

Protocolo de manejo da nefrite intersticial aguda induzida por medicamentos em idosos: uma abordagem evidenciada para a segurança em saúde

AUTORES

Alan Maicon de Oliveira, Mestre em Ciências Farmacêuticas e Doutorando, Integrante da equipe do Cuidado Farmacêutico da Enfermaria da Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP).

João Paulo Vilela Rodrigues, Doutor em Clínica Médica, Integrante da equipe do Cuidado Farmacêutico da Enfermaria da Geriatria do HCFMRP-USP.

Fabiana Rossi Varallo, Doutora em Ciências Farmacêuticas, Professora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP de Ribeirão Preto.

Leonardo Régis Leira Pereira, Doutor em Toxicologia, Professor da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP de Ribeirão Preto.

RESUMO

Introdução: A polifarmácia em idosos está associada ao desenvolvimento de problemas relacionados à farmacoterapia, sendo especialmente relevante devido às condições crônicas degenerativas presentes nessa população. A Aliança Mundial para a Segurança do Paciente estabeleceu o desafio “Medicação sem danos” visando reduzir globalmente os danos relacionados a medicamentos, que afetam milhões de pessoas anualmente. A nefrite intersticial aguda (NIA) é um exemplo de evento adverso a medicamentos, frequentemente ligado à terapia medicamentosa em idosos. **Objetivo:** Elaborar um protocolo relacionado à NIA induzida por medicamentos para a prática em saúde baseada em evidências com foco na segurança do paciente, e disponibilizá-lo para consulta em uma unidade hospitalar de geriatria. **Metodologia:** O estudo foi conduzido como pesquisa-ação, envolvendo a equipe multidisciplinar da geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Durante reuniões clínicas da equipe, um possível caso de NIA foi discutido, instigando a investigação do tema pela equipe de cuidado farmacêutico. Utilizando uma abordagem baseada em evidências e experiência profissional, os farmacêuticos desenvolveram e adaptaram um protocolo educativo. Após a validação da equipe multidisciplinar, o protocolo foi implementado e disponibilizado para consulta.

Resultados: O material instrutivo é composto pelas seções de descrição, população mais afetada, causas, patogênese, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento, acompanhamento, prognóstico e prevenção relacionadas à NIA. Espera-se que a ferramenta elaborada e adaptada seja uma intervenção educativa em saúde, proporcionando conhecimentos sobre “o que fazer” e “como fazer”. O impacto quantitativo poderá ser mensurado em estudos futuros. **Considerações finais:** O material educativo revelou-se efetivo, melhorando a qualidade dos cuidados prestados aos pacientes idosos. Além disso, enfatizou a importância da prática em saúde baseada em evidências e proporcionou uma ferramenta para um cuidado centrado na pessoa, priorizando a segurança do paciente.

Palavras-chave: Eventos adversos relacionados a medicamentos; Nefrite intersticial aguda; Prática clínica baseada em evidências; Segurança do paciente; Cuidado centrado na pessoa.

INTRODUÇÃO

Uma recente revisão sistemática apresentou um panorama da necessidade de mais pesquisas relacionadas às intervenções realizadas para adequação da polifarmácia em idosos¹. A polifarmácia se refere ao uso concomitante de vários medicamentos (cinco ou mais, incluindo medicamentos sem receita, prescritos e/ou tradicionais e complementares)², e quando desnecessária está associada ao desenvolvimento de problemas relacionados à farmacoterapia (PRF)³. Os idosos estão em maior risco de polifarmácia devido às manifestações de doenças crônicas degenerativas e à busca por tratamentos para essas condições⁴. Esse cenário sugere a necessidade de máxima atenção por parte do setor de saúde em todas as esferas do sistema.

Além disso, a população idosa está em crescimento constante no contexto mundial, e as estimativas indicam que em breve essa será a população predominante em todas as nações⁴. Levando em consideração que as características inerentes ao envelhecimento podem predispor esses indivíduos a eventos adversos relacionados a medicamentos, como modificações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, as iniciativas dos profissionais de saúde para entender, solucionar e prevenir esses episódios tornam-se de extrema importância³.

O terceiro desafio da Aliança Mundial para a Segurança do Paciente⁵ visa otimizar a prescrição, distribuição e utilização de medicamentos, alertando sobre a ameaça de seu uso inapropriado. Intitulada “Medicação sem danos”, essa iniciativa tem como objetivo reduzir globalmente os danos relacionados ao uso inapropriado de medicamentos. Atualmente, estima-se que 1,3 milhão de pessoas sejam afetadas anualmente por esses eventos, e os gastos globais relacionados a esses episódios alcançam US\$ 42 bilhões por ano⁵.

A nefrite intersticial aguda (NIA), além de ser causada secundariamente por doenças autoimunes e outras infecções, é um exemplo de evento adverso a medicamentos e pode ser induzida pela terapia medicamentosa⁶. A NIA causa lesões renais, frequentemente acompanhadas pelo declínio da função renal⁶. Portanto, é uma das ocorrências que devem ser consideradas e monitoradas para reforçar a segurança do paciente.

A unidade de geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) possui 16 leitos, com uma média mensal de 20 internações, e concentra-se no cuidado aos idosos, proporcionando prevenção, tratamento e pesquisa das doenças que afetam essa população⁷. Além de ser uma modalidade de residência da FMRP-USP, a unidade conta com uma equipe de profissionais que inclui médicos assistentes e residentes, equipe de enfermagem, nutricionistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos e farmacêuticos clínicos. Alunos estagiários dessas áreas também têm a oportunidade de vivenciar a prática profissional na unidade. Portanto, a enfermaria de geriatria do HCFMRP-USP revela-se um ambiente propício para a realização deste estudo.

OBJETIVO

Elaborar e adaptar um protocolo relacionado à NIA induzida por medicamentos para a prática em saúde baseada em evidências, com foco na segurança do paciente, e disponibilizá-lo para consulta em uma unidade hospitalar de geriatria.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo sobre a implantação de um protocolo para a prática em saúde na enfermaria de geriatria do HCFMRP-USP. O estudo pode ser categorizado como pesquisa-ação, uma vez que visa resolver uma problemática vivenciada na prática. Esse tipo de estudo já foi descrito em outro trabalho publicado na *Revista Qualidade HC*⁸.

Durante uma das reuniões clínicas da equipe multidisciplinar da geriatria, foi discutido um caso de paciente que possivelmente desenvolveu NIA. Portanto, esse tema foi sugerido como objeto de estudo clínico para toda a equipe, que posteriormente apresentou seus achados. Para a equipe do cuidado farmacêutico – que foi implantado na geriatria pelos farmacêuticos clínicos⁷ e oferece serviços como reconciliação de medicamentos, revisão da farmacoterapia, acompanhamento farmacoterapêutico e educação em saúde – foi designada a investigação do tópico “NIA induzida por medicamentos”. Os farmacêuticos utilizaram-se da abordagem de saúde baseada em evidências e da experiência profissional para criar e adaptar o documento instrutivo. Após a conclusão da atividade, o material apresentado pelos farmacêuticos foi disponibilizado como um protocolo para a enfermaria e para consulta por todos os profissionais.

Esse material educativo em saúde é apresentado na seção de resultados deste trabalho no formato de um protocolo, para que possa ser útil aos leitores dessa maneira.

RESULTADOS

A ferramenta elaborada e adaptada destina-se a ser uma intervenção educativa em saúde, proporcionando conhecimentos sobre “o que fazer” e “como fazer”. O impacto quantitativo poderá ser mensurado em estudos futuros.



CUIDADO FARMACÊUTICO – CPAFF/FCFRP/USP
GERIATRIA - HCFMRP

PROTOCOLO PARA A PRÁTICA EM SAÚDE

Nefrite Intersticial Aguda/Alérgica (NIA)
Induzida por Medicamentos^{6,9-14}

Descrição:	
	Lesão tubulointersticial imunomediada;
	Desencadeada principalmente por medicamentos, infecção ou doenças autoimunes;
	Associada à deterioração da função renal.

Quem é mais afetado?	
	Mais comum em idosos;
	Especialmente relacionada a anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs).

Causas:	
	<p>Medicamentos que representam a maioria dos casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ antimicrobianos, ✓ AINEs, ✓ diuréticos, ✓ sulfonamidas, ✓ IBPs, ✓ Mesalazina, olsalazina, sulfasalazina, ✓ alopurinol, ✓ cimetidina, ✓ fenitoína.
	<p>Outros antimicrobianos incluem: etambutol, fluoroquinolonas, isoniazida, macrolídeos, sulfonamidas, tetraciclina e vancomicina;</p> <p>Outros medicamentos incluem: anticonvulsivantes (carbamazepina), antivirais (aciclovir, indinavir), anlodipino, azatioprina, captopril, clofibrato, diltiazem, agonistas dos receptores H2 da histamina (famotidina, ranitidina) e lítio.</p>

Patogênese:	
	Evento inicial relacionado ao episódio de NIA é a expressão de antígenos nefritogênicos endógenos ou antígenos exógenos processados por células tubulares;
	Presença de células T auxiliares e T-supressoras no infiltrado inflamatório sugere resposta celular (reações de hipersensibilidade mediadas por células T; lesão por citotoxicidade de células T);
	Resposta humoral pode estar envolvida, o que pode incluir proteínas do complemento, imunoglobulinas, anticorpos anti-membrana basal tubular;
	Infiltrados celulares inflamatórios, principalmente linfócitos T e macrófagos (fonte de citocinas que, entre outros: induz um processo de amplificação recrutando mais células inflamatórias e eosinófilos no interstício; lesões inflamatórias se transformam rapidamente em fibrogênese destrutiva fibrose intersticial caracterizada por perda de túbulos renais e acúmulo de fibroblastos e proteínas da matriz extracelular (colágenos, fibronectina, laminina)).

Apresentação clínica:	
	<p>Físico geral: verifique a febre; Pele: procure por erupção maculopapular.</p>
	O início das manifestações renais na NIA induzida pelo fármaco, ocorre, em média, em 10 dias, mas o período latente pode variar de 1 dia após alguns antibióticos e até vários meses com AINEs;
	A apresentação clínica varia, mas o declínio relativamente rápido da função renal, medido pela elevação da creatinina, é típico;
	Os pacientes geralmente apresentam sintomas inespecíficos de insuficiência renal aguda: oligúria, mal-estar, anorexia e náuseas ou vômitos;
	<p>Sintomas individuais relatados mais habitualmente na NIA induzida por antimicrobianos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ febre baixa: relatada em 70%-100%; ✓ erupção cutânea: relatada em 30%-50%; ✓ artralgias: relatadas em 15%-20%. <p>Manifestações de hipersensibilidade (febre baixa, erupção cutânea, eosinofilia) são relativamente comuns na NIA induzida por antimicrobianos; As manifestações extrarrenais incluem artralgias, mal-estar e transaminases hepáticas elevadas;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aumento da incidência desses sinais e sintomas entre idosos.
	<p>Erupção cutânea à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome DRESS)</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Manifestações de hipersensibilidade muito frequentes e graves; erupção cutânea pode evoluir para dermatite esfoliativa; ✓ As manifestações extrarrenais incluem hepatite, pneumonite e miocardite; ✓ O período de latência de 3-8 semanas entre a exposição ao medicamento e o início dos sintomas pode ajudar a diferenciar DRESS de outras síndromes de hipersensibilidade induzidas por medicamentos.

Fazendo o diagnóstico:	
	<p>Sintomas constitucionais: mal-estar, anorexia, artralgias; Manifestações de hipersensibilidade: febre baixa, erupção cutânea, eosinofilia.</p>
	Microhematúria, proteinúria não nefrótica e leucocitúria
	<p>Biópsia renal: necessária para o diagnóstico definitivo. Porém, não é necessário em todos os pacientes. Está indicada se o diagnóstico não for claro e se não houver contraindicações ao procedimento, se o paciente não melhorar, ou se estiver considerando a terapia com esteróides;</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Contraindicado se diátese hemorrágica, paciente não cooperativo, doença renal em estágio terminal, hipertensão descontrolada grave, sepse ou infecção renal; ▪ Achados histopatológicos típicos: Infiltração de células inflamatórias (células mononucleares, linfócitos T, número variável de plasmócitos e eosinófilos); Edema intersticial; Preservação de glomérulos e vasos sanguíneos; Fibrose intersticial inicialmente escassa.

<p>Exames de sangue:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hemograma completo com diferencial (anemia; eosinofilia ocorre com maior frequência (cerca de 80%) com NIA induzida por antibióticos beta-lactâmicos); ✓ Testes de função hepática.
<p>Urinálise:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Proteinúria; ✓ Piúria; ✓ Hematúria microscópica; ✓ Microscopia.
<p>Química sérica (para avaliar evidências de lesão renal):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Creatinina sérica elevada e ureia; ✓ Níveis anormais de potássio; ✓ Excreção fracionária de sódio geralmente >1%.
Os níveis séricos de imunoglobulina E (IgE) podem estar elevados;
Nenhum achado ultrassonográfico pode distinguir a NIA de outras causas de insuficiência renal aguda;
Teste para eosinófilos urinários não parece útil para o diagnóstico de NIA (a eosinofilia pode estar presente em outras condições, como cistite, prostatite e pielonefrite).

Tratamento:

<p>Cuidados de suporte</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Interromper medicamentos que possam ser precipitantes e, se vários medicamentos potencialmente precipitantes forem identificados, é razoável retirar o agente etiológico mais provável e substituir o maior número possível de outros medicamentos; ✓ Tratar as condições subjacentes e fornecer alívio sintomático para febre, erupção cutânea ou sintomas sistêmicos; ✓ Gerenciar fluidos e eletrólitos; ✓ Diálise temporária pode ser necessária.
<p>O tratamento precoce com esteroides (iniciado dentro de 7 dias após a suspensão da droga) pode melhorar os desfechos, mas o tratamento tardio parece ser semelhante ao tratamento de suporte em relação aos resultados.</p> <p>Estratégias de dosagem relatadas incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Prednisona 1 mg / kg / dia (ou dose equivalente IV) por 2-3 semanas, em seguida redução gradual ao longo de 3-4 semanas. ✓ Metilprednisolona 250 mg / dia IV pulso por 3 dias, em seguida, prednisona 0,5-1 mg / kg / dia por via oral (4 a 6 semanas). ✓ Metilprednisolona 500 mg IV por 2-4 dias, em seguida, prednisona 0,75 mg / kg / dia por via oral (3-6 semanas).

Acompanhamento:

Documentar suspeita de hipersensibilidade a medicamentos no prontuário do paciente e explicar, ao paciente, a necessidade de evitar o uso futuro.

Prognóstico:	
	Para a NIA induzida por medicamento, a maioria dos pacientes melhora espontaneamente após a retirada da(s) medicação(ões) precipitante(s)
	A recuperação da função renal para normal (ou quase normal) ocorre dentro de algumas semanas na maioria dos pacientes se os medicamentos forem retirados precocemente; Os pacientes que interromperem o medicamento suspeito dentro de 2 semanas do início da NIA têm maior probabilidade de recuperar a função renal basal.
	Erupção cutânea à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome DRESS) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamento imediato e cuidados de suporte podem resultar em recuperação, mas associados a 5% - 10% de mortalidade; ▪ Recaídas são comuns e podem ocorrer após a interrupção dos corticosteroides sem reexposição aos medicamentos suspeitos de causarem de reação.
	Fatores associados à recuperação incompleta incluem: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Inflamação difusa na biópsia (em vez de irregular); ✓ Excesso de neutrófilos (1% - 6%); ✓ Extensão ou gravidade da fibrose intersticial;
	✓ Atrasos no início do tratamento com corticosteroides

Prevenção:	
	Evitar precipitantes conhecidos em pacientes com NIA induzida por medicamentos.

Figura 1: Protocolo sobre nefrite intersticial aguda induzida por medicamentos implantado na geriatria do HCFMRP-USP.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O protocolo foi elaborado e adaptado por farmacêuticos com experiência em assistência e cuidado farmacêutico. Ele foi apresentado e validado mediante o parecer da equipe multidisciplinar da enfermagem de geriatria do HCFMRP-USP, sendo posteriormente implementado na mesma unidade. O material instrutivo mostrou-se útil para a equipe, melhorando os cuidados prestados no setor, além de enfatizar a prática em saúde baseada em evidências e servir como uma ferramenta para o cuidado centrado na pessoa, fundamentado nos aspectos de segurança.

REFERÊNCIAS

1. Cole JA, Gonçalves-Bradley DC, Alqahtani M, Barry HE, Cadogan C, Rankin A, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Ryan C, Hughes C. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Oct 11;10(10):CD008165. doi: 10.1002/14651858.CD008165.pub5.

2. World Health Organization. Medication safety in polypharmacy: technical report. Geneva: World Health Organization; 2019.
3. de Oliveira AM, Varallo FR, Rodrigues JPV, Aguilar GJ, da Costa Lima NK, Leira Pereira LR. Contribution of Pharmaceutical Care to Person-centered Health Care and the Safety of Pharmacotherapy for Hospitalized Older Individuals in Brazil: An Investigative Single-arm Intervention Trial. *Curr Drug Saf.* 2023;18(2):253-263. doi: 10.2174/1574886317666220614140433.
4. World Health Organization. Decade of healthy ageing: baseline report. Geneva: World Health Organization; 2020.
5. World Health Organization. Medication without harm: global patient safety challenge on medication safety. Geneva: World Health Organization; 2017.
6. DynaMed. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 –. Record No. 115064, Acute interstitial nephritis; [updated 2014 Dec 09]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=115064&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required.
7. Oliveira AM, Varallo FR, Rodrigues JPV, Pereira LRL. Protocol for the implementation of pharmaceutical care in geriatrics: strategy for safety in health care. *Rev Gaucha Enferm.* 2022 Aug 26;43:e20210236. doi: 10.1590/1983-1447.2022.20210236.en.
8. Prado CP, Moysés AMB, Pileggi SO, Silva L, Padula KM, Dallora MELV. Protocolo gerenciado na prevenção e tratamento de lesão por pressão. *Revista Qualidade HC.* 2022;10:26-30.
9. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Aug;6(8):461-70. doi: 10.1038/nrneph.2010.71.
10. Ray S, Delaney M, Muller AF. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *BMJ.* 2010 Sep 22;341:c4412. doi: 10.1136/bmj.c4412.
11. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008 Sep 15;78(6):743-50. PMID: 18819242.
12. Grad YH, Seifter JL, Levy BD, Loscalzo J. Clinical problem-solving. Bitter pills. *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1847-51. doi: 10.1056/NEJMcp0904937.
13. Savard S, Desmeules S, Riopel J, Agharazii M. Linezolid-associated acute interstitial nephritis and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2009 Dec;54(6):e17-20. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.07.013.
14. Augusto JF, Sayegh J, Simon A, Croue A, Chenebault JM, Cousin M, Subra JF. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Sep;24(9):2940-2. doi: 10.1093/ndt/gfp277.