

NEFROTOXICIDADE POR QUIMIOTERÁPICOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

NEPHROTOXICITY BY CHEMOTHERAPY IN CANCER PATIENTS

João Souza Moura Filho^I, Karen Krystine Gonçalves de Brito*^{II}

Resumo. O câncer é conceituado pelo crescimento desordenado das células. O índice de diagnósticos tem aumentado consideravelmente, chegando a se tornar uma das doenças com maior mortalidade precoce. Entre as formas de tratamento está a quimioterapia. Nesse contexto, todos os órgãos e sistemas são afetados pelo tratamento que, por vezes, pode gerar reações adversas como a nefrotoxicidade. Portanto, objetivou-se identificar na literatura científica, os fatores de nefrotoxicidade renal entre quimioterápicos para tratamento de pacientes oncológicos. Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, nas bases de dados do Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências da Saúde e Scientific Electronic Library Online, através dos descritores Nefropatia / Kidney Diseases; Tratamento farmacológico / Chemotherapy, Adjuvant; e Oncologia / Medical Oncology interligados pelo operador booleano AND. Os critérios de elegibilidade incluíram artigos completos, disponíveis em meio online, nos idiomas português e inglês, independente do espaço temporal, e consoantes com a temática abordada. Durante a busca, foram identificados 75 artigos, dos quais 47 elegíveis e 07 participantes da amostragem final. Os dados foram analisados de forma descritiva através de números absolutos e percentuais. Os estudos não apresentaram prevalência de acordo com os anos, sendo igualmente distribuídos entre 2008 e 2021, majoritariamente utilizando método transversal (57,1%) e distribuídos entre os idiomas português (14,2%) e inglês (95,8%). Conforme identificado, 19 fármacos utilizados em protocolos de tratamento quimioterápico se destacaram como de potencial nefrotóxico, para os quais puderam ser listados 12 mecanismos fisiopatológicos distintos, com prevalência para lesão tubular (sete citações), lesão renal aguda (seis citações) e proteinúria (três citações). Conclui-se, portanto, que tantos são fármacos para tratamento quimioterápico, quanto são os seus potenciais para gerar lesão renal. Conhecer esses fatores permite o planejamento de ações que atenuem no processo de nefrotoxicidade que, por sua vez, respalda maior eficiência das drogas.

PALAVRAS-CHAVE: Tratamento Farmacológico. Oncologia. Nefropatias.

Abstract. Cancer is conceptualized by the disordered growth of cells. The rate of diagnoses has increased considerably, becoming one of the diseases with the highest early mortality. Among the forms of treatment, there is chemotherapy. In this context, all organs and systems are affected by the treatment, which can sometimes cause adverse reactions such as nephrotoxicity. Therefore, we aimed to identify, in the scientific literature, the factors of renal nephrotoxicity among chemotherapeutic agents for the treatment of cancer patients. This is an Integrative Literature Review, in the following databases: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, Latin American Caribbean Literature in Health Sciences and Scientific Electronic Library Online, using the descriptors Nephropathy / Kidney Diseases; Pharmacological treatment / Chemotherapy, Adjuvant; and Oncology / Medical Oncology linked by the Boolean operator AND. Eligibility criteria included full articles, available online, in Portuguese and English, regardless of time frame, and consonant with the topic addressed. During the search, 75 articles were identified, of which 47 were eligible and 07 participated in the final sample. The studies did not show prevalence according to the years, being equally distributed between 2008 and 2021, mostly using a cross-sectional method (57.1%) and distributed between Portuguese (14.2%) and English (95.8%). As identified, 19 drugs used in chemotherapy treatment protocols stood out as having nephrotoxic potential, for which 12 different pathophysiological mechanisms could be listed, with prevalence for tubular injury (seven citations), acute kidney injury (six citations), and proteinuria (three citations). It is concluded, therefore, that there are as many drugs for chemotherapeutic treatment as their potential to generate kidney damage. Knowing these factors allows the planning of actions that attenuate the nephrotoxicity process, which in turn supports greater drug efficiency.

KEYWORDS: Chemotherapy Adjuvant. Medical Oncology. Kidney Diseases.

^IGraduado. Curso de Enfermagem na Faculdade de Enfermagem Nova Esperança. CEP 58070450. João Pessoa, Paraíba, Brasil.
ORCID ID: 0000-0003-0400-8408.

^{II}Enfermeira. Especialista em Enfermagem Nefrológica. Mestre e Doutora em Enfermagem pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Docente da Faculdades Nova Esperança.
CEP: 58067-695, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

*Autor correspondente: karenbrito.enf@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-2789-6957

INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida global, caracterizado pelo desenvolvimento socioeconômico e populacional, descrito no declínio acentuado nas taxas de mortalidade por doenças cérebro e cardiovascular e prevalência de diferentes fatores de risco tem sido apontado como relevante à ascensão substancial nos casos de cânceres mundiais.¹

O câncer é uma denominação genérica para o conjunto de mais de 200 doenças as quais se apresentam similares fisiopatologicamente pela multiplicação desordenada de algumas células, acometendo tecido propínquo, ou até mesmo órgãos distintos.¹ O Câncer é a principal causa de morte em humanos e também uma significativa barreira para o aumento da expectativa de vida, conforme as estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) que apontam como a primeira, ou segunda causa de morte antes dos 70 anos de idade em 112 dos 183 países e ocupa o terceiro ou quarto lugar em mais 23 países.²

Epidemiologicamente, a mortalidade por câncer é tão alta em níveis globais, quanto locais (em termos de Brasil). As tipificações mais recorrentes são: de pulmão, colo retal, estômago, fígado e mama. Segundo relatórios do International Agency for Research on Cancer (IARC), através da iniciativa Global Cancer Statistics (GLOBOCAN) que recolhe os dados epidemiológicos de 185 países e publica as atualizações a cada 2 anos, a expectativa para 2020 registra uma incidência de aproximadamente 19 milhões de casos de câncer em todo mundo, com 10 milhões de mortes. Mais de 60% dos casos se concentram nos 10 tipos mais frequentes, sendo responsáveis também por 70% de todas as mortes.³ Se tratando do Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) revela o

aparecimento de aproximadamente 625 mil novos casos de pessoas diagnosticadas com a doença, incluindo os casos de não melanoma. Com correções de subnotificações, esse quantitativo pode alcançar 685 mil diagnósticos.⁴ Embora, os dados de 2021 não estejam consolidados, os números, até outubro do ano corrente, apontam a incidência de 3.337 casos na capital João Pessoa.⁵

Existem três formas de tratamento do câncer: cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Elas são prescritas em conjunto, embora, muito raramente possam ser utilizadas isoladamente como modalidade terapêutica, variando apenas quanto a importância de cada uma e a ordem de sua indicação. Por quimioterapia antineoplásicos, entende-se a forma de tratamento sistêmico do câncer, através de medicamentos quimioterápicos administrados continuamente ou a intervalos regulares, que variam de acordo com os esquemas terapêuticos.⁶

A literatura farmacológica aponta a radioterapia como tratamento pioneiro utilizado no tratamento oncológico e foi descoberto nos tempos das I (1914–1918) e II (1939–1945) Guerras Mundiais. Fato é que sua indicação depende de cada caso, sendo ainda um dos meios mais utilizados em situações de controle, paliativo, ou até mesmo em busca da cura, ofertando assim, melhor qualidade de vida ao paciente.⁷

Apesar de ser um tratamento, o uso da quimioterapia consiste na infusão das substâncias para ação sistêmica, o que pode desencadear possíveis efeitos adversos ou colaterais, na maioria das vezes, muito comuns durante o esquema de medicação proposto, por causa dos agentes quimioterápicos. Comumente, atuam de

maneira não específica, podendo ocasionar danos às células do coração, dos rins, do sistema nervoso, dentre outros órgãos.⁸

Partindo especificamente para as alterações nefrológicas, os agentes quimioterápicos, utilizados de forma isolada ou combinada, podem desencadear disfunções renais pela toxicidade do fármaco, pela dosagem do esquema, ou mesmo como reação do organismo a metabolização e eliminação dos referidos fármacos. Esta toxicidade é classificada como aguda ou crônica e pode causar danos aos rins de diversas maneiras como lesar glomérulo e interstício, os segmentos tubulares e outros componentes do órgão a causar danos irreversíveis.⁹

Estudo realizado por Marcolino e colaboradores¹⁰ calculou o risco de toxicidade renal, em pacientes oncológicos submetidos a poliquimioterapia, baseados em idade e gênero, apontando que a homens (com hemoglobina > >11g/dL e idade entre 20–60 anos) apresentam 59% de toxicidade quando iniciam o tratamento com valores séricos de creatinina e ureia normais e 78%, quando já apresentam valores alterados antes do tratamento. Esses valores aumentam para 86% e 94% respectivamente, na faixa etária acima dos 70 anos. Já se tratando das mulheres (com hemoglobina > 10g/dL e idade entre 20–60 anos), os valores são os mesmos.

De forma geral, entende-se que a quimioterapia expõe os pacientes a uma sensibilidade ou maior risco para o desenvolvimento de lesões renais. A nefrotoxicidade nesse caso se apresenta com baixa na filtração glomerular, proteinúria, hidroeletrólitos desregulados, variação no acidobásico ou dos sistemas de concentração urinária. As drogas oncológicas, ao depender do tempo de uso, podem desencadear uma possível insuficiência renal.¹¹

Com isso, é indicado que, antes

de começar o protocolo de fármacos antineoplásicos que apresentem uma agressão renal relevante, ocorra a verificação da função do órgão a ser prejudicado e a causar possíveis riscos associados ao tratamento. As análises de parâmetros fisiológicos são indicadas para monitorização de paciente antes, durante e posterior à infusão do tratamento, com intuito de prevenir ou amenizar quadros de nefrotoxicidade em protocolos específicos e não específicos.¹²

Dentro da equipe multiprofissional de apoio ao paciente oncológico, elencamos o papel da enfermagem que é quem permanece a maior parte do tempo do tratamento ao lado do paciente realizando a administração dos medicamentos prescritos, também o conscientizando sobre a conduta que deverá aderir antes, durante e pós-tratamento. Fica sob a reponsabilidade da enfermagem a realização de consultas em que se devem verificar sinais vitais, aparecimento de possíveis queixas, sintomas, petequias entre outros. Porém, não podemos associar a enfermagem apenas as funções de assistência, uma vez que existem as atuações em meio da gestão, pesquisas e até mesmo educacional.¹³

Do mesmo modo, referenciando o tratamento quimioterápico, reações são vistas a todo instante, desde as mais rápidas, que acontecem ainda na administração dos medicamentos até as mais tardias. Ainda de acordo com Silva e colaboradores¹³, foi realizado um quantitativo de nove estudos nos quais expõem que a enfermagem tem uma forte influência de prevenir e atuar em situações de intercorrências e efeitos colaterais com ligação ao fármaco, amenizando o aparecimento destas ações. Com a diminuição de situações de pacientes intercorrendo, podemos evitar que haja um agravante com uma maior proporção. Logo, é de fácil entendimento que a atuação do enfermeiro sobre os pacientes oncológicos,

na quimioterapia, tem uma incumbência indispensável, já que existe uma redução significativa nas atuações sobre as reações ao tratamento.

Frente ao contexto explicitado e levando em consideração a incidência e mortalidade decorrente do câncer, justifica-se a importância de trazer o tema para estudo, com o intuito de contribuir para que haja um avanço nos tratamentos, ponderando que

MATERIA E MÉTODO

Realizou-se uma Revisão Integrativa da Literatura (RI) a qual se direciona a constatar, considerar e resumir conclusões de trabalhos com base em um tema central. Para tal, consideram-se seis fases: elaboração da questão norteadora, busca de amostragem, coleta de dados, análises de dados, discussão de resultados e a apresentação da revisão integrativa.¹⁴ Seguindo as etapas acima mencionadas, para condução da pesquisa, elaborou-se a seguinte questão norteadora: Quais fármacos quimioterápicos são nefrotóxicos para pacientes em tratamento oncológico e quais seus mecanismos fisiopatológicos? A partir da questão norteadora, como intuito de facilitar a definição dos descritores, utilizou-se a estratégia PVO-População, Variável de interesse e Outcome/ desfecho¹⁴, que foi definido como população do estudo “pacientes oncológicos”, a variável de interesse foi “fármaco” e o desfecho/ Outcome “nefrotoxicidade”.

Para responder à questão norteadora da revisão, realizou-se a busca bibliográfica das publicações indexadas nas seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval (MEDLINE/PubMed) e Literatura Latino-Americana do Caribe em Ciências

um dos meios é a quimioterapia que, por sua vez, pode trazer reações adversas, como a nefrotoxicidade. Em adição, associam-se a temática as atividades laborais do pesquisador. Parte da qual surgiu interesse pelo tema.

Diante do exposto, objetivou-se identificar, na literatura científica, os fatores de nefrotoxicidade renal entre quimioterápicos para tratamento de pacientes oncológicos.

da Saúde (LILAC's), por meio do Portal da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para melhor selecionar os arquivos, também foi utilizado o banco de periódicos Scientific Electronic Library Online (SCIELO).

A fim de operacionalizar, a busca foram utilizados os descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings Decs/MeSH: Nefropatia [Kidney Diseases]; Tratamento farmacológico [Chemotherapy, Adjuvant]; Oncologia [Medical Oncology]. Destaca-se que a expressão booleana AND foi o recurso adotado para a pesquisa com o intuito de se obter o maior número de estudos acerca da temática revisada guiando-se a partir do seguinte percurso padronizado:

MEDLINE, SCIELO, LILACS:

- Busca I: Nefropatia AND Tratamento farmacológico AND Oncologia;
- Busca II: Chemotherapy, Adjuvant AND Kidney Diseases AND Medical Oncology.

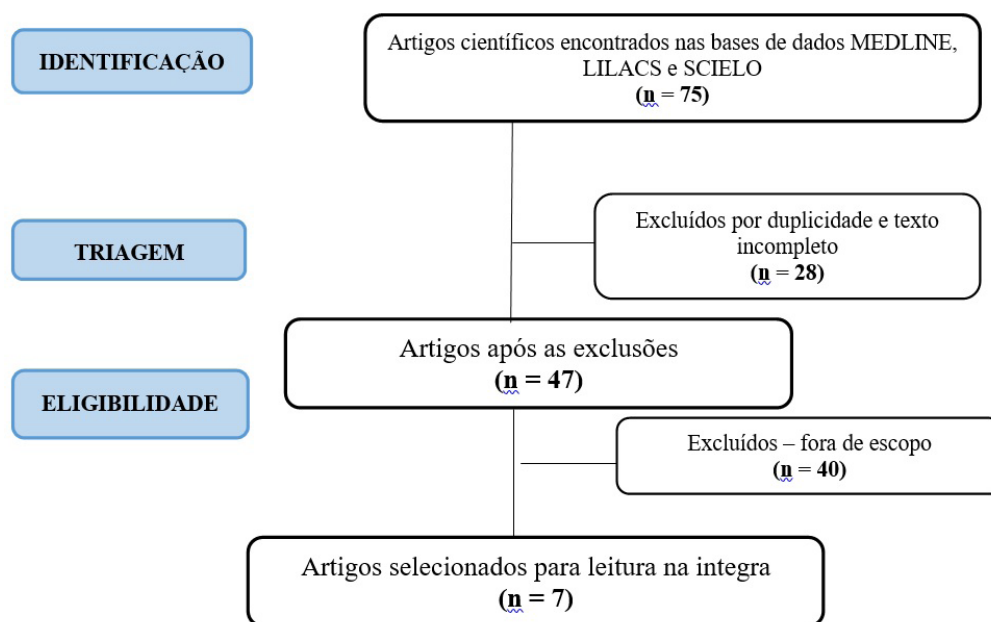
Os estudos foram localizados levando em consideração os seguintes critérios de inclusão/seleção para amostra: pesquisas originais, disponíveis na íntegra, por meio de acesso gratuito, que atendessem à questão norteadora, escritos em língua inglesa ou portuguesa, sem delimitação temporal, haja

vista, o pequeno número de publicações disponíveis na temática. Por sua vez, foram considerados fatores de exclusão os relatos de experiência, anais de congresso, artigos de reflexão, capítulos de livros, dissertações, teses, reportagens, notícias, editoriais, textos não científicos, duplicidade de artigos e artigos fora do escopo.

A busca e seleção dos artigos foi realizada entre os meses de abril e maio de 2022, por dois revisores de forma independente, no intuito de conferir maior rigor metodológico, sendo as discordâncias

solucionadas no devido instante da detecção, a fim de não comprometer o prosseguimento metodológico. Ao passo que os artigos foram selecionados por meio dos critérios de elegibilidade, seguiu-se o procedimento de leitura de títulos, resumos e, posteriormente, artigos completos, para análise se estes contemplavam a questão norteadora do estudo.

Aqueles que se enquadraram, como amostra do estudo, foi aplicado o instrumento de coleta de dados pré-estabelecido. O fluxograma da figura 1 descreve passo a passo de como foi a seleção dos artigos.



Fonte: Elaboração Própria. João Pessoa/PB, Brasil, 2022.

FIGURA 1: Fluxograma de seleção dos artigos a partir do protocolo PRISMA.

Para a análise e a síntese dos artigos que compuseram o corpo amostral, foi utilizado um instrumento construído para atender às necessidades dessa pesquisa, englobando informações sobre o título do artigo, ano de publicação, periódico, idioma, local de realização da pesquisa,

objetivos, características metodológicas, fármacos quimioterápicos nefrotóxicos.

A análise, apresentação dos resultados e discussão final foi realizada de forma descritiva e quantitativa, com o uso de estatística simples por porcentagem, sob a forma de gráficos, tabelas e quadros.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca e seleção dos artigos nas bases de dados com os descritores citados, chegou-se a um resultado de sete artigos que fizeram parte do corpo amostral da pesquisa. O quadro

1 resume as informações que foram retiradas dos estudos selecionados de acordo com o instrumento de coleta de dados já citado.

QUADRO 1 – Caracterização dos estudos contidos na amostra. João Pessoa/PB, Brasil, 2022.

Ano de publicação	Título	Periódico	Idioma	Local de realização da pesquisa (estado, país)	Objetivos	Método
2018	Nefrotoxicidade relacionada à quimioterapia citotóxica convencional	Acta méd. (Porto Alegre)	Português	Rio Grande do Sul	Análise de nefrotoxicidade de fármacos utilizados em protocolos de quimioterapias.	Revisão
2012	Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents.	Sociedade Americana de Nefrologia	Inglês	Sociedade Americana de Nefrologia	Avaliação do fator de toxicidade renal dos quimioterápicos e o surgimento de uma nova área que é a onco-nefrologia.	Revisão
2021	Nephrotoxicity as a Complication of Chemotherapy and Immunotherapy in the Treatment of Colorectal Cancer, Melanoma and Non-Small Cell Lung Cancer.	Agenda de Saúde Sustentável para as Américas 2030	Inglês	Polônia	Número e tipos de complicações renais e momentos de manifestação quando utilizada a droga antineoplásica.	Revisão
2014	Cisplatinum nephrotoxicity in oncology therapeutics: retrospective review of patients treated between 2005 and 2012.	Pediatr Nephrol	Inglês	New York	O objetivo desse estudo foi definir o espectro de nefrotoxicidade induzida por cisplatina na prática atual.	Estudo transversal
2010	Renal toxicity in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid vs. ibandronate: a retrospective medical records review.	J Cancer Res Ther	Inglês	Alemanha	Análises das taxas de insuficiência renal em paciente com mieloma múltiplo que fizeram uso de ácido zoledrônico e ibandronato.	Estudo transversal
2009	Cisplatin preparation error; patient management and morbidity.	J Oncol Pharm Pract	Inglês	Espanha	Erro na preparação e administração da cisplatina	Relato de caso
2008	Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group.	Pediatr Blood Cancer	Inglês	New York	Risco de uma variedade de efeitos tardios devido à própria doença, exposições ao tratamento (cirurgia, quimioterapia e radioterapia), problemas médicos subjacentes e comportamentos de saúde.	Revisão

Fonte: Elaboração Própria. João Pessoa/PB, Brasil, 2022.

Como observado, os estudos não apresentaram prevalência de publicação de acordo com os anos, sendo igualmente distribuídos entre 2008 e 2021, majoritariamente utilizando método transversal (57,1%) e distribuídos entre os idiomas português (14,2%) e inglês (95,8%). Conforme identificado na literatura, 19 fármacos, utilizados em protocolos de

tratamento quimioterápico para pacientes oncológicos, se destacaram como de potencial nefrotóxico, para os quais puderam ser listados 12 mecanismos fisiopatológicos distintos, com prevalência para Lesão Tubular (sete citações), Lesão Renal Aguda (seis citações) e Proteinúria (três citações) (Quadro 2).

QUADRO 2 – Mecanismos fisiopatológicos. João Pessoa/PB, Brasil, 2022.

Fármaco	N (%)	Mecanismo fisiopatológico
1. Cisplatina	5 (71,4%)	Lesão tubular proximal e distal - Lesão Renal Aguda
2. Metrotexato	3 (42,8%)	Necrose tubular; Nefropatia direta por cristais - Lesão renal aguda
3. Ifosfamida	3 (42,8%)	Lesão tubular proximal e síndrome de falconi.
4. Carboplatina	3 (42,8%)	Proteinúria grau 3.
5. Ciclofosfamida	1 (14,2%)	Lesão epitelial vesical tubular; cistite hemorrágica.
6. Alcaloides de vinca	1 (14,2%)	SIADH (Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético).
7. Gemcitabina	2 (28,5%)	Microangiopatia trombótica - Lesão renal aguda
8. Pemetrexedo	2 (28,5%)	Proteinúria grau 3; Diminuição do clearance de creatinina; necrose tubular aguda (NTA), acidose renal - Lesão Renal Aguda
9. Bevacizumabe	2 (28,5%)	Proteinúria grau 3; Hipertensão nova ou agravada - lesão renal específica.
10. IFN	1 (14,2%)	Síndrome nefrótica com níveis de proteína urinária.
11. Mitomicina c	1 (14,2%)	Lesão endotelial direta e irreversível.
12. Carfilizomib	1 (14,2%)	Lesão renal aguda.
13. Lenalidomida	1 (14,2%)	Síndrome de Fanconi e Síndrome de Dress.
14. Cetuximabe	1 (14,2%)	Hipomagnesemia.
15. Ipilimumab	1 (14,2%)	Lesão renal aguda.
16. Nivolumabe	1 (14,2%)	Nefrite tubulointersticial crônica com lesão aguda de células tubulares.
17. Pembrolizumab	1 (14,2%)	Nefrite tubulointersticial e difusa ativa.
18. Acido zoledronico	1 (14,2%)	Insuficiência Renal.
19. Paclitaxel	1 (14,2%)	Complicações Renais grau 3.

Fonte: Elaboração Própria. João Pessoa/PB, Brasil, 2022.

O termo câncer remete a um grupo de mais de 200 doenças, caracterizadas pelo mesmo mecanismo, crescimento e multiplicação descontrolado de células anormais. A incidência e prevalência dos casos de câncer tem aumento gradativamente, principalmente, em decorrência dos fatores de risco modificáveis, bem como, da

mudança na expectativa de vida brasileira.¹⁵

O tratamento para o câncer envolve basicamente cirurgias, radioterapia e quimioterapia, utilizados isoladamente ou de maneira complementar. Nesse contexto, se diversificam os fármacos utilizados, tanto quando os tipos de câncer conhecidos, sem mencionar, das mais variadas

combinações que podem ser realizadas para protocolos quimioterápicos específicos.¹⁶

No caso específico dos agentes quimioterápicos, os quais são infundidos para atuação sistêmica no organismo, os efeitos adversos podem ser significativos, com consequências direta sobre a função renal, já que este órgão responde, na maioria das vezes, pela excreção dos fármacos, por isso é imprescindível conhecer seu mecanismo fisiopatológico.⁹

O fármaco mais citado entre os artigos investigados foi a Cisplatina^{17-20,9}, que apresenta a nefrotoxicidade com maior potencial de destaque entre seus efeitos adversos, especialmente em pacientes pediátricos.¹⁹

A fisiopatogênica está associada ao efeito cumulativo de dosagem do fármaco.¹⁸ O efeito tóxico causa apoptose e necrose das células, podendo acarretar lesão em diversos compartimentos renais, especialmente os túbulos renais, levando a perda da função renal de forma aguda ou mesmo irreversível.^{17,20}

Nos casos de LRA normalmente há Necrose Tubular Aguda (NTA). Cerca de 3 horas, após a administração da droga, ocorre aumento da TFG por aumento do fluxo renal. Inicialmente, a lesão renal progressiva por cisplatina se manifesta pela azotemia, sucedendo a proteinúria. Poliúria pela elevação da reabsorção ao dano tubular e hipomagnesemia, síndrome de Fanconi e diabetes insipidus podem se manifestar, secundariamente.⁹

A lesão renal aguda ocorre quando há diminuição súbita da função renal, avaliada pela taxa de filtração glomerular, impossibilitando que o órgão realize sua principal função, a eliminação das escórias nitrogenadas (azotemia) e a preservação da homeostase hidroeletrólítica do organismo.²¹

A segunda droga mais citada

foi o Metrotexato utilizada isolada ou concomitantemente com outras drogas como a Leucovorina. O mecanismo nefrotóxico está relacionado a precipitação do fármaco e metabólitos no lúmen tubular renal que resulta em eliminação tardia da droga e seus metabólitos.¹⁷ Em altas doses, o Metrotexato pode causar insuficiência renal por nefropatia direta por cristais, que se depositam majoritariamente no túbulo contorcido distal ou mesmo NTA.⁹

A Ifosfamida tem alto poder nefrotóxico, o que por sua vez, já a associa ao uso de urotetor, os quais possuem a função de se ligarem aos metabólitos tóxicos e a ciclofosfamida que se acumula na bexiga, formando assim compostos não-tóxicos. Com isso, o fármaco atua de forma preventiva evitando cistite hemorrágica causada pelas drogas antineoplásicas.²⁰

O principal efeito adverso da ifosfamida é a lesão renal. As manifestações nefrotóxicas incluem tubulopatias como lesão tubular proximal ou Síndrome de Fanconi, hipocalcemia, uricosúria, aminoacidúria e diabetes insípido nefrogênico; além disso, a LRA é muitas vezes reversível, mas pode ser permanente.^{20,9}

A Síndrome de Fanconi caracteriza-se pela dificuldade na reabsorção do túbulo proximal e, por isso, a acidose tubular renal é apenas uma das alterações do transporte tubular neste segmento do néfron. Portadores desta Síndrome costumam apresentar aminoacidúria, fosfatúria, glicosúria, proteinúria, poliúria e acidose metabólica hiperclorêmica.²²

Outra droga citada, a carboplatina, apresenta efeito similar a cisplatina, porém com menor potencial nefrotóxico, haja vista que não é transformada em metabólitos tóxicos. Sua fisiopatologia está mais relacionada ao desenvolvimento de proteinúria, em seus variados graus (I, II e/ou III). No entanto,

quando administrada em altas doses também pode acarretar dano tubular.^{9,17,23}

Proteinúria é quando ocorre a quebra da barreira glomerular, uma estrutura bastante seletiva e de cargas iônicas negativas a qual representa excelente barreira evitando a entrada de proteína no espaço urinário. Quando acometida essa estrutura, geralmente, os pacientes apresentam diminuição/alteração da taxa de filtração glomerular o que, por sua vez, está associada a problemas renais.²¹

Em seguida, foi citada a Ciclofosfamida que apresenta mecanismo similar a ifosfamida, uma vez que pertencem a mesma classe, lesando diretamente o epitélio vesical e células do túbulo proximal. As principais manifestações de lesão renal incidem sobre cistite hemorrágica e Síndrome da Síndrome da Inapropriada do Antidiurético (SIADH). Ressalta-se, no entanto, que não há relação clara entre o dano renal e a exposição cumulativa à droga, embora a terapia combinada com platina aumenta o risco de lesão renal.⁹

A Síndrome da Secreção Inapropriada do Hormônio Antidiurético (SIADH) tem a característica de causar prejuízo, durante a eliminação de água, por não ter a capacidade de regulação oriunda da secreção de hormônio antidiurético (ADH). Nessa condição, altos níveis do hormônio fazem o corpo reter água em vez de excretá-la normalmente na urina, prejudicando o equilíbrio hidroeletrólítico. Além disso, o transporte tubular proximal fica inibido, levando a maior perda urinária de ácido úrico.²⁴

Os alcaloides de vinca também podem acarretar a SIADH, porém sem outros sintomas associados, posto que têm seu metabolismo via hepática, o que diminui relações tóxicas renais.⁹

A gemcitabina, importante fármaco para tratamento de tumores de alta prevalência, como câncer de mama e pulmão,

tem reconhecido potencial nefrotóxico. Pesquisa aponta que uma série de casos de 29 pacientes, tratados com gemcitabina, descreveram as várias manifestações clínicas renais. Todos os pacientes desenvolveram lesão renal aguda, a hipertensão nova ou agravada ocorreu em 26/29 pacientes, enquanto edema (21/29) e insuficiência cardíaca congestiva (7/29) também complicaram a terapia com o fármaco.²⁰

O Pemetrexedo e Bevacizumabe, também encontrados na busca, apresenta mecanismos fisiopatológicos semelhantes, causando proteinúria que pode ser revertida após descontinuidade do tratamento.^{20,23} Alguns outros fármacos foram citados uma única vez cada. O IFN (interferon alfa-2^a), causa lesão renal por acometer os podócitos renais.²⁰

A mitomicina C é o fármaco que mais tem associação à Nefrotoxicidade, embora só tenha sido citada em um artigo, por ocasionar lesão endotelial direta e irreversível, diretamente proporcional a progressão do tempo de tratamento, ou seja, apresenta afeito cumulativo.⁹

O Carflizom pode acarretar a lesão renal aguda (LRA) por numerosos mecanismos, como insulto pré-renal, microangiopatia trombótica e Síndrome de Lise Tumoral. Nas situações de toxicidade pré-renal, a LRA pode ser instável, restabelecendo a taxa de filtração glomerular (TFG), fazendo o uso de Nacetilcisteína para maior eficácia.⁹

A lenalidomida pode acarretar nefrite com complicações, Síndrome de Fanconi e Síndrome de DRESS (Síndrome de Hipersensibilidade a Drogas com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos).⁹ Síndrome de hipersensibilidade tem início agudo, origina-se na maioria das vezes dentro de dois primeiros meses, após a administração do fármaco. Apresentam sintomas comuns como febre, afecção da pele grave com pápulas

infiltrantes, edema facial ou dermatite escamosa, linfadenopatia, anormalidades hematológicas (hipereosinofilia, linfócitos atípicos) e envolvimento de órgãos internos (hepatite, cardiopatia, nefrite intersticial, pneumonite intersticial).²⁵

Outro fármaco, o catuximabe, é responsável por ocasionar vazão renal de magnésio – hipomagnesemia.²⁰ Como já dito anteriormente, os rins têm a função de filtrar metabolitos, logo são considerados um dos maiores sítios regulatórios do balanço do magnésio. Apenas 3 a 5% do magnésio filtrado são excretados na urina. O magnésio urinário é reconhecido como tendo efeito inibidor na cristalização, nucleação e crescimento do cristal de oxalato de cálcio.²⁶

O Ipilimumab causa lesão tubular aguda leve e fibrose intersticial inflamatória em pacientes que fazem uso do fármaco. Sendo observado estudos realizados, nota-se que o percentual de distúrbios renais, durante a infusão dos protocolos de terapias dupla, é maior em confronto a monoterapia.²³

Muito utilizado para tratamento do melanoma, o nivolumabe esteve relacionado ao aparecimento de nefrite tubulointersticial crônica com lesão aguda de células tubulares. A administração de fármacos com esteroides demonstrou ótima regulação nos níveis de creatinina dos pacientes.²³

Por fim, o ácido zoledrônico, o qual eleva o risco referente de insuficiência renal significativamente, impõe a realização do teste da função renal, antes e durante o protocolo de tratamento, possuindo

contraindicação para intervalos menores de três a quatro semanas. Sugere-se que a toxicidade renal esteja associada a elevada dose do ácido e/ou pequenos intervalos de administrações da medicação.²⁷

Como observado entre os achados desse estudo, tanto quanto são os tipos de cânceres, existem também fármacos para os tratar, seja de forma isolada ou concomitante. Fato certo é que muitos desses apresentam alta efetivamente para os tratamentos, assim como potencial para acarretar nefrotoxicidade.

Esta revisão de estudos permitiu o aprofundamento em um tema de extrema relevância para pacientes que são submetidos ao tratamento com antineoplásico, ressaltando assim a importância da união entre duas áreas, a oncologia e a nefrologia.

A nefrotoxicidade segue como um dos maiores obstáculos, durante o tratamento sistêmico quimioterápico, mesmo diante de conhecimento de diversos mecanismos fisiopatológico o único que temos é contar com medidas que auxiliam no manejo das possíveis reações. Assim, tendo que ser feita a avaliação de fatores de risco, sua correção, além de garantir assistência adequada e realizar rotineiramente o monitoramento da função renal, sendo essas ainda, as melhores condutas preventivas.

O estudo apresentou como limitações a dificuldade em encontrar estudos que respondessem a temática, com base nos descritores indexados na plataforma do Decs Saúde.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante o desenvolvimento deste trabalho, foi possível observar que os dezenove fármacos citados apresentam uma

complicação direta nos rins, incapacitando ou limitando a realização da sua função.

Durante da realização

desse trabalho, foi possível identificar a carência de estudos na área abordada, o que pode ser considerado fator limitante. Nota-se que se faz cada vez mais

importante e necessário caminhar por temas que possuem fatores de relevância para contribuição do avanço da saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA) [homepage na internet]. Câncer: O que é câncer?., 2020 [acesso 14 set 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel R L, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021; 71(3): 209-249.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
4. Instituto Nacional de Câncer (INCA) [homepage na internet]. Estimativa 2020: Introdução. 2020. [acesso 14 sets 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao#:~:text=A%20mais%20recente%20estimativa%20mundial,c%3%A2nceres%20de%20pele%20n%3%A3o%20melanoma> Banco de dados do Sistema Único de Saúde [homepage na internet]. Indicadores em saúde. [acesso 20 out 2021]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/webtabx.exe?PAINEL_ONCO/PAINEL_ONCOLOGIABR.def
5. Brasil. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle, & Coordenação-Geral dos Sistemas de Informação. Manual de bases técnicas da oncologia. SIA/SUS-sistema de informações ambulatoriais. 2021.
6. Fonseca A S, Afonso S R. Atualidades da Assistência de Enfermagem em Oncologia. São Paulo: Centro Paula Souza, 2020.
7. Fonseca A S, Afonso S R. Atualidades da Assistência de Enfermagem em Oncologia. São Paulo: Centro Paula Souza, 2020.
8. Mattiello I C, Trapp A G, Kroth L V. Nefrotoxicidade relacionada à quimioterapia citotóxica convencional. *Acta méd. (Porto Alegre)*. 2018; 214-224.
9. Silva NAT, Marcolino K G A, Frade R I, Alves F. Análise comparativa das principais alterações hematológicas e renais em pacientes adultos com câncer metastático submetidos à poliquimioterapia. *NBC-Periódico Científico do Núcleo de Biociências*. 2020; 10(20).
10. Bonassa, E, Santana T. Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos. 4ª Edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2012.
11. Silva S S F, Cavalcante C B T L, Souza Anizio M, Oliveira Sobreira A G, Oliveira Santos J

- M, Pinto A C S, et al. Ações de enfermeiros no manejo do paciente em tratamento quimioterápico: Revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*. 2021; 10(6): e37710615795-e37710615795.
12. Souza M T D, Silva M D D, Carvalho R D. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*. 2010; 8(1): 102-106.
13. Instituto Nacional de Câncer (INCA) [homepage da internet]. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer, 2011[acesso 20 set 2021]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc_do_cancer_2ed.pdf
14. Instituto Nacional de Câncer (INCA) [homepage da internet]. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer, 2011[acesso 20 set 2021]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc_do_cancer_2ed.pdf
15. Jones D P, Spunt S L, Green D, Springate J E. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & câncer*. 2008;51(6): 724-731.
16. Vila-Torres E, et al. Erro de preparação de cisplatina; manejo do paciente e morbidade. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2009; 15(4): 249-253.
17. Finkel M, et al. Nefrotoxicidade da cisplatina na terapêutica oncológica: revisão retrospectiva de pacientes atendidos entre 2005 e 2012. *Nefrologia pediátrica*. 2014; 29(12): 2421-2424.
18. Perazella M A. Onco-nefrologia: toxicidade renal de agentes quimioterápicos. *Revista Clínica da Sociedade Americana de Nefrologia*. 2012; 7(10): 1713-1721.
19. Riella M C. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 6.ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018.
20. Soeiro E M D, Helou C M D B. Aspectos clínicos, fisiopatológicos e genéticos das tubulopatias hereditárias na infância. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2015; 37(1):385-398.
21. Jagieła J, Barnicki P, RYZ J. Nefrotoxicidade como complicação da quimioterapia e imunoterapia no tratamento do câncer colorretal, melanoma e câncer de pulmão de não pequenas células. *Revista Internacional de Ciências Moleculares*. 2021; 22(9): 4618.
22. Maruichi M D, et al. Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético. *Arquivos Médicos da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*. 2017;41-45.
23. Muciño-Bermejo J, León-Ponce M D, Briones-Vega C G, Guerrero-Hernández A, Sandoval-Ayala O I, Sáenz-Coronado A G, et al. Síndrome de DRESS. Reporte de un caso clínico. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2013; 51(3): 330-335.
24. Carmen R, Amaro P R, Amaro J L, Goldberg J. Comportamento do magnésio urinário em pacientes com litíase renal. *J Bras Nefrol*. 2005; 27(3): 146-149.
25. Weide R, et al. Toxicidade renal em pacientes com mieloma múltiplo recebendo ácido zoledrônico vs. ibandronato: uma revisão retrospectiva de prontuários. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2010; 6(1):31.