

Relato de caso: Insuficiência renal crônica estágio 5 D em paciente com doença renal crônica medicado com varfarina

Case Report: End stage renal disease in a chronic kidney patient on warfarin therapy

Autores

Claudia Patricia
Quiterio Bento¹

Maria Soares²

Christine Molin³

Luis Martins³

Jonathan Martins³

Marcelo Mazza³

Miguel Riella³

¹ Serviço de Nefrologia - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro.

² Departamento de Patologia clínica. Universidade Federal do Paraná.

³ Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Data de submissão: 02/09/2014.

Data de aprovação: 19/12/2014.

Correspondência para:

Claudia Patricia Quiterio Bento.
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro - Serviço de Nefrologia.
Avenida da Noruega, 5000-508
Lordelo, Vila Real, Portugal.
E-mail: claudiaqbento@gmail.com

DOI: 10.5935/0101-2800.20150043

RESUMO

Introdução: A terapêutica com varfarina pode provocar hematuria grave e lesão renal aguda pela formação de cilindros eritrocitários oclusivos. Estas alterações são sugestivas de uma doença recentemente conhecida como nefropatia relacionada pela varfarina. **Caso Clínico:** Apresentamos um doente de 74 anos de idade com doença renal crônica estágio 3 A, que progrediu com declínio na taxa de filtração glomerular (TFG) após o início de terapêutica com varfarina devido a um quadro fibrilação atrial. O diagnóstico foi confirmado pela histologia renal, que demonstrou a presença de oclusão tubular por cilindros eritrocitários, achados consistentes com este diagnóstico. O paciente não recuperou a TFG, tendo iniciado terapêutica substitutiva da função renal. **Discussão:** O objetivo da descrição deste caso clínico é alertar para a complicação associada a este fármaco e reforçar a necessidade de monitorização cuidada da função renal e dos parâmetros de coagulação em doentes tratados com a varfarina. A patogênese e o prognóstico desta entidade também serão discutidos.

Palavras-chave: diálise; insuficiência renal crônica; uso de medicamentos.

ABSTRACT

Background: Warfarin therapy can provoke severe hematuria and acute kidney injury with the presence of occlusive red blood cell casts. These findings are compatible with a recently described disease entity, warfarin related nephropathy, which adversely affects renal and patient outcome. **Case report:** We report a 74-year-old man with chronic kidney disease stage 3 A, who developed a decline in glomerular filtration rate (GFR) after the initiation of warfarin therapy due to of atrial fibrillation. The diagnosis could be confirmed by renal histology which showed occlusion of renal tubules by red blood cells and casts consistent with this diagnosis. The patient did not recover the GFR and started renal replacement therapy in June (fourteen months after starting warfarin) 2014. **Discussion:** The aim of the present report is to alert for this drug recognized complication and reinforce the need of carefully motorization of kidney function and coagulation parameters in patients treated with warfarin. The pathogenesis and outcome of warfarin-related nephropathy is also discussed here.

Keywords: dialysis; kidney failure, chronic; medication therapy management.

INTRODUÇÃO

A varfarina é o anticoagulante oral mais comumente prescrito no tratamento de eventos trombóticos.^{1,2} A nefropatia relacionada com a varfarina pode causar lesão renal aguda (LRA) devido à hemorragia glomerular e oclusão tubular por células eritrocitárias.^{1,3} A biópsia renal pode demonstrar glóbulos vermelhos (GV) no espaço de *Bowman* e túbulos; cilindros

eritrocitários, os quais se localizam preferencialmente nos segmentos do nefrônio distal.³ Esta doença pode acometer doentes com ou sem doença renal crônica (DRC).^{1,4}

O objetivo da descrição deste caso clínico é alertar a comunidade nefrológica para esta séria complicação e reforçar a necessidade de uma monitorização cuidadosa da função renal e dos parâmetros da coagulação em doentes tratados com varfarina.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino de 74 anos, raça caucasiana, com antecedentes pessoais de diabetes tipo 2 com 14 anos de evolução (insulinodependente, bom controle glicêmico HbA1c - 5,2%) e DRC secundária à glomerulonefrite pós-estreptocócica diagnosticada em 2012 por meio de biópsia renal. O paciente foi admitido em novembro de 2012 para investigação de síndrome nefrítica. Duas semanas antes da admissão, referiu ter desenvolvido uma infecção respiratória. O paciente apresentou piora da função renal, com um pico de creatinina sérica (SCr) de 5,4 mg/dL e ureia de 117 mg/dL (função renal basal SCr - 1,1 mg/dL); sedimento urinário ativo; edema periférico; proteinúria (1,5 g/dia) e hipertensão arterial. Uma biópsia renal percutânea foi realizada e demonstrou esclerose global em 5 glomérulos (5/22); glomerulonefrite proliferativa e exsudativa focal com a formação de crescentes em dois glomérulos; sem sinais de nefropatia diabética. A microscopia por imunofluorescência evidenciou depósitos difusos granulares de C3 no mesângio e nos capilares glomerulares. Testes serológicos [Fator antinuclear (FAN), antiDNA de duplo filamento (dsDNA), anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)] foram negativos; marcadores serológicos para a infecção pelo VIH, VHB e VHC também foram negativos; complemento (fração de C3 baixo e C4 normal) e antistreptolisina O (ASO) elevado. Baseando-se na história clínica e nas alterações histopatológicas, o diagnóstico de glomerulonefrite pós-estreptocócica foi feito. Foi iniciada terapêutica imunossupressora com pulsos de metilprednisolona (1000 mg/dia durante três dias), seguida de 60 mg/dia de prednisolona oral. Não foi necessária terapêutica substitutiva da função renal (TSFR). O paciente teve alta 22 dias após a admissão com valor de SCr de 3,47 mg/dL e ureia de 112 mg/dL. A terapêutica com prednisolona foi suspensa 3 meses após o seu início, com evidência de melhoria da função renal até um valor mínimo de SCr de 2,24 mg/dL e ureia de 87 mg/dL.

Em abril de 2013, iniciou terapêutica com varfarina devido à fibrilação atrial. Outras medicações utilizadas incluíam: alfapoetina 4.000 UI/semana, calcitriol 0,5 mg/dia, colecalciferol 0,5 mg/semana, furosemida 40 mg/dia, bisoprolol 2,5 mg/dia, ácido acetilsalicílico 81 mg/dia, sinvastatina 20 mg/dia e insulina. A sua função renal permaneceu estável até dezembro de

2013 (SCr - 2,4 mg/dL; taxa de filtração glomerular estimada (TFG) de 28,3 ml/min/1,73 m²). Em janeiro de 2014, o seu valor de SCr aumentou para 3,47 mg/dL sem fator precipitante identificado. Ele negou o uso de fármacos nefrotóxicos, episódios infecciosos, hipotensão, insuficiência cardíaca descompensada, diarreia ou hemorragia gastrointestinal. Causas obstrutivas foram excluídas pela ecografia renal. A sua única queixa relacionava-se com episódios intermitentes de hematúria macroscópica. Devido à perda de função renal, decidiu-se pela realização de nova biópsia renal. O uso de varfarina foi suspenso por uma semana antes do internamento (para a realização de biópsia renal). O seu exame físico na admissão era normal. A função renal piorou progressivamente até um máximo de SCr de 4,25 mg/dL e ureia de 114 mg/dl. Proteinúria de 75 mg/dL; sedimento urinário com mais de 100 eritrócitos por campo de grande ampliação sem dismorfismo (alteração no *dipstick* para a pesquisa de hematúria desde a introdução de varfarina).

Outros exames complementares de diagnóstico demonstraram: complemento normal; sem picos monoclonais na eletroforese; ANAs, dsDNA e ANCA negativos; marcadores serológicos (VHB, VHC, VIH) negativos. Uma nova biópsia foi realizada (Figuras 1, 2, 3 e 4), tendo sido identificados 20 glomérulos na microscopia ótica. Havia esclerose global de 7 glomérulos e crescente fibrosa em 1 glomérulo, interpretada como seqüela histopatológica do episódio de glomerulonefrite pós-infecciosa prévio; outros glomérulos exibiam discreta expansão mesangial e discreto espessamento das alças capilares glomerulares, achados que foram atribuídos à nefropatia diabética, classe IIa. Sinais túbulo-intersticiais de cronicidade em 50% da extensão cortical. Cilindros eritrocitários nos túbulos (alguns oclusivos) e alterações degenerativas e regenerativas do epitélio tubular foram observados, achados estes que são compatíveis com os relatos prévios de nefropatia por varfarina existentes na literatura. Imunofluorescência sem alterações.

A elevada suspeita clínica para o agravamento da função renal no nosso paciente enquadrava-se no quadro de nefropatia associada à varfarina, a qual foi confirmada pelas alterações típicas presentes na biópsia renal. A terapêutica com varfarina não foi reiniciada, contudo a sua função renal continuou a agravar, tendo iniciado hemodiálise em junho de 2014 (14 meses após o início de terapêutica com varfarina).

Figura 1. Glomérulo com crescente fibrocelular (*). Compartimento túbulo-intersticial com sinais de atrofia e fibrose (+). HE, 100x.

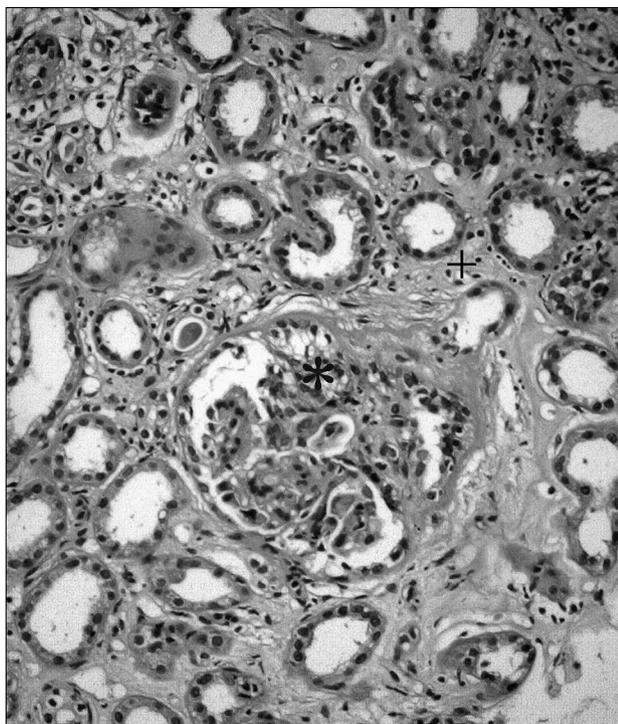
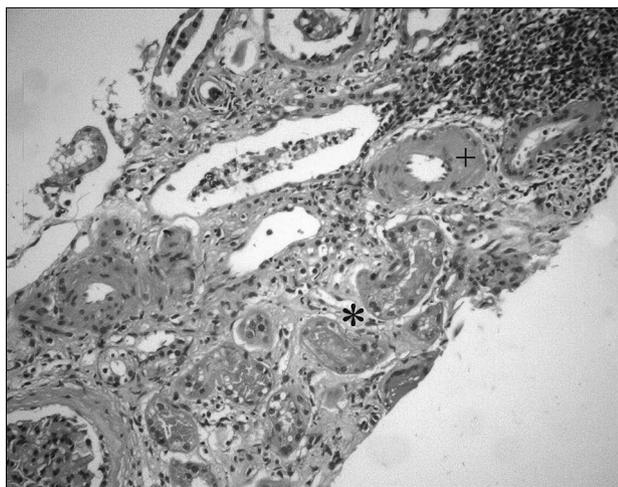


Figura 2. Túbulos com cilindros hemáticos (*). Arteriola com sinais de esclerose hialina em grau moderado a acentuado (+). HE, 100x.



DISCUSSÃO

Efeitos adversos no rim associados à terapêutica com varfarina foram descritos, tais como: hemorragia, atrombolismo, nefrite intersticial, vasculite leucocitoclástica e, mais recentemente, nefropatia relacionada com a varfarina.^{3,5-9} Esta última entidade pode causar LRA pela indução de hemorragia glomerular e obstrução tubular por cilindros eritrocitários sem a presença de hemorragia clinicamente relevante secundária a níveis supratrapêuticos de INR (INR > 3,0).^{1,3,4,7}

Figura 3. Glomérulo com expansão moderada da matriz intercapilar, atribuível à nefropatia diabética (*). Túbulos com cilindros hemáticos e hemácias fragmentadas (+). HE, 100x.

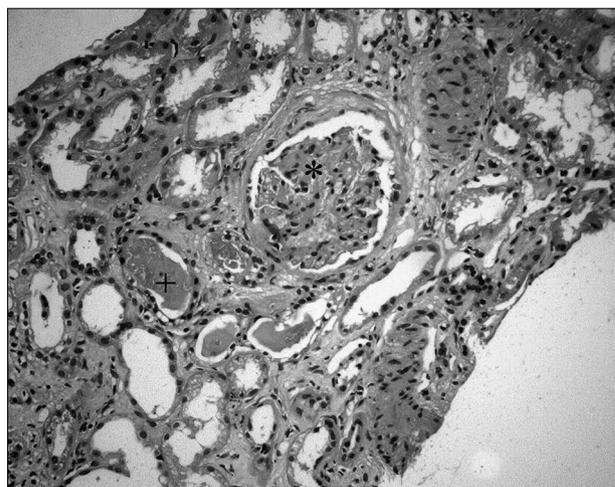
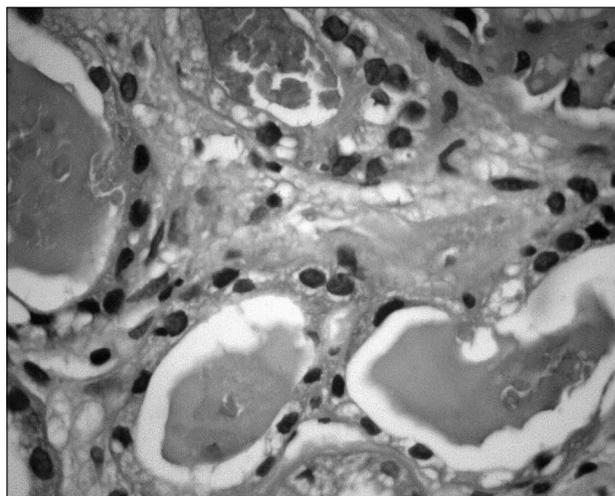


Figura 4. Túbulos contendo hemácias íntegras e degeneradas e alterações epiteliais degenerativas e regenerativas. HE, 400x.



O mecanismo principal pode ser decorrente da hemorragia glomerular com obstrução mecânica dos túbulos pelos cilindros eritrocitários e/ou diretamente pela ação nefrotóxica dos produtos de degradação dos glóbulos vermelhos.^{3,10} A descrição original desta patologia foi baseada na presença de alterações histológicas típicas presentes na biópsia renal, as quais podem demonstrar eritrócitos no espaço de *Bowman*, túbulos e cilindros eritrocitários oclusivos predominantemente nos nefrônios distais.^{3,11} Esta entidade clínica pode ocorrer tanto em pacientes com DRC e em pacientes sem DRC.⁴ Pacientes idosos com DRC subjacente, diabetes, hipertensão e insuficiência cardíaca são fatores de risco para o desenvolvimento de LRA durante a terapêutica com varfarina.⁴ De acordo com relatos na literatura, esta entidade tem sido associada

a lesão renal irreversível, pode acelerar a progressão da DRC pré-existente e aumentar o risco de mortalidade.^{1,4,7,10,12,13} A incidência da nefropatia relacionada com a varfarina é difícil de ser determinada. De acordo com Brodsky *et al.*,⁴ que analisaram 15.258 pacientes tratados com varfarina, a nefropatia relacionada com a varfarina ocorreu em 20,5% (33% em pacientes com DRC, 16,5% em pacientes sem DRC). A taxa de mortalidade em um ano foi superior no grupo de doentes com nefropatia relacionada à varfarina *versus* o grupo de pacientes sem esta patologia (31,1% *vs.* 18,9%).

A ausência do valor de INR (a presença de hematuria macroscópica pode ser um sinal de INR supratherapêutico) na descrição do nosso caso clínico é um fator limitante; no entanto, a biópsia renal pode sugerir o diagnóstico. Além disso, não foi encontrada uma relação significativa entre o grau de elevação do INR e o risco de nefropatia relacionada com a varfarina.^{4,12,13}

No presente caso, o diagnóstico foi baseado na biópsia renal em associação com a história clínica (presença de hematuria no *dipstick* dois meses após a introdução de varfarina e referência a episódios intermitentes de hematuria macroscópica). A hematuria presente no *dipstick* pode ser um sinal precoce de hemorragia glomerular secundária à nefropatia relacionada com a varfarina.

Neste doente não havia outros eventos clínicos que pudessem explicar o declínio da TFG e causas urológicas para a hematuria foram excluídas. As alterações presentes na biópsia renal foram compatíveis com o diagnóstico de nefropatia relacionada com a varfarina (cilindros eritrocitários nos túbulos, alguns dos quais oclusivos). A evolução clínica foi desfavorável, o que está de acordo com trabalhos publicados (iniciou hemodiálise 6 meses após o diagnóstico). Em conclusão, a presença de hematuria em doentes hipocoagulados deverá alertar-nos para esta entidade clínica. A conscientização sobre esta patologia deverá reforçar a necessidade de uma monitorização cuidada do sedimento urinário, função renal e dos parâmetros da coagulação. Em doentes com DRC, o risco

de hipocoagulação excessiva é maior, exigindo ajustes mais frequentes das doses.

REFERÊNCIAS

1. An JN, Ahn SY, Yoon CH, Youn TJ, Han MK, Kim S, et al. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients. *PLoS One* 2013;8:e57661.
2. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, Anderson AM, Crowley MR, Baird MF, et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am J Kidney Dis* 2010;56:823-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.05.023>
3. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1121-6. PMID: 19577348 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.024>
4. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80:181-9. PMID: 21389969 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.44>
5. Volpi A, Ferrario GM, Giordano F, Antiga G, Battini G, Fabbri C, et al. Acute renal failure due to hypersensitivity interstitial nephritis induced by warfarin sodium. *Nephron* 1989;52:196. PMID: 2500616 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000185636>
6. Yaghoubian B, Ngo B, Mak M, Ostrzega E, Tesoro J, Mitani GH. Warfarin-induced leukocytoclastic vasculitis. *Cutis* 2005;75:329-38. PMID: 16047871
7. Lim AK, Campbell DA. Haematuria and acute kidney injury in elderly patients admitted to hospital with supratherapeutic warfarin anticoagulation. *Int Urol Nephrol* 2013;45:561-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-012-0364-0>
8. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. *Urology* 2000;55:22-4. PMID: 10654888 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295\(99\)00388-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0090-4295(99)00388-X)
9. Kapoor KG, Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J* 2008;38:281-3. PMID: 18380703 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01646.x>
10. Moreno JA, Martín-Cleary C, Gutiérrez E, Rubio-Navarro A, Ortiz A, Praga M, et al. Haematuria: the forgotten CKD factor? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:28-34.
11. Abt AB, Carroll LE, Mohler JH. Thin basement membrane disease and acute renal failure secondary to gross hematuria and tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:533-6. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70209-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70209-5)
12. Brodsky SV, Collins M, Park E, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy G, et al. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c142-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000312877>
13. Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, Nadasdy T, Nadasdy G, Wu H, et al. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1856-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010101110>