

# NEFROTOXICIDADE DOS ANTIVÍRICOS

RICARDO NETO, GERARDO OLIVEIRA, MANUEL PESTANA  
Serviço de Nefrologia. Hospital de São João. Porto

## RESUMO

A lesão renal induzida pelos fármacos antivíricos, que frequentemente se traduz por insuficiência renal aguda, tem vindo a crescer em incidência. São revistos os mecanismos patogénicos e as manifestações clínicas associados à nefrotoxicidade dos antivíricos, assim como estratégias de prevenção e tratamento.

## SUMMARY

### ANTIVIRAL DRUG-INDUCED NEPHROTOXICITY

Antiviral drug-induced kidney injury, frequently leading to acute renal failure, is increasing in incidence. We review the pathogenesis and clinical manifestations of antiviral drug-induced nephrotoxicity, as well as strategies for prevention and treatment.

## INTRODUÇÃO

A introdução na prática clínica de fármacos antivíricos cada vez mais potentes e eficazes, em particular em associação, como sucede no tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), tem conduzido ao aumento da incidência de nefrotoxicidade relacionada com estes fármacos<sup>1-3</sup>.

Pretende-se, nesta revisão, discutir os mecanismos de patogénese, as síndromes clínicas, a prevenção e o tratamento da nefrotoxicidade associada aos antivíricos. Para facilitar a exposição, serão abordados, em separado, os fármacos usados no tratamento da infecção pelo VIH (agentes anti-retrovíricos) e os fármacos usados no tratamento de outras infecções víricas.

## PATOGÉNESE E CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS

Têm sido descritos vários mecanismos de lesão

renal associados aos antivíricos. Destes, os mais relevantes são os defeitos de transportadores renais (como o *human organic anion transporter* e a *multidrug resistance-associated protein*), a indução de morte celular programada (apoptose) e a lesão mitocondrial<sup>3-6</sup>.

As consequências clínicas da lesão renal induzida pelos antivíricos são a tubulopatia, traduzida por necrose tubular aguda (interferão alfa, foscarnet, aciclovir, cidofovir) ou por defeitos tubulares isolados e síndrome de Fanconi (cidofovir, tenofovir, adefovir); a obstrução intratubular por deposição de cristais (aciclovir, indinavir, ganciclovir); a glomerulopatia (interferão alfa, foscarnet); a microangiopatia trombótica (interferão alfa, valaciclovir) e a insuficiência renal crónica (indinavir, cidofovir)<sup>2,3</sup>.

Estão descritos múltiplos factores de risco para o desenvolvimento de nefrotoxicidade pelos antivíricos, que podem ser divididos em doente-dependentes e fármaco-

Quadro I - *Factores de risco para nefrotoxicidade pelos fármacos antivíricos*

Factores de Risco Doente-Dependentes	Factores de Risco Fármaco-Dependentes
Idade	Potencial nefrotóxico inerente
Doença renal prévia	Dose não ajustada à função renal
Depleção de volume intravascular	Duração e via de administração
Depleção de electrólitos ou acidose	Associação com outros nefrotóxicos

dependentes (Quadro I)<sup>3</sup>.

### FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO VIH (AGENTES ANTI-RETROVÍRICOS)

A terapêutica anti-retrovírica altamente eficaz diminuiu marcadamente a morbimortalidade associada à infecção pelo VIH. Existem, actualmente, mais de 20 fármacos anti-retrovíricos disponíveis no mercado, agrupados em três classes terapêuticas distintas: os inibidores nucleosídeos da transcriptase inversa, os inibidores não nucleosídeos da transcriptase inversa e os inibidores da protease (Quadro II)<sup>1,2,7</sup>.

Quadro II - *Fármacos anti-retrovíricos actualmente disponíveis no mercado, distribuídos por classe terapêutica*

Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Inversa
Abacavir (ABC); Didanosina (ddI); Emtricitabina (FTC); Lamivudina (3TC); Estavudina (d4T); Zalcitabina (ddC); Zidovudina (ZDV, AZT); Tenofovir (TDF)
Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Inversa
Delavirdina (DLV); Efavirenz (EFV); Nevirapina (NVP)
Inibidores da Protease (IP)
Amprenavir (APV); Atazanavir (ATV); Fosamprenavir (FPV); Indinavir (IDV); Lopinavir ritonavir (LPV/r); Nelfinavir (NFV); Ritonavir (RTV); Saquinavir (SQV); Tipranavir (TPV)
Associações em Dose Fixa
Zidovudina + lamivudina; Zidovudina + lamivudina + abacavir; Lamivudina + abacavir; Emtricitabina + tenofovir

### Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Inversa

A maioria dos Inibidores nucleosídeos da transcriptase inversa (INTI) é eliminada intacta na urina, implicando ajuste na insuficiência renal. De notar que o abacavir e a didanosina têm metabolização hepática importante, não necessitando de ajuste de dose na insuficiência renal (abacavir) ou requerendo ajuste pequeno (didanosina)<sup>2,7</sup>.

A associação de emtricitabina com tenofovir não é recomendada na presença de taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 mL/min. As restantes associações de INTI constantes no quadro II devem ser evitadas com TFG inferior a 50 mL/min<sup>7</sup>.

O tenofovir, INTI de introdução recente no tratamento da infecção pelo VIH, associa-se a síndrome de Fanconi em cerca de 0.02% dos doentes. Trata-se de um efeito geralmente observado após 20 semanas de tratamento. Glicosúria normoglicémica, proteinúria ligeira e hipofosfatémia são marcadores precoces de tubulopatia. Insuficiência renal aguda (IRA) e diabetes insípida nefrogénica (DIN) constituem efeitos laterais ainda menos frequentes<sup>2,3,8-11</sup>.

O fármaco tem mecanismo de toxicidade relacionado com transportadores renais e com o metabolismo mitocondrial. A nefrotoxicidade é potenciada pela co-administração de ritonavir (provavelmente por favorecer a acumulação intracelular de tenofovir)<sup>3,9-11</sup>.

A prevenção da lesão renal consiste no ajuste de dose à função renal e na evicção do fármaco se o doente tiver história prévia de nefropatia ou se estiverem a ser usados outros nefrotóxicos. A função renal e o sedimento urinário devem ser frequentemente monitorizados<sup>3,9-11</sup>.

Uma vez estabelecida a lesão, o fármaco deve ser suspenso, se possível. Os efeitos nefrotóxicos são habitualmente reversíveis entre 1 a 10 semanas após a suspensão<sup>3,8-11</sup>.

### Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Inversa (INNTI)

Têm metabolização hepática preferencial, pelo que não necessitam de ajuste na insuficiência renal. Nenhum dos IP parece possuir potencial nefrotóxico<sup>2,3</sup>.

### Inibidores da Protease

Tal como os INNTI, não requerem ajuste de dose na insuficiência renal, dado apresentarem metabolização hepática predominante<sup>2,3</sup>.

O indinavir é o único inibidor da protease (IP) com nefrotoxicidade bem estabelecida. Associa-se a cristalúria em 20 a 30% dos casos, por precipitação intratubular de cristais radio-transparentes de sulfato de indinavir. Cerca de 13% dos doentes apresentam IRA obstrutiva e 8% desenvolvem nefrolitíase, com cólica renal ou macro-

hematúria. A insuficiência renal crónica (IRC) induzida pelo fármaco parece ser rara<sup>2,3,12</sup>.

A prevenção da nefrotoxicidade exige hidratação adequada (2 a 3 litros de fluidos por dia) e a avaliação frequente da função renal e do sedimento urinário. O indinavir deve ser evitado nos doentes com história de nefrolitíase<sup>2,3</sup>.

As medidas de suporte, uma vez estabelecida a lesão renal, passam por manter débito urinário elevado, substituir o fármaco por outro IP e, se necessário, proceder à desobstrução do tracto urinário. A IRA é reversível com a suspensão do fármaco<sup>2,3</sup>.

Foram descritos alguns casos de IRA com o ritonavir, que reverteram após a sua suspensão. O mecanismo de lesão é desconhecido. A vigilância da função renal é recomendada com o uso deste fármaco<sup>3</sup>.

O uso de amprenavir em solução oral não é recomendado na insuficiência renal, por risco aumentado de acidose láctica, dada a presença de propilenoglicol como excipiente<sup>3</sup>.

Todos os INTI, em particular a didanosina e a estavudina, se podem associar ao desenvolvimento de acidose láctica, por mecanismo de toxicidade mitocondrial<sup>2,3,13,14</sup>.

## FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DE OUTRAS INFEÇÕES VÍRICAS

Vários outros fármacos antivíricos se associam a nefrotoxicidade, designadamente: adefovir dipivoxil, cidofovir, aciclovir, foscarnet, interferão alfa, ganciclovir e valaciclovir.

### Adefovir Dipivoxil

O adefovir dipivoxil é um análogo nucleosídeo, indicado no tratamento da infecção ou da co-infecção (nos doentes infectados pelo VIH) pelo vírus da hepatite B.

Cerca de 45% do fármaco tem eliminação urinária intacta, implicando ajuste na insuficiência renal<sup>2,3</sup>.

Os efeitos nefrotóxicos do adefovir são dependentes da dose, relacionam-se com os transportadores renais e com a função mitocondrial, e incluem disfunção tubular proximal e IRA. Estes efeitos foram observados em 22 a 50% dos doentes a cumprir adefovir por infecção pelo VIH, na dose de 30 mg por dia, durante pelo menos seis meses. Com a dose usada no tratamento da infecção pelo VHB, 10 mg por dia, a incidência de nefrotoxicidade pelo

adefovir, ainda que não determinada, parece ser muito baixa<sup>3,4,15-17</sup>.

O emprego de adefovir dipivoxil requer a pesquisa frequente de sinais de tubulopatia. Alguns autores recomendam o uso profilático concomitante de L-carnitina, dado existir alguma evidência de que a toxicidade mitocondrial do fármaco está dependente, em parte, da depleção em L-carnitina. A lesão renal induzida pelo adefovir é habitualmente reversível após a sua suspensão (tempo médio de 15 semanas)<sup>17</sup>.

### Cidofovir

O cidofovir é um análogo nucleosídeo, indicado no tratamento da retinite por citomegalovírus (CMV) em doentes com infecção por VIH. É também usado, em doses significativamente inferiores, no tratamento da nefrite intersticial por vírus BK no transplante renal.

Cerca de 85% do fármaco é eliminado intacto por via renal, requerendo, por este motivo, ajuste de dose na insuficiência renal<sup>2,3</sup>.

A nefrotoxicidade induzida pelo cidofovir é dependente da dose e resulta da interferência com transportadores renais<sup>4</sup>. Cerca de metade dos doentes desenvolve proteinúria, um marcador precoce de lesão. IRA surge em 12 a 25% dos pacientes, geralmente precedida de glicosúria e proteinúria, e síndrome de Fanconi em 1%. Nefrite intersticial crónica e diabetes insípida nefrogénica, embora descritas, são raras<sup>3,18</sup>.

Nas doses habituais de tratamento da infecção por CMV, o cidofovir está contra-indicado quando a creatinina plasmática é superior a 1.5 mg/dL ou a TFG é inferior a 55 mL/min e na presença de proteinúria (> 100 mg/dL) ou de glicosúria<sup>3</sup>.

Na prevenção da lesão renal é recomendada hidratação endovenosa adequada e administração lenta do fármaco (1 hora). Está ainda preconizada a co-administração de probenecide, agente que reduz a nefrotoxicidade por meio da inibição da secreção tubular activa do fármaco<sup>19</sup>.

O cidofovir deve ser suspenso, ou a sua dose reduzida, se o doente desenvolver IRA. Embora a lesão renal seja habitualmente reversível, existem casos descritos de insuficiência renal crónica terminal em doentes com infecção por VIH<sup>3</sup>.

### Aciclovir

O aciclovir é um análogo nucleosídeo, indicado no tratamento da infecção pelos vírus herpes simplex e varicela.

É predominantemente eliminado intacto por via renal,

implicando ajuste de dose na insuficiência renal<sup>2,3</sup>.

A toxicidade renal é mediada pela precipitação intratubular de cristais de aciclovir e consequente obstrução tubular. O potencial nefrotóxico do fármaco está quase limitado à via endovenosa. IRA obstrutiva, geralmente assintomática, surge em 12 a 79% dos doentes. Tem instalação em 24 a 48 horas, mas pode ser mais rápida. Foram descritos, ainda, raros casos de insuficiência renal crônica em associação com o aciclovir<sup>3</sup>.

A prevenção da lesão renal envolve a hidratação adequada do doente, a administração lenta do fármaco e a evicção de doses superiores a 500 mg/m<sup>2</sup>. Se o doente desenvolver IRA, deve suspender-se, se possível, o fármaco e manter débito urinário elevado. A função renal recupera num período de dias após a suspensão, mas a IRA pode ser muito grave, com necessidade transitória de hemodiálise<sup>20</sup>.

### Foscarnet

O foscarnet é um análogo do pirofosfato inorgânico, indicado no tratamento da infecção por CMV resistente ao ganciclovir e do herpes genital em aplicação tópica.

Tem eliminação quase exclusivamente intacta por via renal, implicando ajuste de dose na insuficiência renal<sup>2,3</sup>.

O mecanismo de toxicidade do foscarnet relaciona-se com os transportadores renais, mas existem raras descrições de deposição de cristais de foscarnet no lúmen dos capilares glomerulares<sup>21</sup>.

A nefrotoxicidade do foscarnet traduz-se por IRA em cerca de um quarto dos doentes, que pode surgir em qualquer altura após o início da terapêutica. DIN está descrita em 4% dos casos<sup>2,3</sup>. Outros efeitos laterais, menos frequentes, constituem: hipocalcémia sintomática (por complexação do fármaco com o cálcio livre, sendo a gravidade dependente da dose e resolvendo em 1 a 2 semanas)<sup>22</sup>, hipomagnesémia e glomerulonefrite por deposição de cristais (cursando com proteinúria)<sup>21</sup>.

A prevenção da lesão renal envolve a hidratação adequada do doente (sobretudo antes e durante a administração), a administração endovenosa intermitente (menos nefrotóxica do que a perfusão contínua) e a evicção do fármaco na presença de insuficiência renal e do uso concomitante de outros nefrotóxicos<sup>2,3</sup>.

É necessário suspender o fármaco se o doente desenvolver IRA, procurando manter débito urinário elevado. A IRA é reversível após a suspensão<sup>2,3</sup>.

### Interferão Alfa

O interferão alfa é um agente biológico com múltiplas aplicações terapêuticas, possuindo, em particular, actividade antivírica (vírus da hepatite C).

Tem metabolismo renal, com degradação proteolítica rápida após reabsorção tubular. Necessita de ajuste de dose na insuficiência renal<sup>2,3</sup>.

O seu mecanismo de toxicidade é complexo, envolvendo, por exemplo, a indução de apoptose, a desregulação de mediadores imunológicos e a indução da síntese de auto-anticorpos<sup>3</sup>.

Aproximadamente um quarto dos doentes desenvolve necrose tubular aguda. Muito menos frequente é o desenvolvimento de glomerulopatia ou microangiopatia trombótica. A primeira pode associar-se a proteinúria ou mesmo síndrome nefrótica. A segunda foi descrita em doentes em tratamento com interferão por leucemia mielóide crónica, tricoleucemia e hepatite C crónica. O prognóstico renal é desfavorável na maioria dos casos, apesar da instituição de plasmaferese e/ou imunossuppressores<sup>23</sup>.

As formas peguladas do fármaco, sendo biologicamente mais activas e tendo maior semi-vida, são presumivelmente mais nefrotóxicas, pelo que não são recomendadas quando a TFG é inferior a 50 mL/min<sup>3</sup>.

A IRA implica a suspensão do fármaco e, na eventualidade de o doente desenvolver microangiopatia trombótica, deverá ser considerada a realização de plasmaferese<sup>2,3</sup>.

### Ganciclovir

O ganciclovir é um análogo nucleosídeo, estruturalmente relacionado com o aciclovir. Está indicado na profilaxia e tratamento da infecção por CMV. Cerca de 90% do fármaco tem eliminação intacta por via renal, pelo que é requerido ajuste de dose na insuficiência renal<sup>2,3</sup>.

Foram observados raros casos de IRA obstrutiva por precipitação intratubular do fármaco<sup>3</sup>. A administração de ganciclovir deve acompanhar-se de hidratação adequada, antes e durante o tratamento, e o seu uso deve ser suspenso se surgir IRA.

### Valaciclovir

O valaciclovir é um pró-fármaco do aciclovir, em relação ao qual apresenta espectro de acção similar. Necessita, de igual modo, de ajuste de dose na insuficiência renal<sup>3</sup>.

Foram descritos raros casos de microangiopatia

trombótica em associação com o seu uso, mas apenas em doentes imunodeprimidos<sup>24</sup>. A suspensão do fármaco é mandatória neste contexto e a instituição de plasmaferese deve ser considerada.

## BIBLIOGRAFIA

- SCHWARTZ EJ, SZCZECZ LA, ROSS MJ, KLOTMAN ME, WINSTON JA, KLOTMAN PE: Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(8):2412-20
- BERNS JS, KASBEKAR N: Highly Active Antiretroviral Therapy and the Kidney: An Update on Antiretroviral Medications for Nephrologists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(1):117-29
- IZZEDINE H, LAUNAY-VACHER V, DERAY G: Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005;45(5): 804-17
- HO ES, LIN DC, MENDEL DB, CIHLAR T: Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir dipivoxil and cidofovir is induced by the expression of human renal organic anion transporter. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:383-93
- WHARTENBY KA, DARNOWSKI JW, FREEMAN SM, CALABRESI P: A role for MAP kinase in the antitumor activity of a nucleoside analog. *Cancer Gene Ther* 2002;9(1):37-43
- CHERRY CL, LALA L, WESSELINGH SL: Mitochondrial toxicity of nucleoside analogues: mechanism, monitoring and management. *Sex Health* 2005;2(1):1-11
- Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV infection: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Available: //aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. (Accessed April 12, 2006)
- JAMES CW, STEINHAUS MC, SZABO S, DRESSIER RM: Tenofovir-related nephrotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004;24(3):415-8
- RIFKIN BS, PERAZELLA MA: Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am J Med* 2004;117(4):282-4
- Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients.
- BARRIOS A, GARCIA-BENAYAS T, GONZALEZ-LAHOZ J, SORIANO V: Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18(6):960-3
- DAUDON M, JUNGERS P: Drug-induced renal calculi: epidemiology, prevention and management. *Drugs* 2004;64(3):245-75
- SHIBER JR: Lactic acidosis caused by nucleoside analogues. *Am J Emerg Med* 2005;23(4):582-3
- COSSARIZZA A, MOYLE G: Antiretroviral nucleoside and nucleotide analogues and mitochondria. *AIDS* 2004;18(2):137-51
- FONTAINE H, VALLET-PICHARD A, CHAIX ML et al: Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in kidney recipients, hemodialysis patients, and patients with renal insufficiency. *Transplantation* 2005;80(8):1086-92
- IZZEDINE H, HULOT JS, LAUNAY-VACHER V et al: Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney Int* 2004;66(3):1153-8
- BENDELE RA, RICHARDSON FC: Adefovir nephrotoxicity and mitochondrial DNA depletion. *Hum Pathol* 2002;33(5):574
- ORTIZ A, JUSTO P, SANZ A et al: Tubular cell apoptosis and cidofovir-induced acute renal failure. *Antivir Ther* 2005;10(1):185-90
- WOLF DL, RODRIGUEZ CA, MUCCI M et al: Pharmacokinetics and renal effects of cidofovir with a reduced dose of probenecid in HIV-infected patients with cytomegalovirus retinitis. *J Clin Pharmacol* 2003;43(1):43-51
- HSU CC, LAI TI, LIEN WC et al: Emergent hemodialysis for acyclovir toxicity. *Am J Emerg Med* 2005;23(7):899-900
- BEAUFILS H, DERAY G, KATLAMA C et al: Foscarnet and crystals in glomerular capillary lumens. *Lancet* 1990;336:755
- JACOBSON MA, GAMBERTOGLIO JG, AWEKA FT, CAUSEY DM, PORTALE AA: Foscarnet-induced hypocalcemia and effects of foscarnet on calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(5):1130-5
- GALESIC K, BOZIC B, RACIC I, SCUKANEC-SPOLJAR M: Thrombotic microangiopathy associated with alpha-interferon therapy for chronic myeloid leukaemia. *Nephrol* 2006;11(1):49-52
- BELL WR, CHULAY JD, FEINBERG JE: Manifestations resembling thrombotic microangiopathy in patients with advanced human immunodeficiency virus (HIV) disease in a cytomegalovirus prophylaxis trial (ACTG 204). *Medicine (Baltimore)* 1997;76(5):369-80





*Hospital São João*