann Intern Med* 82: 453, 1975.
- NANRA RS, TAYLOR JS, WHITE KH: Analgesic nephropaty: Etiology, clinical syndrome and clinico-pathological correlations in Australia. *Kidney Int* 13: 79, 1978.
- NANRA R, KINCAID-SMITH P: Papillary necrosis in rats caused by aspirin containing mixtures. *Br Med J* 3: 559, 1970.
- New Zealand Rheumatism Association study: Aspirin and the kidney. *Br Med J* 1: 593, 1974.
- NORDENFELT O: Deaths from renal failure in abusers of phenacetin containing drugs. *Acta Med Scand* 191. 11, 1972.
- NORDENFELT O, RINGENTZ N: Phenacetin takers dead with renal failure. *Acta Med Scand* 770: 385, 1961.

- NORDENFELT O, RINGERTZ N: Phenacetin takers dead with renal failure. *Acta Med Scand* 164: 53, 1959.
- SAKAN B, KINCAID-SMITH P: Papillary necrosis in experimental analgesic nephropaty. *Br Med J* 1: 161, 1969.
- SANERKIN NG, WEAVER CM: Chronic phenacetin nephropathy (with particular reference to the relationship between renal papillary necrosis and *chronic interstitial nephritis*). *Br J Urol* 38: 361, 1966.
- SHELLEY JH: Pharmacological mechanisms of analgesic nephropaty. *Kidney Int* 13: 15, 1978.
- STEWART JM: Analgesic abuse and renal failure in Australasia. *Kidney Int* 13: 72, 1978.
- ZOLLINGER HU, SPÜHLER O: Die nicht-eitrige, chronische interstitielle Nephritis. *Schweiz Z Allg Patbol* 13: 807, 1950.

Pedido de separatas: *Alberto Marques da Costa*  
*Serviço de Nefrologia*  
*Hospital Curry Cabral*  
*Lisboa - Portugal*