

# INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA PROVOCADA PELA GLAFENINA APRESENTAÇÃO DE UM CASO E REVISÃO DA LITERATURA

FRANCISCO CABRAL, JOÃO CRUZ, S. PEDRO PONCE, FERNANDA CARVALHO, L. PIRES GONÇALVES, RUI PROENÇA

Serviço 1 e Serviço 8 do Hospital Curry Cabral

## RESUMO

Descreve-se um caso de insuficiência Renal Aguda numa jovem de 21 anos, após a ingestão, em toma única, de 2.000 mg de Glafenina. A situação evolui espontaneamente para a cura, relatando-se a recuperação da diurese ao 3º dia. Uma Biópsia renal executada no 10º dia revela sinais de necrose tubular aguda. Reforça-se a ideia de nefrotoxicidade directa da Glafenina agravada quando em toma única importante.

## SUMMARY

### Glafenin induced acute renal failure — case report

We describe a case of Acute Renal Failure in a young female following the intake, in a single dose, of 2 000 mg of Glafenin. The resolution was spontaneous and diuresis was recovered on the 3rd day. A puncture biopsy on the 10th day revealed signs of acute tubular necrosis. We emphasize the idea of direct nephrotoxicity of Glafenin, namely when taken as a single important dose.

## INTRODUÇÃO

A Glafenina é um analgésico eficaz e geralmente bem tolerado e devido a estas características vendido frequentemente sem receita médica.

Os casos de hiperdosagem estão geralmente associados a perturbações pouco importantes, neurológicas ou gastrointestinais.<sup>1</sup> Todavia, desde 1972, tem vindo a ser publicados casos de Insuficiência Renal Aguda (I.R.A.) associados a injeções maciças deste fármaco, ou mesmos em casos em que a dose máxima diária recomendada (1.2 g) é ingerida em toma única.<sup>1-5</sup>

<sup>5</sup> Passamos a descrever um caso por nós observado.

## CASO CLÍNICO

M.R.B., sexo feminino, 21 anos de idade, que ingere 10 comprimidos de uma associação comercializada de 200 mg de Glafenina e 2 mg de Tiocolquicosido. Rapidamente desenvolve um quadro de epigastralgias, vômitos e dores lombares acompanhadas de diminuição do débito urinário.

Hospitalizada no dia seguinte confirma-se a oligúria; a tensão arterial é de 140-110 mmHg, a percussão das áreas renais é muito dolorosa, apresentando edemas palpebrais. Laboratorialmente há a realçar uma ureia de 72 mgdl, creatinina a 4.5 mgdl. A urina revela presença de Hemoglobina e proteínas (+). Não havia sinais de hemólise intravascular (Hb-12.6, Bilirrubinemia normal, esfregaço normal, sem eosinofilia).

Retoma espontaneamente a diurese ao 3º dia de doença atingindo a fase de poliúria a partir do 5º dia, com diureses diárias rondando os 3 000 cc. Os valores máximos de retenção azotada estiveram presentes ao 3º dia com ureia a 92 mgdl. Os testes imunológicos efectuados no serviço (C<sup>3</sup> C<sup>4</sup> Imunoglobu-

linas, Waaler-Rose e RA teste) foram negativos, havendo apenas a notar uma Proteína C reactiva a 1.5 mg e crioglobulinas fracamente positivas (+).

Ao 10º dia de internamento é efectuada biópsia renal que revela aspectos morfológicos compatíveis com uma necrose tubular aguda. O interstício apresentava-se ligeiramente edemaciado, não revelando zonas de infiltração celular. A imunofluorescência é negativa.

A doente tem alta ao 16º dia de internamento, assintomática, mantendo discreta poliúria, com urina isostenúrica e creatinina plasmática a 1.4 mgdl.

Foi reavaliada 3 meses após a alta, confirmando-se completa regressão clínica e laboratorial. (Ureia 23.5 mg dl PCR 0.7 mg dl urina com densidade 1 022, ausência de hematuria e proteinúria, com sedimento normal).

## DISCUSSÃO

A Glafenina tem vindo a ser implicada nos últimos anos como causa importante de Insuficiência Renal Aguda. O mecanismo de acção parece ser a nefrotoxicidade directa.<sup>6,8</sup> O caso agora relatado comporta-se como a maioria dos anteriormente publicados<sup>1,4,6</sup> isto é, a I.R.A. aparece após uma toma única de grande quantidade daquele fármaco (2 000 mg neste caso). A instalação de oligúria, nem sempre presente, deu-se, à semelhança doutras publicações, numa forma rápida. A oligúria persiste apenas pouco tempo e os sintomas extrarrenais são escassos. Neste caso, houve no início vômitos abundantes, mas que não parecem ser responsáveis pela I.R.A. dada a simultaneidade do aparecimento dos sintomas renais; os vômitos são igualmente uma das manifestações frequentes na intoxicação pela Glafenina.<sup>1</sup> A recuperação da diurese faz-se igualmente de

uma forma rápida e a evolução é sempre favorável, progredindo para uma cura total, não se notando a persistência de valores elevados de creatinina ou alterações urinárias.<sup>5,6</sup>

Também aqui o exame histológico renal não se afastou do que está descrito na I.R.A. pela Glafenina. As alterações morfológicas renais são compatíveis com uma necrose tubular aguda podendo haver um ligeiro edema intersticial e por vezes escassos infiltrados celulares intersticiais. A imunofluorescência é negativa; foram todavia descritos casos de I.R.A. pela Glafenina cujo exame histológico renal revela uma nefrite intersticial aguda<sup>1,3,6</sup> semelhante às observadas no decurso do tratamento com anti inflamatórios não esteróides. Tal como estes a Glafenina é um inibidor potente da síntese das prostaglandinas o que, contudo, não justifica a diferença em relação à maioria dos casos de toxicidade renal pela Glafenina com lesões apenas tubulares.

No nosso caso também os testes imunológicos foram negativos, o que está de acordo com os dados da literatura; apenas a Proteína C Reactiva estava ligeiramente elevada e as crioglobulinas eram fracamente positivas.

Em alguns casos descritos anteriormente na literatura, a I.R.A. consecutiva à ingestão de Glafenina é precedida de hemólise intravascular importante.<sup>9,11</sup> Neste casos, parece tratar-se de fenómenos de hipersensibilidade uma vez que a dose de Glafenina implicada é pequena, havendo história de

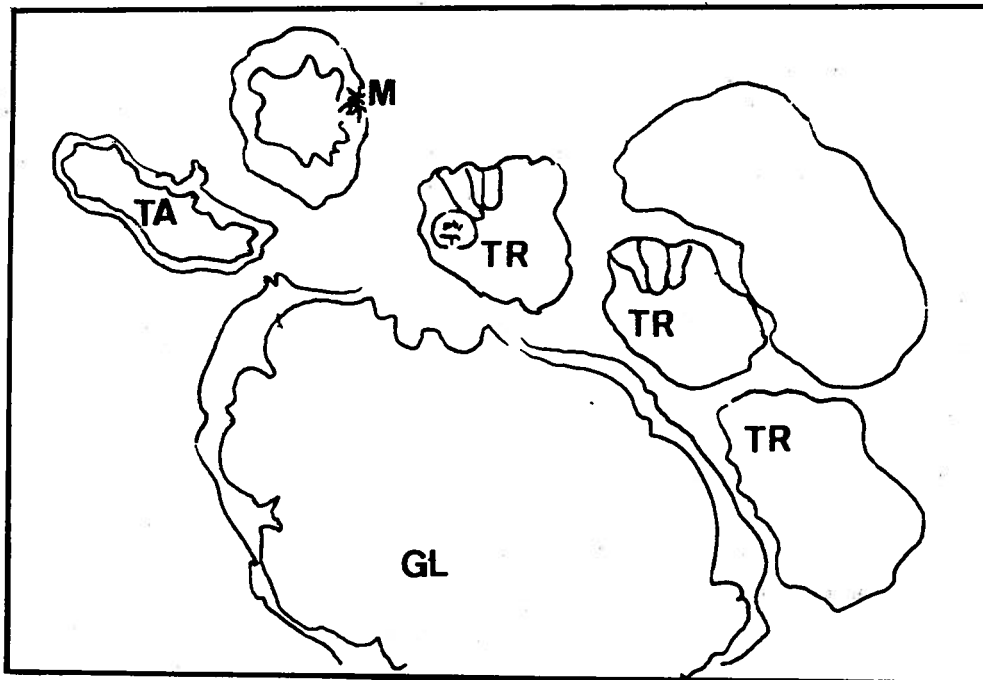
ingestão prévia deste fármaco. Os testes imunológicos são positivos, nomeadamente a positividade do teste de Coombs e teste de transformação linfoblástica em presença de Glafenina. Aliás, foram descritos casos de toxicidade pela Glafenina manifestados apenas por acidente anafilático, sem que haja concomitantemente I.R.A.<sup>12</sup> Nestes casos, contudo, os testes imunológicos de hipersensibilidade à Glafenina podem ser negativos.

Num dos trabalhos publicados,<sup>6</sup> a pesquisa de anticorpos anti Glafenina foi sistematicamente feita, tendo sido negativa em todos excepto num, o que reforça a ideia da nefrotoxicidade directa neste fármaco.

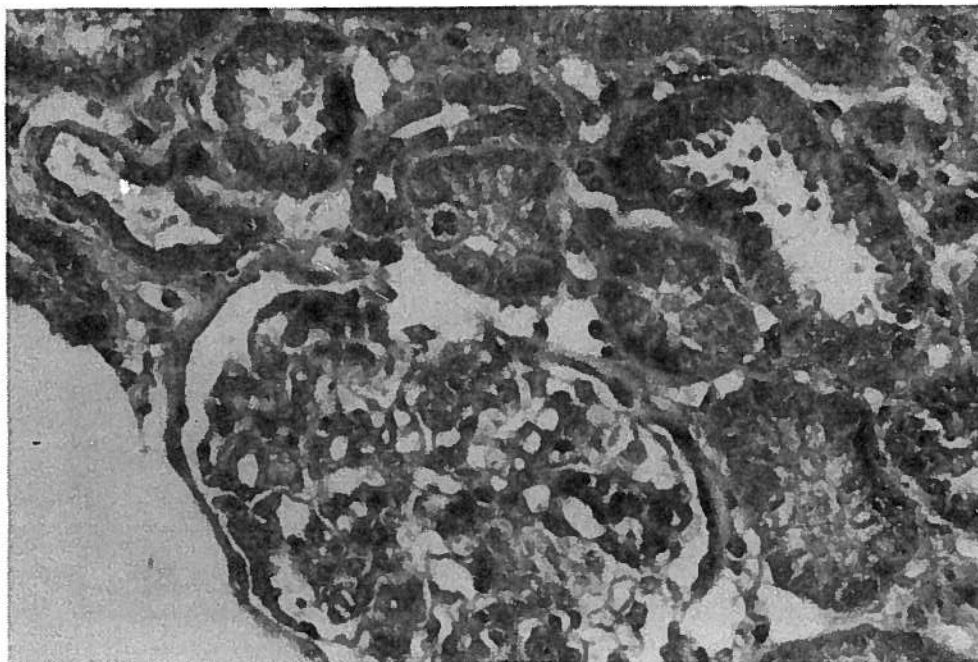
Sobre a nefrotoxicidade crónica não existem estudos no homem, mas a experimentação animal<sup>7,8</sup> parece indicar haver potencial para o desenvolvimento de lesões tubulo-intersticiais crónicas que, todavia, são reversíveis.

Realça-se ainda, naqueles estudos, a muito menor sensibilidade dos animais de experimentação à nefrotoxicidade imputável à Glafenina, quer ingerida de forma aguda ou crónica, em comparação com os seres humanos.

Não foi encontrada na literatura referência a uma possível potenciação de nefrotoxicidade da Glafenina pelo Tiocolquicosido,<sup>5</sup> nomeadamente nos casos relatados em França, onde é comercializada associação idêntica à referida acima.



- M — Mitose
- TA — Túbulo Atrófico
- TR — Túbulos em Regeneração —
- M — Mitose
- TA — Túbulo Atrófico
- TR — Túbulo em Regeneração — cels altas fortemente basófilas
- GL — Glomérulo são



#### BIBLIOGRAFIA

1. GAULTIER M, BISMUTH C, EFTHYMIU M L, MOREL-MAROGER L, ROMION A: Néphropathie tubulo-interstitielle aigue. *Nouv. Presse méd.* 1972; 1: 3125-28.
2. RENIER J-C, BOASSON M, PITOIS M, ALQUIER Ph: Insuffisance rénale aigue recidivante après ingestion de glafénine à dose thérapeutique. *Nouv. Presse méd.* 1975; 9: 670-71.
3. MIROUZE J, BARJON P, MION Ch, FOURCADE J, MONNIER L, MARTY L: Insuffisance rénale aigue consécutive à l'absorption de glafénine. *Thérapie.* 1974; 29: 587-92.
4. DUPLAY H, MATTEI M, BARRILLON D, BAUZA R, GAILLOT M, KERMAREC et al: Nephrite tubulo-interstitielle aigue par intoxication à la glafénine. *Térapie,* 1974; 29: 593-97.
5. GAULTIER M, BISMUTH C, MOREL-MAROGER L, DAUCHY F: Néphropathie tubulo-interstitielle aigue au cours d'intoxications par al glafénine. A propos de 5 cas. *Thérapie.* 1974; 29: 579-85.
6. KLEINKNECHT D, VANHILLE Ph, MOREL-MAROGER L, et al: Les nephrites interstitielles aigues immuno-allergiques d'origine medicamenteuse: aspects actuels. In: Actualités nephrologiques de l'hôpital Neker. Flammarion Medicine-Sciences. paris 1982.
7. LECHAT P, LEVILLAIN S, DECHEZLEPRETRE S, CLUZAN R: Mise en evidence de la nephrotoxicité aigue de la glafénine chez le Rat. *Thérapie.* 1974; 29: 567-73.
8. PETERFALVI M, DERAEDT R, POTTIER J, VANNIER B, BOISSIER J-R: *Mecanisme des effets rénaux de fortes doses de glafénine chez le Rat* *Thérapie,* 1979; 34: 377-91.
9. ANDRIEV J, AUDEBRAND CL, CHASSAIGNE M, RENIER E: Anémie hemolytique et insuffisance rénale imputables à la glafénine. *Nouv. Presse méd.* 1976; 36: 2394-95.
10. ROSEN J, HOMBERG J-C, OFFENSTADT G, HERICORD Ph, DAMECOUR C, DURON F: Insuffisance rénale aigue à la glafénine. *Nouv. Presse méd.* 1978; 36: 3255-56.
- 11 — CHIVRAC D, MARTI R, FOURNIER A, FAILL N, MESSERSCHMITT J, LORRIAUX A: Hémolyse immuno-allergique compliquée d'insuffisance rénale aigue après ingestion de glafénine. *Nouv. Presse méd.* 1974. 41-43: 2578.
12. BARRAL C, FAIVRE M: Accidents anaphylatiques imputés à la glafénine. *Nouv. Presse méd.* 1975; 39: 2797-98.