

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE MEDICINA E CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

DOUTORAMENTO EM INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

E MEDICINA TRANSLACIONAL

**Síndromes e Manifestações Renais Associadas ao
Uso de Medicamentos**

Alexandre Miguel Pais Martins Baptista



2024

ALEXANDRE MARTINS BAPTISTA

Síndromes e Manifestações Renais Associadas ao Uso de Medicamentos

**Programa de Doutoramento em
Investigação Clínica e Medicina Translacional**

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Ana Macedo

Professora Doutora Ana Marreiros

Professor Doutor André Coelho



2024

Síndromes e Manifestações Renais Associadas ao Uso de Medicamentos

Declaração de autoria do trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, inédito e original. Os autores e trabalhos consultados encontram-se devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluídas

(Ass: Alexandre Baptista)

© *Copyright* Alexandre Martins Baptista

A Universidade do Algarve reserva para si o direito, em conformidade com o disposto no Código do Direito de Autor e dos Direitos Conexos, de arquivar, reproduzir e publicar a obra, independentemente do meio utilizado, bem como de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição para fins meramente educacionais ou de investigação e não comerciais, conquanto seja dado o devido crédito ao autor e editor respetivos.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho representa o fim de um percurso académico iniciado em 1995, resultante de todo um esforço dos meus pais. Sem eles, nunca aqui teria chegado. Sem as ferramentas que me deram e sem o apoio incondicional, esta etapa nunca teria tido um princípio e nem, obviamente, um fim.

Mas o caminho faz-se diariamente, seguindo a nossa vontade e objetivos, ultrapassando e compreendendo as dificuldades que nele se vão instalando, sem nunca perder o foco. Já Winston Churchill dizia que “o sucesso não é definitivo, o fracasso não é fatal: é a coragem de continuar que conta”. A resiliência faz muito do que nós somos, em que nos transformamos.

Mas seguir caminho não é fácil e, apesar do elevado nível de resiliência, foram de facto muitas as pedras que se colocaram no caminho. Mas sejamos honestos. Este trajeto, que pode ser, sem dúvida, realizado sozinho, faz-se muito melhor se o fizermos acompanhado. E a meu lado, com toda a certeza, tem estado a melhor companhia que poderia desejar. Companheira, mulher, mãe dos meus filhos, mulher de armas e furacão de vontade, deu-me essa força e apoio, permitindo que, passo a passo, o caminho se fosse fazendo. Para ti Gina, um especial muito obrigado.

Chegando agora a esta fase, foram várias as pessoas que tiveram a sua influência e às quais estou grato por me terem ajudado. Em primeiro lugar ao meu orientador, Prof. Doutor André Coelho, que em 2020 aceitou o meu convite para este projeto e que me foi orientando dentro desta área da farmacologia e da farmacovigilância. À Prof^a. Ana Macedo, sempre disponível para me ajudar nestas amarguras de como bem escrever e orientar uma tese. À Prof^a. Ana Marreiros, um apoio amigo de retiro e reflexão sobre os dados e o seu trabalho. Na companhia e com o apoio deles, este trajeto foi ficando sem as pedras e mais facilmente caminhável.

Ao Dr. César Costa, que me ajudou a desbravar o caminho dentro da *Uppsala Monitoring Centre* e facilitou toda a ligação entre mim, o *Infarmed* e a *Vigibase*.

Finalmente, quero agradecer a todos os que à minha volta são responsáveis por manter e partilhar um espírito de boa disposição, capazes de trabalhar e argumentar com espírito construtivo, sempre acompanhado de uma boa gargalhada.

Nunca nos esqueçamos...”rir é o melhor remédio” (e não tem reações adversas)!!!

RESUMO

Os medicamentos mudaram o mundo e permitiram aumentar a esperança média de vida, além da qualidade da mesma. No entanto, tal como facas de dois gumes, são fortes indutores de morbimortalidade num contexto onde se integram as reações adversas medicamentosas.

Os rins, órgãos depurativos e parte interessada no xenometabolismo, encontram-se extremamente expostos a todas as interações com os medicamentos, pelo que o desenvolvimento de reações adversas medicamentosas com manifestações renais é mais do que esperado. Apesar da abundância de estudos sobre a interação entre medicamentos e rins, não só se constata a dispersão e desorganização das informações existentes, como também se identificam hiatos significativos na informação disponível. Assim, este trabalho visa não apenas consolidar e adicionar novos dados, mas também identificar padrões emergentes e potenciais riscos associados a novas moléculas, proporcionando uma base sólida para futuras intervenções clínicas e políticas de saúde.

Os autores realizaram um trabalho baseado na VigiBase e estruturado em quatro principais clusters de manifestação renal – i) Doença Renal Aguda, ii) Desordens Glomerulares, iii) Nefrolitíase e iv) Desordens Tubulares. As notificações de cada um destes clusters foram filtradas através dos termos MedDRA mais apropriados e, com este planeamento, conseguiu-se, além de estruturar e clarificar os fenótipos renais mais frequentes ou os associados a pior prognóstico, reconhecer também os medicamentos mais envolvidos, os que apresentam maior associação aos diferentes fenótipos, além de identificar um conjunto de moléculas tidas como potenciais novas nefrotoxinas.

Deste trabalho, além do acima referido, resulta a necessidade de um maior número de estudos sobre a área, a urgência de educar os diferentes agentes envolvidos na identificação e notificação das diversas reações adversas, conferir maiores competências e, desta forma, melhorar a segurança do doente ao melhorar a segurança do medicamento.

Palavras-Chave: Farmacovigilância; Reações adversas medicamentosas; Lesão renal aguda; Desordens Glomerulares; Nefrolitíase; Desordens Tubulares.

ABSTRACT

Medications have transformed the world and have enabled an increase in average life expectancy, as well as its quality. However, like double-edged swords, they are significant contributors to morbidity and mortality within the context of adverse drug reactions.

The kidneys, as detoxifying organs and key players in xenometabolism, are exceedingly exposed to all interactions with medications. Therefore, the development of adverse drug reactions with renal manifestations is more than expected. Despite the abundance of studies on the interaction between drugs and the kidneys, there is not only a noticeable dispersion and disorganization of existing information, but also significant gaps identified in the available data. Thus, this work aims not only to consolidate and add new data but also to identify emerging patterns and potential risks associated with new molecules, providing a solid foundation for future clinical interventions and health policies.

The authors conducted a study based on VigiBase, structured into four main clusters of renal manifestations: (i) Acute Kidney Disease, (ii) Glomerular Disorders, (iii) Nephrolithiasis, and (iv) Tubular Disorders. Reports from each of these clusters were filtered using the most appropriate MedDRA terms. With this approach, it was possible not only to structure and clarify the most frequent renal phenotypes or those associated with a worse prognosis but also to recognize the most involved medications, those showing a greater association with different phenotypes, and to identify a set of molecules considered potential new nephrotoxins.

From this work, besides the aforementioned findings, emerges the need for a greater number of studies in this area and the urgency to educate the various agents involved in the identification and reporting of adverse drug reactions. Enhancing competencies in this way will improve patient safety by enhancing medication safety.

Keywords: Pharmacovigilance; Adverse Drug Reactions; Acute Kidney Disease; Glomerular Disorders; Nephrolithiasis; Tubular Disorders.

ÍNDICE DE CONTEÚDOS

<i>AGRADECIMENTOS</i>	v
<i>RESUMO</i>	vi
<i>ABSTRACT</i>	vii
<i>ÍNDICE DE CONTEÚDOS</i>	viii
<i>ÍNDICE DE FIGURAS</i>	xi
<i>ÍNDICE DE GRÁFICOS</i>	xi
<i>ÍNDICE DE TABELAS</i>	xiii
<i>LISTA DE ABREVIATURAS</i>	xvii
<i>PREÂMBULO</i>	xix
<i>CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO GERAL</i>	1
1.1. Nascimento dos Medicamentos e a Farmacologia.....	2
1.2. Farmacovigilância	3
1.3. Os Efeitos dos Medicamentos	4
1.4. Classificação das Reações Adversas Medicamentosas	5
1.5. Farmacotoxicidade no Mundo.....	6
1.6. Toxicidade Renal.....	7
1.7. Epidemiologia da Toxicidade Renal	8
1.8. Racional para o Estudo	10
<i>CAPÍTULO 2. OBJETIVOS</i>	13
2.1. Objetivos	14
2.1.1. Finalidade do Estudo	14
2.1.2. Objetivos Geral e Específicos	15
<i>CAPÍTULO 3. MATERIAIS E MÉTODOS</i>	17
3.1. Classificação MedDRA	18
3.2. O Acesso aos Dados	18
3.3. Estrutura da Tese.....	20
3.4. Filtros para Clusters Renais	21
3.5. Tratamento de Dados.....	23
3.6. Desproporcionalidade	24
3.7. Score Bibliográfico	24
<i>CAPÍTULO 4. POPULAÇÃO GLOBAL</i>	27
4.1. Introdução	28
4.2. Resultados	28

4.3. Prognóstico.....	33
4.4. Índice de Desproporcionalidade.....	36
4.5. Realidade Portuguesa.....	37
4.6. Conclusão	40
<i>CAPÍTULO 5. DESORDENS RENAI E URINÁRIAS</i>	<i>43</i>
5.1. Introdução	44
5.2. Resultados	44
5.3. Prognóstico.....	50
5.4. Índice de Desproporcionalidade.....	52
5.5. Realidade Portuguesa.....	53
5.6. Conclusão	56
<i>CAPÍTULO 6. DOENÇA RENAL AGUDA.....</i>	<i>59</i>
6.1. Introdução	60
6.2. Resultados	60
6.3. Prognóstico.....	68
6.4. Índices de Desproporcionalidade e Score Bibliográfico	70
6.5. Realidade Portuguesa.....	73
6.6. Discussão	74
6.7. Estudos Comparativos	80
6.8. Direções Futuras.....	81
6.9. Conclusão	82
6.10. Drug-Associated Acute Kidney Disease: Data From a World Pharmacovigilance Database.....	84
<i>CAPÍTULO 7. DESORDENS GLOMERULARES</i>	<i>95</i>
7.1. Introdução	96
7.2. Resultados	96
7.4. Prognóstico.....	104
7.3. Índices de Desproporcionalidade e Score Bibliográfico	106
7.5. Realidade Portuguesa.....	109
7.6. Discussão	110
7.7. Estudos Comparativos	118
7.8. Direções Futuras.....	119
7.9. Conclusão	119
7.10. Drug-Related Glomerular Phenotypes: A Global Pharmacovigilance Perspective	122
7.11. Drug-Associated Nephrotic Syndrome: A Global Pharmacovigilance Perspective	134
<i>CAPÍTULO 8. NEFROLITÍASE</i>	<i>145</i>
8.1. Introdução	146

8.2. Resultados	146
8.3. Prognóstico.....	154
8.4. Índices de Desproporcionalidade e Score Bibliográfico	156
8.5. Realidade Portuguesa.....	159
8.6. Discussão	160
8.7. Estudos comparativos	166
8.8. Direções Futuras.....	166
8.9. Conclusão	167
8.10. Characterizing Drug-Associated Nephrolithiasis: Insights from Global Adverse Drug Reaction Database.....	170
<i>CAPÍTULO 9. DESORDENS TUBULARES.....</i>	<i>197</i>
9.1. Introdução	198
9.2. Resultados	199
9.3. Prognóstico.....	206
9.4. Score Bibliográfico e Índices de Desproporcionalidade	208
9.5. Realidade Portuguesa.....	212
9.6. Discussão	213
9.7. Estudos Comparativos	221
9.8. Investigações Futuras	221
9.9. Conclusão	222
<i>CAPÍTULO 10. LIMITAÇÕES DO ESTUDO</i>	<i>225</i>
<i>CAPÍTULO 11. PERSPECTIVAS DE FUTURO</i>	<i>229</i>
<i>CAPÍTULO 12. CONCLUSÃO FINAL.....</i>	<i>233</i>
<i>ANEXOS.....</i>	<i>241</i>
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	<i>250</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Classificação cronológica das doenças renais induzidas por medicamentos.....	10
Figura 2 Etapas consideradas para desenvolvimento do estudo.....	14
Figura 3 Etapas evolutivas do desenvolvimento do trabalho	20

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Evolução anual das notificações existentes na VigiBase no período avaliado	28
Gráfico 2 Principais países notificadores de RAM expressas na população global da VigiBase	29
Gráfico 3 Qualificação dos agentes notificadores das RAM da população global da VigiBase.....	29
Gráfico 4 Distribuição das notificações por escalões etários dos consumidores com RAM expressas na população global da VigiBase.	30
Gráfico 5 Grupos SOC e respetivas frequências de reações adversas medicamentosas reportados na população global da VigiBase	31
Gráfico 6 Principais termos (PT) MedDRA reportados na população global da VigiBase.....	32
Gráfico 7 Principais classes medicamentosas - ATC (WHODrug) envolvidas nas notificações espontâneas descritas na população global da VigiBase	32
Gráfico 8 Principais princípios ativos "Suspeitos" descritos nas notificações espontâneas descritas na população global da VigiBase	33
Gráfico 9 Distribuição das notificações espontâneas reportadas na população global da VigiBase, de acordo com a gravidade considerada.....	33
Gráfico 10 Critérios de gravidade das notificações espontâneas descritas na população global da VigiBase.....	34
Gráfico 11 Mortalidade por classe medicamentosa (WHODrug)	35
Gráfico 12 Principais princípios ativos "Suspeitos" descritos nas notificações espontâneas fatais descritas na população global da VigiBase	35
Gráfico 13 Sexo dos consumidores nacionais descrito nas notificações da população global.....	37
Gráfico 14 Principais SOC (MedDRA) reportados nas notificações nacionais da população global	38
Gráfico 15 Distribuição das principais classes ATC nas notificações espontâneas nacionais da população global	39
Gráfico 16 Principais princípios ativos reportados como "suspeitos" nas notificações da população global	39
Gráfico 17 Principais países notificadores de RAM expressas na SOC "Desordens Renais e Urinárias"	44

Gráfico 18 Evolução anual das notificações descritas na SOC “Desordens Renais e Urinárias”	45
Gráfico 19 Qualificação dos agentes notificadores das RAM descritas na SOC "Desordens Renais e Urinárias"	45
Gráfico 20 Distribuição das notificações por escalões etários dos consumidores com RAM descritas na SOC "Desordens Renais e Urinárias"	46
Gráfico 21 Classes medicamentosas envolvidas na SOC "Desordens Renais e Urinárias"	47
Gráfico 22 Critérios mais frequentemente reportados como critérios de gravidade de uma notificação espontânea pertencentes à SOC: “Desordens Renais e Urinárias”.	50
Gráfico 23 Mortalidade por classe ATC (WHODrug) nas “Desordens Renais e Urinárias”	52
Gráfico 24 Principais escalões etários dos consumidores reportados nas notificações espontâneas na SOC "Desordens Renais e Urinárias" associada ao uso de medicamentos	53
Gráfico 25 Distribuição das principais classes ATC nas notificações espontâneas da SOC " Desordens Renais e Urinárias"	55
Gráfico 26 Critérios mais frequentemente reportados como critérios de gravidade de uma notificação espontânea portuguesa pertencentes à SOC: “Desordens Renais e Urinárias”	56
Gráfico 27 Principais países notificadores de RAM expressas no cluster “Desordens Glomerulares”	61
Gráfico 28 Qualificação dos agentes notificadores das RAM pertencentes ao cluster “Doença Renal Aguda”	61
Gráfico 29 Evolução anual do número de notificações de “Doença Renal Aguda” associada ao uso de medicamentos	62
Gráfico 30 Distribuição das notificações por escalões etários dos consumidores com RAM descritas no cluster “Doença Renal Aguda”	62
Gráfico 31 Critérios de gravidade das notificações referentes ao fenótipo "Doença Renal Aguda"	68
Gráfico 32 Mortalidade em cada classe ATC nas notificações do cluster "Doença Renal Aguda"	69
Gráfico 33 Distribuição das notificações portuguesas do fenótipo "Doença Renal Aguda" distribuídas por escalões etários dos consumidores	73
Gráfico 34 Principais países notificadores de RAM expressas no cluster “Desordens Glomerulares”	97
Gráfico 35 Qualificação dos agentes notificadores das RAM pertencentes ao cluster “Desordens Glomerulares”	97
Gráfico 36 Distribuição das notificações por escalões etários dos consumidores com RAM descritas no cluster “Desordens Glomerulares”	98
Gráfico 37 Principais critérios de gravidade das notificações espontâneas do fenótipo "Desordens Glomerulares" associadas ao uso de medicamentos.	104
Gráfico 38 Mortalidade em cada classe ATC nas notificações do cluster "Desordens Glomerulares"	105
Gráfico 39 Distribuição das notificações portuguesas do fenótipo "Desordens Glomerulares" distribuídas por escalões etários dos consumidores	109

Gráfico 40 Principais países notificadores de RAM expressas no cluster “Nefrolitíase”	147
Gráfico 41 Qualificação dos agentes notificadores das RAM pertencentes ao cluster “Nefrolitíase”	147
Gráfico 42 Distribuição das notificações por escalões etários dos consumidores com RAM descritas no cluster "Nefrolitíase".	148
Gráfico 43 Principais critérios de gravidade das notificações espontâneas do fenótipo "Nefrolitíase" associado ao uso de medicamentos	154
Gráfico 44 Mortalidade associada a cada classe ATC nas notificações da "Nefrolitíase"	155
Gráfico 45 Principais países notificadores de RAM expressas no cluster “Desordens Tubulares”	199
Gráfico 46 Qualificação dos agentes notificadores das RAM pertencentes ao cluster “Desordens Tubulares”	200
Gráfico 47 Distribuição das notificações por escalões etários dos consumidores com RAM descritas no cluster "Disfunção Tubular"	200
Gráfico 48 Principais critérios de gravidade das notificações espontâneas do fenótipo "Desordens Tubulares" associadas ao uso de medicamentos	206
Gráfico 49 Mortalidade em cada classe ATC nas notificações do cluster "Desordens Tubulares"	208

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I Filtros de termos MedDRA usados para filtrar notificações, por clusters de doenças estudadas	21
Tabela II Dados obtidos em cada separador das bases de dados da VigiBase.....	23
Tabela III Top-20 de princípios ativos de acordo com o índice de desproporcionalidade.....	36
Tabela IV Principais termos MedDRA reportados e co-reportados nas notificações da SOC "Desordens Renais e Urinárias".....	46
Tabela V Principais classes medicamentosas notificadas e respetivos termos MedDRA mais frequentemente descritos em cada classe	48
Tabela VI Principais princípios ativos envolvidos nas notificações da SOC: “Desordens Renais e Urinárias”, por classes medicamentosas (WHODrug)	49
Tabela VII Principais princípios ativos reportados como "suspeitos" ou "concomitantes" nas notificações espontâneas da SOC "Desordens Renais e Urinárias"	50
Tabela VIII Termos MedDRA reportados nas notificações fatais referentes à SOC "Desordens Renais e Urinárias"	51
Tabela IX Princípios ativos suspeitos e classes ATC mais frequentemente inscritas nas notificações fatais referentes ao SOC "Desordens Renais e Urinárias"	51
Tabela X Principais princípios ativos reportados por índice de desproporcionalidade, avaliados nas notificações “Desordens Renais e Urinárias”	52

Tabela XI Termos MedDRA Principais e Acompanhantes reportados nas notificações da SOC "Desordens Renais e Urinárias".....	54
Tabela XII Principais princípios ativos reportados como "suspeitos" ou "concomitantes" nas notificações espontâneas da SOC "Desordens Renais e Urinárias" associada ao uso de medicamentos.....	55
Tabela XIII Principais termos MedDRA reportados e co-reportados nas notificações do fenótipo "Doença Renal Aguda"	63
Tabela XIV Distribuição das notificações do fenótipo "Doença Renal Aguda" por classe medicamentosa ATC.....	63
Tabela XV Principais princípios ativos reportados como "suspeitos" e como "concomitantes" no fenótipo "Doença Renal Aguda"	64
Tabela XVI Distribuição dos principais princípios ativos "suspeitos" reportados nas notificações do fenótipo "Doença Renal Aguda", por sexo	65
Tabela XVII Principais princípios ativos reportados nas notificações do cluster "Doença Renal Aguda", por classe ATC (WHODrug).....	66
Tabela XVIII Principais termos PT descritos em associação às principais classes ATC reportadas nas notificações do cluster "Doença Renal Aguda" associado ao uso de medicamentos.....	66
Tabela XIX Principais termos PT co-reportados em associação às principais classes ATC reportadas nas notificações do cluster "Doença Renal Aguda" associado ao uso de medicamentos.....	67
Tabela XX Principais termos MedDRA descritos nas notificações fatais da "Doença Renal Aguda"	68
Tabela XXI Medicamentos suspeitos e classes ATC mais frequentemente inscritas nas notificações fatais referentes ao fenótipo "Doença Renal Aguda"	69
Tabela XXII Principais princípios ativos reportados quer por número de notificações, quer por índice de desproporcionalidade, avaliados de acordo com o fenótipo associado e por score bibliográfico na "Doença Renal Aguda" Associada ao Uso de Medicamentos.....	71
Tabela XXIII Termos MedDRA descritos nas notificações portuguesas de "Doença Renal Aguda"	73
Tabela XXIV Principais Classes Medicamentosas e Princípios ativos "Suspeitos" reportados nas notificações espontâneas portuguesas no fenótipo "Doença Renal Aguda"	74
Tabela XXV Principais termos MedDRA reportados e co-reportados no fenótipo "Desordens Glomerulares" associadas ao uso de medicamentos	98
Tabela XXVI Classes medicamentosas - ATC (WHODrug) envolvidas nas notificações do fenótipo "Desordens Glomerulares" associadas ao uso de medicamentos.....	99
Tabela XXVII Principais princípios ativos "Suspeitos" e "Concomitantes" descritos nas notificações espontâneas do fenótipo "Desordens Glomerulares" associadas ao uso de princípios ativos	100
Tabela XXVIII Distribuição dos principais princípios ativos "suspeitos", por sexo, descritos nas notificações espontâneas do fenótipo "Desordens Glomerulares" associadas ao uso de medicamentos	100

Tabela XXIX Principais princípios ativos reportados nas notificações do fenótipo "Desordens Glomerulares" por classe ATC (WHODrug)	101
Tabela XXX Principais termos MedDRA reportados nas notificações do fenótipo "Desordens Glomerulares" associadas ao uso de medicamentos, por classe ATC	102
Tabela XXXI Termos MedDRA co-reportados nas notificações do cluster "Desordens Glomerulares" associadas ao uso de medicamentos, por classe ATC.....	102
Tabela XXXII Principais princípios ativos notificados para os principais termos MedDRA reportados....	103
Tabela XXXIII Termos MedDRA reportados nas notificações fatais nas "Desordens Glomerulares"	104
Tabela XXXIV Princípios ativos suspeitos e classes ATC mais frequentemente inscritas nas notificações fatais referentes ao fenótipo "Desordens Glomerulares"	105
Tabela XXXV Principais princípios ativos reportados quer por número de notificações, quer por índice de desproporcionalidade, avaliados de acordo com o fenótipo associado e por score bibliográfico nas "Desordens Glomerulares" Associadas ao Uso de Medicamentos,.....	107
Tabela XXXVI Termos MedDRA reportados nas notificações portuguesas das "Desordens Glomerulares"	109
Tabela XXXVII Principais classes medicamentosas ATC e princípios ativos "suspeitos" descritos nas notificações portuguesas do fenótipo "Doença Glomerular"	110
Tabela XXXVIII Termos MedDRA reportados e co-reportados no fenótipo "Nefrolitíase"	148
Tabela XXXIX Classes medicamentosas - ATC (WHODrug) envolvidas nas notificações do fenótipo "Nefrolitíase" associadas ao uso de medicamentos	149
Tabela XL Principais princípios ativos "Suspeitos" descritos nas notificações espontâneas do fenótipo "Nefrolitíase" associados ao uso de medicamentos	149
Tabela XLI Distribuição dos principais princípios ativos "suspeitos", por sexo, descritos nas notificações espontâneas do fenótipo "Nefrolitíase" associados ao uso de medicamentos.....	150
Tabela XLII Principais princípios ativos reportados nas notificações do fenótipo "Nefrolitíase", por classe ATC (WHODrug)	151
Tabela XLIII Principais termos PT reportados nas notificações do fenótipo "Nefrolitíase" associados ao uso de medicamentos, por classe ATC	152
Tabela XLIV Principais termos PT co-reportados nas notificações do cluster "Nefrolitíase" associados ao uso de medicamentos, por classe ATC	153
Tabela XLV Termos MedDRA reportados nas notificações fatais referentes à "Nefrolitíase"	154
Tabela XLVI Principais classes medicamentosas ATC e princípios ativos "Suspeitos" reportadas nas notificações fatais do fenótipo "Nefrolitíase" associado ao uso de medicamentos	155
Tabela XLVII Principais princípios ativos reportados quer por número de notificações, quer por índice de desproporcionalidade, avaliados de acordo com o fenótipo associado e por score bibliográfico na "Nefrolitíase" Associada ao Uso de Medicamentos	157

Tabela XLVIII Principais Medicamentos reportados como "Suspeitos" (Classificação WHODrug), na população Portuguesa, nas notificações espontâneas do fenótipo "Nefrolitíase" associado ao uso de medicamentos	159
Tabela XLIX Principais termos MedDRA reportados e co-reportados no fenótipo "Desordens Tubulares" associados ao uso de medicamentos	201
Tabela L Classes medicamentosas - ATC (WHODrug) envolvidas nas notificações do fenótipo "Desordens Tubulares" associadas ao uso de medicamentos	201
Tabela LI Principais princípios ativos "Suspeitos" descritos nas notificações espontâneas do fenótipo "Desordens Tubulares" associadas ao uso de medicamentos.....	202
Tabela LII Principais princípios ativos reportados nas notificações do fenótipo "Desordens Tubulares", por classe ATC (WHODrug)	203
Tabela LIII Principais termos MedDRA reportados nas notificações do fenótipo "Disfunção Tubular" associados ao uso de medicamentos, por classe ATC	203
Tabela LIV Principais termos MedDRA co-reportados nas notificações do cluster "Desordens Tubulares" associadas ao uso de medicamentos, por classe ATC.....	204
Tabela LV Principais princípios ativos "Suspeitos" reportados nas "Desordens Tubulares" associadas aos principais termos MedDRA	205
Tabela LVI Principais termos PT reportados nas notificações fatais dos "Desordens Tubulares"	207
Tabela LVII Medicamentos suspeitos e classes ATC mais frequentemente inscritas nas notificações fatais referentes aos "Desordens Tubulares"	207
Tabela LVIII Principais princípios ativos reportados quer por número de notificações, quer por índice de desproporcionalidade, avaliados de acordo com o fenótipo associado e por score bibliográfico nas "Desordens Tubulares" Associadas ao Uso de Medicamentos.....	210
Tabela LIX Principais termos reportados e co-reportados nas notificações do fenótipo "Desordens Tubulares" associadas ao uso de medicamentos em Portugal.....	212
Tabela LX classes medicamentosas e princípios ativos "Suspeitos" mais frequentemente referidos nas notificações Portuguesas referentes ao fenótipo "Desordens Tubulares".....	212
Tabela LXI Principais classes medicamentosas ATC reportadas nas notificações fatais Portuguesas do fenótipo "Desordens Tubulares" associadas ao uso de medicamentos	213
Tabela LXII Principais princípios ativos envolvidos nas manifestações renais associadas ao uso de medicamentos	242

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido Acetilsalicílico
ADH	Hormona Antidiurética
ATC: A	Trato Gastrointestinal e Metabolismo
ATC: B	Sangue e Órgãos Hematopoiéticos
ATC: C	Sistema Cardiovascular
ATC: D	Fármacos usados em Dermatologia
ATC: G	Sistema Genito-Urinário e Hormonas Sexuais
ATC: H	Fármacos Hormonais Sistémicos, com exclusão das Hormonas Sexuais e Insulinas
ATC: J	Anti-Infeciosos de Uso Sistémico
ATC: L	Agentes Antineoplásicos e Imunomoduladores
ATC: M	Sistema Músculo-Esquelético
ATC: N	Sistema Nervoso
ATC: P	Antiparasitários, Inseticidas e Repelentes
ATC: R	Aparelho Respiratório
ATC: S	Órgãos dos Sentidos
ATC: V	Vários
AH	Ansa de Henle
AINE	Anti-inflamatório não esteróide
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
DRA	Doença Renal Aguda
DRC	Doença Renal Crónica
DRCT	Doença Renal Crónica Terminal
DRIM	Doença Renal Induzida por Medicamentos
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	<i>Estados Unidos da América</i>
FAERS	<i>United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HLGT	<i>High-Level Group Terms</i>
HLT	<i>High-Level Terms</i>
IBP	Inibidores das Bombas de Protões
IC ₀₂₅	Limite inferior do intervalo de credibilidade para 95% do <i>Information Component</i>
IECA	Inibidores da Enzima Conversão Angiotensina
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
JADER	<i>Japanese Adverse Drug Event Report</i>

LLT	<i>Lowest Level Terms</i>
LRA	Lesão renal aguda
NIA	Nefrite Intersticial Aguda
NSIAD	Síndrome de antidiurese inapropriada nefrogénica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PIDM	<i>Programme for International Drug Monitoring</i>
PT	<i>Preferred Terms</i>
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo Características do Medicamento
ROR	<i>Reporting Odds Ratio</i>
SB	Score Bibliográfico
SIADH	Secreção Inapropriada ADH
SOC	<i>System Organ Class</i>
TCD	Túbulo contornado distal
TCP	Túbulo contornado proximal
TFG	Taxa filtração glomerular
UCI	Unidade Cuidados Intensivos
WHO	<i>World Health Organization</i>

PREÂMBULO

Este trabalho encontra-se dividido em 12 capítulos. O **Capítulo 1** (*Introdução Geral*) desenvolve um pouco sobre a história, evolução e conhecimento atual das reações adversas medicamentosas e a sua respetiva manifestação renal. O **Capítulo 2** (*Objetivos*) e **Capítulo 3** (*Materiais e Métodos*) são apresentados os objetivos definidos pelos autores, além de como o trabalho foi planeado e projetado de modo a se alcançarem os resultados finais. O **Capítulo 4** (*População Global*) descreve todas as notificações contidas na VigiBase à data de extração dos dados, descrevendo as características de todas as notificações espontâneas reportadas no período em estudo a nível mundial, focando-se o **Capítulo 5** (*Desordens Renais e Urinárias*) apenas nas reações que tiveram tradução nos rins e vias urinárias.

O **Capítulo 6** (*Doença Renal Aguda*), **Capítulo 7** (*Desordens Glomerulares*), **Capítulo 8** (*Nefrolitíase*) e **Capítulo 9** (*Desordens Tubulares*), detalham os resultados encontrados referente aos quatro clusters estudados, não só descrevendo os mesmos, mas incluindo em cada um deles uma discussão abrangente sobre os achados. Em cada um destes capítulos efetua-se uma análise comparativa com a literatura, uma conclusão, e, no fim, uma perspetiva de futuro sobre cada cluster.

No **Capítulo 10** (*Limitações do Estudo*) os autores espelham a suas conclusões sobre as várias limitações encontradas durante a elaboração deste trabalho, deixando para o **Capítulo 11** (*Perspetivas de Futuro*) o que os autores consideraram que ainda ficou pendente de realização, elaboração, discussão e publicação.

No **Capítulo 12** (*Conclusão Final*) os autores tentam detalhar todas as elações passíveis de serem retiradas de todo este trabalho, sendo que nos anexos incluíram-se tabelas resumo, para ajudar o leitor não só a acompanhar a descrição dos dados contidos neste trabalho, mas também com o intuito de poder comparar os resultados obtidos nos quatro clusters estudados.

CAPÍTULO 1.

INTRODUÇÃO GERAL

1.1. Nascimento dos Medicamentos e a Farmacologia

O “nascimento” dos medicamentos, ou o uso de substâncias para aliviar sintomas, data dos tempos pré-históricos, com avanços evolutivos obtidos ao longo das várias etapas da civilização humana. Os pré-históricos usavam as plantas medicinais para a abordagem de várias condições, com evidências científicas a demonstrar em que o uso de plantas como *ephedra* e *cannabis* remonta à era paleolítica (1).

Já na medicina egípcia antiga, tal como descrito no papiro conhecido como *Ebers Papyrus*¹ está relatado o uso de vários “medicamentos” derivados de plantas, animais e fontes minerais, demonstrando que a prática de prescrição de medicamentos era corrente nos anos 1500 a.c.(2).

Na Grécia antiga, Hipócrates, frequentemente chamado o “pai da Medicina”, documentou os efeitos de várias substâncias naturais como a casca de salgueiro e a papoila, dando mais um passo significativo no desenvolvimento inicial de medicamentos (3), sendo que as suas escrituras (460-377 a.c.) já contêm referências à toxicidade medicamentosa e a efeitos adversos (4).

Já nos tempos medievais, médicos como os Avicenna², compilaram listas extensas de medicamentos e dos seus efeitos em textos médicos, contribuindo para o desenvolvimento continuado e compreensão dos medicamentos (5).

A farmacologia moderna tem o seu início no século XIX com o isolamento de substâncias puras a partir de plantas medicinais como a morfina, derivadas do ópio das papoilas, conseguido por Friedrich Sertürner in 1806 (6).

O nascimento das drogas sintéticas ocorreu no final do século XIX e início do século XX com o desenvolvimento de componentes como a aspirina por Felix Hoffmann na Bayer em 1897, um marco no desenvolvimento da farmacopeia (7).

¹ O papiro de Ebers é um dos documentos médicos mais importantes e extensos do antigo Egípto, sendo também um dos textos médicos conhecidos mais antigos. Assim chamado em nome do Egiptologista germânico Georg Ebers, que comprou o papiro em 1873, o documento data a 1550 a.c., julgando-se que foi copiado de textos muito mais antigos, possivelmente em torno de 3400 a.c. O papiro de Ebers contém 110 páginas com uma largura de 30 centímetros e um comprimento de aproximadamente 20 metros, contendo aproximadamente 700 medicamentos e fórmulas mágicas para uma variedade de queixas, demonstrando o extenso conhecimento clínico dos médicos egípcios. Estes medicamentos abordam um extenso leque de situações, desde doenças oftalmológicas, cutâneas, trato digestivo, como também tumores, problemas ginecológicos, artrites e doenças cardíacas. Além do relato destes medicamentos o papiro de Ebers também inclui encantos com intuito de afastar demónios causadores de doenças e fornece conselhos na área da higiene pessoal, técnicas cirúrgicas, bem como o uso de várias plantas medicinais. O papiro de Ebers também contém evidência de como os antigos egípcios diagnosticavam doenças, tornando-o uma inestimável fonte de informação sobre a história precoce da medicina (460).

² Avicenna ou Ibn Sina, foi um sábio na idade de ouro Islâmica, que influenciou significativamente os campos da medicina e da farmacologia na época inicial dos seus desenvolvimentos. O seu trabalho mais conhecido “*The Canon of Medicine*” (461), foi um dos livros que mais influência teve na história da medicina, tendo sido usado como texto influenciador em muitas universidades medievais, contendo matéria extensa relativa a mais de 800 fármacos listados. O seu trabalho torna-se ainda mais notório no campo da farmacologia quando este inclui métodos de preparação e regras de composição dos fármacos, bem como o uso de experiências para avaliar a eficácia dos mesmos e toxicidade (462). O seu sistema de teste de fármacos por observação dos seus efeitos e efeitos acessórios no corpo humano foi um percurso para os ensaios clínicos modernos (463). A sua influência foi tão marcante que Avicenna viu o seu trabalho a ser traduzido em latim no século XII, sendo usado em inúmeras universidades europeias até ao século XVII (464).

No final do século XX dá-se o aparecimento da biofarmacologia com a primeira insulina DNA recombinante em 1982, representando uma nova era no desenvolvimento de medicamentos, dando novas vias para o tratamento de doenças (8).

1.2. Farmacovigilância

As Reações Adversas Medicamentosas (RAM) têm sido uma preocupação significativa para profissionais de saúde, doentes e entidades reguladoras durante séculos (9). A evolução da compreensão e abordagem das RAM tem progredido passo a passo com o avanço da medicina moderna.

As raízes da farmacovigilância moderna podem ser reportadas a meados do século XX, apesar do fenómeno das RAM ser reportado desde os tempos antigos. No entanto, o estudo formal e avaliação sistemática das RAM só surge muito mais tardiamente.

A tragédia da talidomida no final dos anos 50 e início dos anos 60 foi um ponto de viragem que salientou a importância da monitorização da segurança dos medicamentos (10). A talidomida, inicialmente comercializada como sedativo seguro e antiemético para as grávidas (11), causou malformações congénitas graves nos fetos em milhares de recém-nascidos – filhos de mulheres que consumiram o medicamento durante a gravidez, sendo que a primeira publicação relativa aos efeitos teratogénicos da talidomida teve lugar em 1961 na revista *The Lancet* (12).

Este incidente levou a reformas regulatórias significativas de modo a assegurar a segurança dos medicamentos, tal como o projeto de lei de Kefauver Harris em 1962 nos Estados Unidos da América (13).

Em 1968, a organização mundial de saúde iniciou o seu *Programme for International Drug Monitoring* (PIDM) em resposta à tragédia da talidomida, com o objetivo de encontrar um sistema para detetar sinais precoces para RAM, com base em notificações enviadas pelos países participantes. Esta iniciativa marcou o início da cooperação internacional em farmacovigilância (14).

As décadas de 70 e 80 testemunharam um fortalecer das regulamentações para a segurança dos medicamentos, como foram as iniciativas do *Yellow Card Scheme* no Reino Unido em 1964 (15) (16) e *MedWatch* nos EUA em 1993 (17), ambos com o objetivo de colecionar e analisar relatos de RAM suspeitas notificadas por profissionais de saúde e doentes.

Já no século XXI, a revolução digital forçou o desenvolvimento de novas ferramentas para detetar e trabalhar as RAM. Os ficheiros de saúde eletrónicos, *data mining* e *machine learning* são agora usados para determinar padrões e sinais de RAM, permitindo uma abordagem pro-activa na Farmacovigilância (18) (19).

1.3. Os Efeitos dos Medicamentos

Nenhum medicamento é completamente seguro, sendo-lhe inerente consequências ao seu uso. As RAM correspondem a uma consequência atribuível a um determinado medicamento, sendo definidas pela OMS como “uma resposta nociva e indeliberada, que ocorre nos Homens em doses normalmente usadas” (20), isto é “qualquer reação indesejada ou nefasta experimentada após a administração de um medicamento ou combinações de medicamentos sob condições normais de uso e suspeita de estar relacionada com o medicamento” (21). Já para a *European Medicines Agency* (EMA) é “a resposta a um produto medicinal que é nociva e não intencional e que ocorre em doses geralmente usadas nos humanos para profilaxia, diagnóstico, terapêutica ou modificação de uma função fisiológica” (22) (23).

As RAM podem ocorrer quer após a administração de uma única dose ou administração prolongada e podem resultar da extensão dos efeitos terapêuticos do medicamento. De acordo com a OMS, as RAM estão entre as 10 principais causas de mortalidade e morbidade nos países desenvolvidos (24). Estas podem ocorrer com qualquer medicamento e tomar qualquer gravidade, desde ligeiras (ex.: rash cutâneo ou cefaleia), a graves (ex.: dano renal ou morte). O estudo e a monitorização das RAM são cruciais para assegurar a segurança do doente e otimizar os *outcomes* terapêuticos (25).

Um evento adverso é uma ocorrência não desejada que resulta da administração de um medicamento. Como definido pela EMA, um evento adverso é uma ocorrência médica não-desejada, associada ao uso de um produto medicamentoso, mas não necessariamente com relação causal (26).

Finalmente, os efeitos acessórios são um subtipo de RAM que são, quer relacionadas com as propriedades farmacológicas do medicamento, quer imprevisíveis (27). Os efeitos acessórios são geralmente esperados com base nos mecanismos de ação do medicamento, e podem frequentemente ser previsíveis com base na sua farmacologia, variando tipicamente na gravidade e frequência (27). Ao contrário dos efeitos adversos, os efeitos acessórios são na maioria das vezes antevistos pelo médico e estes comunicados ao doente como potenciais complicações. Geralmente resolvem-se após suspensão do medicamento. Outros medicamentos são mesmo utilizados devido aos seus efeitos acessórios como é o caso, por exemplo, da mirtazapina na anorexia (28). Em alguns casos, um efeito acessório pode ser ameaçador à vida e condiciona a suspensão do medicamento ou a mudança na estratégia da dose (29). Assim, enquanto todos os efeitos acessórios são RAM, nem todas as RAM são efeitos acessórios. Uma RAM representa uma categoria mais ampla que integra qualquer reação danosa, não-intencional associada ao uso de um medicamento, enquanto os efeitos acessórios representam reações tipicamente ligeiras, esperadas, conhecidamente resultantes do efeito farmacológico do medicamento (27).

Algumas das RAM são erros de medicação. Estes podem ser definidos como “uma falha no processo de tratamento que condiciona ou tem o potencial de condicionar dano ao doente”, podendo ocorrer na presença do medicamento, na via de administração, por erro na dispensa, por erro na administração ou

na sua monitorização (30). No fundo, é “qualquer evento evitável que pode causar ou conduzir à utilização inadequada de medicação ou dano ao doente enquanto a medicação está sob controlo do profissional de saúde, doente ou consumidor” (Cousins, 1998).

1.4. Classificação das Reações Adversas Medicamentosas

A primeira classificação das RAM considerava apenas dois subgrupos. As reações do tipo A e do tipo B. As reações do Tipo A são previsíveis, dependentes da dose e podem ser ligeiras, moderadas ou graves. As reações do Tipo B são completamente imprevisíveis e não relacionadas com a dose. São menos frequentes e são influenciadas por fatores de suscetibilidade específicos dos doentes como alergias e intolerâncias (30). Mais tarde, as RAM passaram a ser classificadas em seis tipos distintos: A. relacionadas com a dose (*Augmented*), B. não-relacionadas com a dose (*Bizarre*), C. relacionadas com a dose e com o tempo (*Chronic*), D. relacionadas com o tempo (*Delayed*), E. por suspensão (*End of use*) e, F. por falha (*Failure*) (27) (31). Podem também ser classificadas relativamente à gravidade, sendo que se entende por RAM grave aquela que cumpre pelo menos um dos seguintes critérios: i) fatal, ii) condiciona potencial de risco de vida, iii) causa ou prolonga hospitalização, iv) resulta em incapacidade a longo-prazo ou, v) causa anomalias congénitas.

Quanto à relação causal entre a RAM e o produto medicamentoso, esta pode ser classificada como “Definitiva”, “Provável”, “Possível”, “Improvável” e “Condicional/Não-classificável”. Uma relação “definitiva” é um evento ou anomalia laboratorial que apresenta plausibilidade temporal com a toma do produto medicamentoso, que não pode ser explicado por outros medicamentos ou doenças, e cuja suspensão do mesmo condiciona resposta expectável. É considerada “provável” se, comparativamente à definição de “definitiva”, for apenas “pouco provável” ser resultante de outras doenças ou medicamentos e apresentar uma resposta à suspensão clinicamente razoável. A relação considera-se “possível” se apesar do evento ou anomalia laboratorial apresentar relação temporal, mas puder resultar de outras doenças ou medicamentos, sendo desconhecida a resposta à suspensão. É “improvável” se a relação temporal tornar a relação pouco provável, mas não impossível, sendo plausível que a reação seja causada por outros medicamentos ou doenças. Na ausência de dados suficientes para estabelecer causalidade, refere-se à relação como “condicional ou não-classificável” (27) (32).

Para ajudar na classificação das RAM, isto é, na relação considerada entre o medicamento suspeito e a RAM, existem vários métodos que auxiliam a atribuição de uma causalidade a esse par medicamento-RAM. Um dos mais conhecidos é o score de *Naranjo*, um questionário desenvolvido na década de 80, cujas questões forneciam ao pesquisador informações sobre o grau de probabilidade de uma RAM a um determinado medicamento (33). De acordo com o resultado alcançado, a escala de probabilidade de RAM ou escala de *Naranjo* pode traduzir essa associação como definitiva, provável, possível ou duvidosa. A

escala de *Naranjo* foca-se na relação entre a exposição ao medicamento e o evento, mas, contudo, não considera outros fatores importantes na avaliação como é o caso da relação temporal com o medicamento ou as propriedades farmacológicas (34). Nesse sentido, conclui-se que não exista um método ideal para a atribuição da causalidade, sendo que nenhum método deve substituir a introspeção global (35). A introspeção global, assim cunhada pelo *Upssala Monitoring Centre* (UMC) da OMS, é uma ferramenta prática para avaliação de casos reportados, o qual avalia de forma combinada os aspetos clinico-farmacológicos da história clínica bem como a qualidade da documentação da observação(36).

1.5. Farmacotoxicidade no Mundo

As RAM são inerentes ao uso farmacológico, sendo a maioria identificada já durante o uso corrente do medicamento (37).

Em Portugal, a notificação de RAM é espontânea e pode ser efetuada quer por profissionais de saúde quer por utentes, sendo essa informação organizada pelas várias unidades regionais de farmacovigilância tutelados pelo INFARMED (38). Não só é conhecido o estado crónico de subnotificações (39), como o mesmo problema é conhecido nas Unidades que recorrem a métodos de notificações espontâneas (40). Por esse e outros fatores, não só Portugal está entre os países da União Europeia com menor taxa de notificações (41) como a taxa de relatos encontra-se bem abaixo da recomendada pela OMS (42).

As RAM são frequentes e amplamente encontradas ao longo de todos os contextos médicos, representando 3-8% (43) (44) (45) de todas as admissões hospitalares, local onde apresentam ainda maior incidência. A relevância do conhecimento e literacia sobre reações adversas é tanto mais importante quando a estimativa que aproximadamente 28% destas manifestações sejam preveníveis (46).

A subnotificação das doenças induzidas por medicamentos (*underreporting* no angloxassónico), refere-se à ausência de notificações de RAM ou doenças induzidas por medicamentos a autoridades ou base-dados relevantes (40). Este problema é significativo para a farmacovigilância, uma vez que a subnotificação pode limitar a compreensão da verdadeira incidência e prevalência das doenças induzidas por medicamentos, com atraso potencial na identificação de medicamentos perigosos e atrasando o desenvolvimento de medidas preventivas apropriadas (40).

Existem vários fatores que contribuem para a subnotificação das doenças induzidas por medicamentos. Entre estes considera-se a falta de consciencialização da importância da notificação de RAM entre os profissionais de saúde, treino inadequado na identificação e manejo de doenças induzidas por medicamentos, medo de consequências legais e a crença de que a notificação é complicada ou que consome muito tempo (47) (48).

Os esforços para melhorar a notificação das doenças induzidas por medicamentos envolve, além dos já mencionados acima, a simplificação dos processos de notificação e o desenvolvimento de canais efetivos de comunicação entre os profissionais de saúde e as autoridades de saúde (48).

1.6. Toxicidade Renal

A nefrotoxicidade, ou toxicidade renal, pode ser uma condição difícil de identificar devido a ser tipicamente assintomática nos estádios iniciais (49). Em certos casos, apenas se torna aparente quando já se verificou um compromisso significativo da função renal, o qual pode ser expresso através de inúmeras manifestações que podem ser determinadas por análises sanguíneas ou à urina (50). Nesse sentido, a identificação da nefrotoxicidade requer monitorização diligente e uso de métodos diagnósticos (51).

A estratificação do risco é crucial para a identificação da nefrotoxicidade. Os doentes com DRC, diabetes mellitus, doença cardiovascular ou hipertensão apresentam maior risco de desenvolverem nefrotoxicidade (52), sendo que são fatores como a exposição ao medicamento, a dose e a presença de outros agentes nefrotóxicos que complementam esses fatores de risco. Nesse sentido foram criados protocolos de monitorização e rastreio para identificar doentes de alto risco e vigiar a função renal durante e após a exposição a alguns potenciais agentes nefrotóxicos (53).

O uso de técnicas mais avançadas como ecografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética pode também ser utilizado para identificar alterações estruturais renais que possam indicar nefrotoxicidade (54). Contudo estes métodos, além de dispendiosos, apresentam sensibilidade e especificidade muito variável (55).

O uso de biomarcadores para o diagnóstico de nefrotoxicidade também tem sido explorado. Alguns investigadores sugerem que biomarcadores como o *Kidney Injury Molecule-1*, *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* e *Interleukin-18* que podem detetar a nefrotoxicidade de um modo muito mais precoce que o conseguido por métodos convencionais como a creatinina sérica ou o débito urinário (56) (57). Contudo a utilidade na prática clínica destes biomarcadores está ainda numa fase embrionária e é necessária mais investigação além de validação (58)

De um modo global, a identificação da nefrotoxicidade é complexa e requer a combinação de julgamento clínico, monitorização cuidada dos doentes, utilização de dados laboratoriais e exames imagiológicos com a possibilidade de se utilizarem, onde possível, os novos biomarcadores. A deteção atempada bem como a sua prevenção são cruciais para evitar dano renal a longo prazo com a morbilidade e mortalidade que a caracterizam (25).

A frequência das doenças renais induzidas por medicamentos é influenciada por vários fatores incluindo o medicamento suspeito, a dose, a duração do tratamento, características intrínsecas ao doente, bem como a presença de doenças renais pré-existentes (59). É estimado que a nefrotoxicidade associada a medicamentos seja responsável por até 20% dos casos de Lesão renal aguda (LRA) em doentes hospitalizados (60) (61), não se conhecendo literatura que informe sobre epidemiologia de outros tipos de doença renal associada a medicamentos.

O estudo da doença renal associada a medicamentos tem demonstrado alguns mecanismos que podem justificar a formação de dano renal. Entre estes têm sido considerados a toxicidade direta, a inflamação, a nefropatia por cristais, reações alérgicas e alterações hemodinâmicas (62).

A toxicidade direta ocorre frequentemente quando um medicamento ou o seu metabolito direto é lesivo para o tecido renal. Pode condicionar necrose tubular aguda, nefrite intersticial ou dano glomerular, sendo os AINEs um exemplo paradigmático (63).

A formação de cristais no interior dos túbulos renais – nefropatia por cristais, é outro mecanismo potencial. Alguns princípios ativos, incluindo o aciclovir e sulfonamidas, podem precipitar-se no interior dos túbulos renais e condicionar necrose tubular aguda, sendo particularmente prevalente quando o doente está desidratado ou apresenta uma urina altamente acidificada (64).

A nefrite intersticial alérgica é uma resposta imuno-mediada que ocorre com vários medicamentos como os antibióticos, AINEs e inibidores das bombas de prótons (IBP). Este mecanismo envolve uma reação de hipersensibilidade na qual os medicamentos atuam como haptenos e induzem uma resposta imune, conduzindo para inflamação do interstício renal (64).

As alterações hemodinâmicas são outro mecanismo de lesão renal induzida por medicamentos. Alguns medicamentos, incluindo AINEs e alguns tipos de anti-hipertensores, podem afetar o fluxo renal, causando LRA, através da inibição de prostaglandinas, necessárias para a manutenção do fluxo renal sob certas condições fisiológicas (65).

Já a inflamação e o stress oxidativo também podem contribuir para a lesão renal induzida por medicamentos, como ocorre com a cisplatina, indutora de stress oxidativo e que contribui para a inflamação e apoptose das células renais (66).

1.7. Epidemiologia da Toxicidade Renal

É pouco conhecida a epidemiologia das iatrogenias medicamentosas com manifestações renais baseadas em notificações espontâneas. Alguns estudos epidemiológicos demonstraram que a nefrotoxicidade é a terceira principal causa de doença renal aguda (67), sendo muito mais prevalente nos doentes hospitalizados (68). Quando se avaliam as etiologias primárias da doença renal, a incidência da doença

renal induzida por medicamentos (DRIM) tem contabilizado aproximadamente 20% de todas as causas (69). A LRA associada à nefrotoxicidade é conhecida e tida como uma causa amplamente prevalente de LRA na comunidade com 5,7% dos casos (70), sendo mais prevalente entre a população idosa (71), muito provavelmente pela polifarmacoterapia. Já a Doença Renal Aguda (DRA) associada ao uso de medicamentos tem sido descrita, a nível hospitalar, em 14 a 37% dos adultos (72,73), com valores a alcançarem os 50% em UCI (74). No entanto estes valores mudam de acordo com o tipo de estudo avaliado, sendo que é fácil encontrar oscilações que vão de 14 a 26% (75) (76), ou encontrar meta-análises a revelar incidências de nefrotoxicidade que oscilam entre os 5 e os 43%, para o mesmo medicamento (77).

Dos estudos existentes baseados em notificações espontâneas, a LRA é a mais estudada. A epidemiologia conhecida é atualmente baseada em literatura que se foca maioritariamente na LRA. Yokoyama publicou uma série de casos de DRIM (78), mas baseou-se no registo nacional de biópsias renais japonesas, o que exclui a grande maioria das potenciais notificações e limita-as às situações graves para as quais foi necessária a realização de biópsia renal. Quer Hosohata (79) quer Welch (80) relataram os medicamentos mais frequentemente associados a LRA, os primeiros através da JADER (*Japanese Adverse Drug Event Report*) e os segundos da FAERS (*United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System*). No entanto os resultados obtidos por ambos não foram consensuais.

Os restantes trabalhos publicados sobre as diferentes formas de manifestações da doença renal causada por medicamentos são significativamente menos frequentes e baseiam-se em revisões sistemáticas e meta-análises (81), artigos de revisão baseados em bibliografia pré-existente (82) (83), séries de casos de registos hospitalares (84) (85) ou são limitados a uma determinada região (86).

Infelizmente, a realidade nacional portuguesa é pouco conhecida, sendo que os estudos existentes espelham quadros alérgicos (87) ou anafiláticos (88), atividade de centros de farmacovigilância (89) ou acuidade de codificação nas notificações espontâneas (90).

Pela baixa quantidade de estudos sobre a DRIM, em 2015 foi constituído um painel de consenso liderado por Mehta (91) o qual teve como principal intenção homogeneizar as definições para posteriores estudos sobre a área. Este grupo propôs que a DRIM, pudesse ser agrupada, no que se refere às suas manifestações, em quatro clusters: 1. Lesão renal aguda, 2. Desordens glomerulares, 3. Nefrolitíase, ou 4. Desordens tubulares, apresentando cada cluster um diagnóstico baseado em biomarcadores ou algum outro tipo de evidência: creatinina sérica aumentada (doença renal aguda), proteinúria ou hematúria (glomerular), anomalias eletrolíticas (tubular) e achados ecográficos (nefrolitíase) (91) (92).

Além da classificação relativamente aos diferentes fenótipos que a DRIM pode apresentar, esta pode ainda ser caracterizada relativamente à sua cronologia – aguda (quando se desenvolve após 1-7 dias), sub-aguda (8-90 dias) ou crónica (acima dos 90 dias) após exposição ao medicamento (Figura 1).

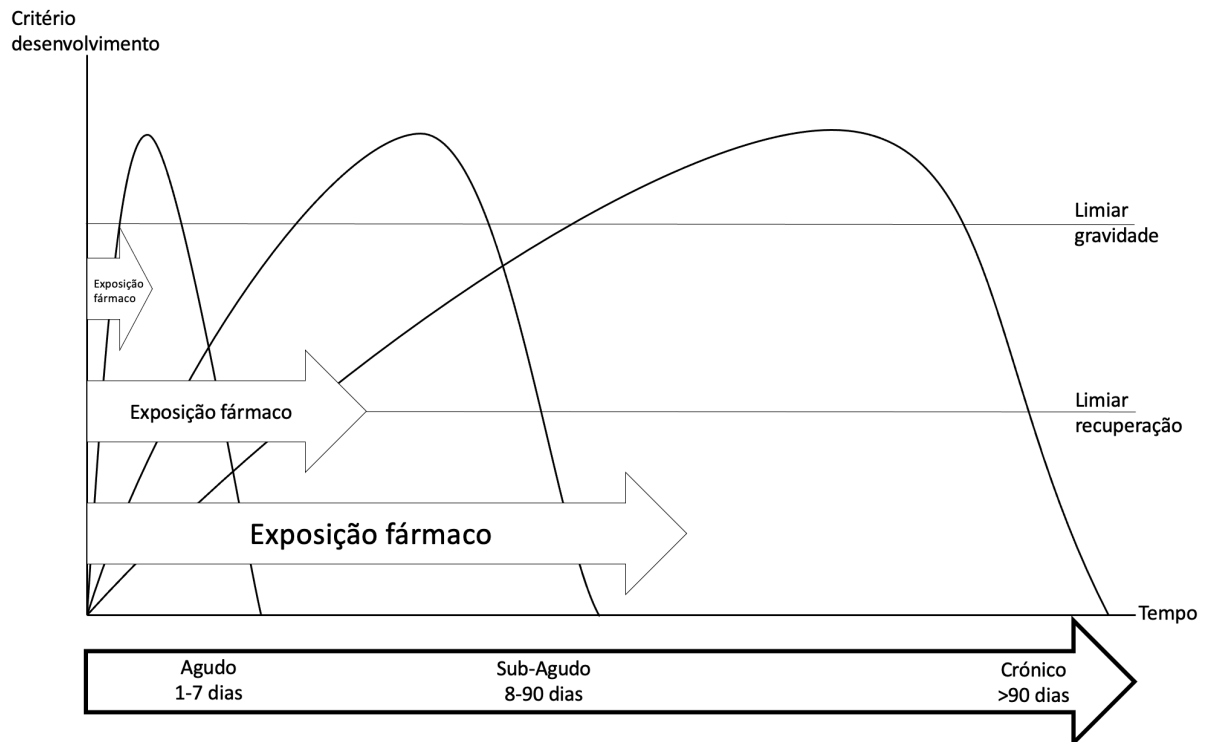


Figura 1 Classificação cronológica das doenças renais induzidas por medicamentos (adaptado de Mehta, et al., 2015)

1.8. Racional para o Estudo

Do exposto entende-se a importância da iatrogenia medicamentosa, dos efeitos nefastos que a mesma representa bem como a sua mais que provável dimensão na medicina moderna.

Da prática clínica resulta a noção de o rim ser um órgão facilmente afetado pelos medicamentos, além do hiato significativo que a literatura científica apresenta sobre os fenótipos renais com maior tradução, quais os medicamentos que mais frequentemente se associam a tais fenótipos, além daqueles que apresentam maior força associativa. E isto sem falar sobre se conhecer quais os fenótipos ou os medicamentos que apresentam pior prognóstico. A estruturação deste conhecimento urge. Além disso, a frequência prevista de DRIM deverá ser tão elevada que reclama o acesso a informação prática, simples, transparente e organizada que permita o fácil acesso à mesma.

Porque a lesão renal é, muitas vezes, irreversível – ou não totalmente reversível, é extremamente relevante que os médicos tenham capacidade de identificar a reação adversa de forma precoce, pois a perpetuação do dano causado pelo medicamento e o atraso no diagnóstico etiológico, reduzem significativamente a reversibilidade da situação e condicionam desenvolvimento de DRC, com todas as consequências quer na morbidade quer na mortalidade que dela resultam.

Este tema é tão mais complexo quanto abrangente, uma vez que não existe uma manifestação única da nefrotoxicidade associada ao uso de medicamentos, mas sim uma panóplia de sinais e sintomas – ou fenótipos, que podem traduzir essa iatrogenia.

A obtenção de informação mais detalhada deverá levar à distribuição e disseminação da mesma, através das várias plataformas possíveis, melhorando a segurança do medicamento, mas principalmente, a segurança do doente.

Nesse sentido, para suprimir todas as necessidades sentidas, torna-se, primeiro, necessário preencher os diversos hiatos de conhecimento, pelo que os autores se propõem a lançar alguma luz – além de muitas outras questões, sobre este grande tema da Nefrologia e da Farmacologia.



CAPÍTULO 2.

OBJETIVOS

2.1. Objetivos

A obtenção de resposta às questões atrás elencadas implica planejar o modo e a forma de como as mesmas podem ser obtidas. Em primeiro lugar, foi necessário pensar em como se trabalharia o par RAM-medicamento. E a solução mais consensual foi trabalhar os dados de modo a se poder focar, por um lado, nas principais manifestações renais que traduzem a nefrotoxicidade dos medicamentos – fenótipos, sendo de seguida necessário focar sobre os medicamentos em si e quais os que, mais frequentemente, são descritos como suspeitos dessa interação. Além da identificação dos medicamentos, importa também conhecer aqueles que são descritos com mais frequência em cada fenótipo encontrado. E além destes, interessa recolher informações sobre aqueles que, apesar de menos frequentemente reportados, o são com mais poder associativo, tornando-os em medicamentos de elevada vigilância. A estratificação por *odds* de cada medicamento facilita o pensamento clínico, além de se considerar sempre a eventualidade de se encontrar um ou outro medicamento que possam ser considerados como potenciais novas nefrotoxinas. Finalmente, explorar o consumidor vítima desse par RAM-medicamento, tentando sugerir, se possível, o consumidor tipo frequentemente associado a essa RAM. E claro, também se possível, tentar entender se existem fenótipos ou Síndromes que se possam associar a esses pares RAM-medicamento.

Assim, a elaboração desta tese pesou as várias necessidades existentes e culminou com a enumeração de vários objetivos que se interligaram do seguinte modo (Figura 2 Etapas consideradas para desenvolvimento do estudo; 1 – Avaliação das manifestações renais; 2 e 4 – Relação entre as manifestações renais e medicamentos; 3 – Avaliação dos medicamentos envolvidos nas):

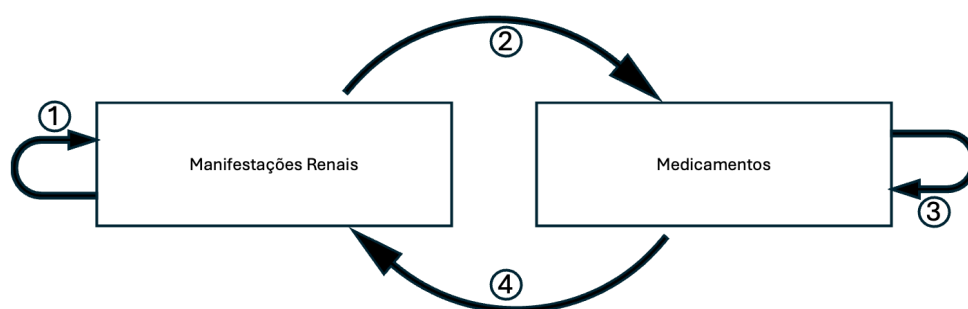


Figura 2 Etapas consideradas para desenvolvimento do estudo; 1 – Avaliação das manifestações renais; 2 e 4 – Relação entre as manifestações renais e medicamentos; 3 – Avaliação dos medicamentos envolvidos nas notificações obtidas

2.1.1. Finalidade do Estudo

Com o aumento da farmacopeia, da esperança média de vida e, com esta, das doenças crónicas, são cada vez mais frequentes aqueles que se encontram medicados ou polimedicados. A grande maioria dos medicamentos apresenta uma farmacocinética que envolve excreção renal, pelo que não é de estranhar que muitos doentes desenvolvam sinais, sintomas ou mesmo síndromes renais resultantes do consumo

desses medicamentos. O conhecimento nesta área da Medicina e, especificamente, da Nefrologia sobre estas manifestações é pobre, disperso e desorganizado por diferentes fontes bibliográficas. Além disso, na prática clínica diária, perante o desenvolvimento de um sinal, um sintoma ou mesmo uma síndrome renal, o médico não dispõe, na ciência atual, de fontes que lhe permitam organizar essa clínica de acordo com os medicamentos em causa, não conhece as manifestações que mais frequentemente se associam a determinados medicamentos, nem sabe qual o desfecho mais frequente, quer pelo tipo de medicamentos ou classes, quer pelo tipo de manifestações.

Assim nasce esta tese, com o objetivo de preencher esse hiato de conhecimento. Com base na Figura 2 Etapas consideradas para desenvolvimento do estudo; 1 – Avaliação das manifestações renais; 2 e 4 – Relação entre as manifestações renais e medicamentos; 3 – Avaliação dos medicamentos envolvidos nas notificações obtidas, é intuito esclarecer as manifestações mais frequentemente encontradas em associação a classes/medicamentos, quais estas são e qual o outcome mais frequente da condição analisada.

2.1.2. Objetivos Geral e Específicos

Atendendo ao acima considerado, decorreu com naturalidade que o principal objetivo era caracterizar os vários sinais, sintomas ou síndromes renais que se possam desenvolver associados ao uso dos medicamentos. E consequente a essa necessidade, torna-se também necessário descrever os principais medicamentos suspeitos associados a cada manifestação renal, tentando priorizar os mesmos. Com estes e outros dados nas mãos dos clínicos será possível melhorar a prestação diagnóstica e terapêutica quando existe a desconfiança de se estar perante manifestações renais secundárias ao uso do medicamento, uma temática que é desconsiderada na prática clínica diária.

A tese tem outras questões relacionadas com a figura acima. Assim, consideremos:

- i. Em primeiro lugar entender quem é afetado por medicamentos. Quem é afetado por consequências do uso de medicamentos? Qual a idade média e o sexo do doente tipo afetado? Qual o escalão etário dos doentes envolvidos? Que países apresentam maior número de notificações? Haverá diferença entre as características dos indivíduos de acordo com o tipo de manifestação renal notificada (agrupadas em fenótipos)? Quais as qualificações do notificador? Qual a percentagem de notificações consideradas graves? Qual a fatalidade descrita nas notificações reportadas?
- ii. Relativamente à clínica (u e v): Quais os principais termos MedDRA manifestados? Esses termos mudam com o tipo de medicamentos? Quais os termos concomitantemente descritos? Existem diferenças de acordo com o sexo? Com que frequência esses termos são reportados nas notificações espontâneas registadas? Tem-se verificado aumento das notificações reportadas ao

longo dos anos? Qual a percentagem de notificações fatais? Quais os termos mais reportados nas manifestações fatais?

- iii. Quando avaliamos os medicamentos envolvidos (w e x): Quais os principais medicamentos reportados? Quais os principais medicamentos tidos como suspeitos para os fenótipos descritos? Com que frequência esses medicamentos são reportados para cada tipo de manifestação renal? Quais os medicamentos que se associam com maior expressão a determinado tipo de fenótipo? Existem diferenças entre os medicamentos, relativamente aos fenótipos apresentados? Os termos MedDRA principais ou concomitantes mudam de acordo com a classe medicamentosa? Quais os principais medicamentos tidos como concomitantes numa notificação espontânea reportada? Que medicamentos se associam mais frequentemente a piores outcomes? Quais os medicamentos mais frequentemente envolvidos nestas notificações fatais? Quais as classes medicamentosas que transportam maior mortalidade descrita? Existem medicamentos que possam ser considerados como novas nefrotoxinas?

Estas são as linhas gerais de investigação que se pretendem estabelecer e cujas respostas se desejam obter.



CAPÍTULO 3.

MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Classificação MedDRA

Em 1990 a *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* desenvolve uma terminologia médica normalizada e altamente específica, que facilita a disseminação internacional de informação regulatória dos produtos médicos usados pelos humanos – *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) (93). Os produtos abrangidos pelo âmbito do MedDRA incluem medicamentos, medicamentos biológicos, vacinas, produtos combinantes medicamento-interface, condições médicas e dispositivos médicos. A classificação MedDRA, utilizada por autoridades reguladoras e pela indústria biofarmacêutica regulada, é usada através de todo o processo regulatório, desde a pré à pós-comercialização, bem como para a colocação, obtenção, avaliação e apresentação de dados (94).

O dicionário MedDRA apresenta uma hierarquização de cinco níveis. O nível mais alto e mais amplo é o “*System Organ Class (SOC)*”, o qual é dividido nos “*High-Level Group Terms (HLGT)*”, “*High-Level Terms (HLT)*”, “*Preferred Terms (PT)*” e, finalmente, nos termos mais granulares como o “*Lowest Level Terms (LLT)*”. Destes 5 níveis, os “*Preferred Terms (PT)*” são os termos mais usados já que um PT é um descritor distinto (conceito médico isolado) para um sintoma, sinal, diagnóstico de doença, indicação terapêutica, investigação, procedimento médico ou cirúrgico, bem como a caracterização médica social ou da história familiar. De um modo mais abrangente o dicionário MedDRA inclui termos padronizados para: i) sinais, sintomas, doenças, síndromes e diagnósticos; ii) disfunções de dispositivos médicos; iii) erros medicação; iv) informações história familiar, médica e social; v) locais (de injeção, de implantação, de aplicação); vi) procedimentos médicos e cirúrgicos, e vii) usos aprovados para medicamentos e dispositivos médicos (95).

3.2. O Acesso aos Dados

A obtenção dos dados iniciou-se a 2 de Agosto de 2021, com a troca de vários emails com a VigiBase e com o INFARMED, de modo a obter as várias autorizações de acesso à base de dados da OMS, bem como a autorização do INFARMED (enquanto representante em Portugal) para realização do estudo recorrendo a esta base de dados. Esta conversa deteve-se até 13 de Janeiro de 2022, altura em que foram rececionadas as credenciais de acesso à VigiBase. A realização do estudo teve o parecer da Comissão de Ética da Universidade do Algarve, emitido a 23/05/2023.

A escolha recaiu sobre a VigiBase pelo facto de ser nesta que podemos encontrar a maior concentração mundial de notificações espontâneas referentes ao desenvolvimento de RAM.

Em 1968 a OMS criou a *WHO Programme for International Drug Monitoring (PIDM)*, programa para o qual reportam as várias autoridades nacionais de Farmacovigilância de vários países. Esses dados são depois agregados na *VigiBase* e visualizados através do *VigiAccess*.

O *VigiAccess* foi um programa lançado pela OMS em 2015 para permitir o acesso da informação retida na *VigiBase* ao público. Para cumprimento das leis nacionais de proteção de dados e por acordos entre os membros da *WHO PIDM*, as notificações medicamentosas individuais não podem ser visualizadas no *VigiAccess*, não permitindo a visualização por marcas comerciais ou por membros individuais da *WHO PIDM*. O *VigiAccess* tem o objetivo de ser o ponto de partida para a compreensão de vários tipos de efeitos adversos que foram reportados com o uso de medicamentos. No entanto não é função do *VigiAccess* ser usado para inferir ou confirmar a associação entre o efeito suspeito e um determinado medicamento (96). A informação detida no *VigiAccess* relaciona-se com potenciais efeitos adversos, isto é, sintomas ou outras circunstâncias que foram observadas durante ou após o uso de um medicamento, mas que pode ou não estar relacionado com o uso do produto (96).

A *VigiBase* foi desenvolvida em 1978 e mantida desde então. Os seus membros representam, atualmente, perto de 99% da população mundial (97). O seu principal objetivo é permitir a deteção precoce de sinais de segurança com medicamentos, previamente desconhecidos. É a maior base de dados conhecida que reporta efeitos adversos potenciais associados ao uso de medicamentos, apresentando atualmente mais de 30 milhões de reações adversas suspeitas submetidas desde 1968 pelos membros que constituem o *WHO PIDM* (97). O sistema *VigiBase* está ligado a classificações médicas e farmacológicas como a *WHODrug*, *MedDRA*, *WHO-International Classification of Diseases (WHO-ICD)* e *WHO-Aided Reproductive Technology (WHO-ART)* (97).

Para poder determinar um elo associativo entre o par RAM-medicamento, este trabalho recorreu também a índices de desproporcionalidade, uma ferramenta que recorre à elaboração de tabelas 2x2 permitindo o estudo de reações adversas tidas como raras. Um dos benefícios de se usar este método de deteção de sinais passa pelo facto de este ser inclusivo, recorrendo a dados da “vida real”, permitindo integrar subpopulações (ex. idosos, crianças, doentes com comorbilidades) que geralmente ficariam para trás em ambientes de estudos controlados (98). Outra das vantagens prende-se com o facto de este tipo de avaliação de dados poder antecipar em vários anos a identificação do risco por estudos confirmatórios (99). Além disso, tendo sido desenvolvido standards internacionais para a utilização destes índices, as bases de dados de Farmacovigilância podem desenvolver estudos de reações adversas a nível internacional (98). Outra das vantagens dos índices de desproporcionalidade é que permitem apresentar os resultados na forma de *Reporting Odds Ratio (ROR)*, interpretação tal que torna possível destacar sinais de Farmacovigilância (100).

De facto, os benefícios do uso de índices de desproporcionalidade são tão relevantes que se mantém ativa a pesquisa de um consenso sobre guidelines para as boas práticas do seu uso – *READUS-PV* (101),

principalmente quando nos últimos anos, e apesar de alguns apresentarem qualidade discutível, se tem constatado um aumento dos estudos de Farmacovigilância recorrendo a índices de desproporcionalidade (102).

Uma das vantagens de se ter usado a VigiBase é esta ter integrado na sua base de dados um índice de desproporcionalidade. O *Information Component* (IC) introduzido originalmente pela *Bayesian Confidence Propagation Neural Network* (BCPNN) é uma medida de desproporcionalidade entre os relatos observados e esperados para um par medicamento-RAM. Um IC positivo indica que um determinado par medicamento-RAM está a ser mais reportado que o esperado, tendo como base todas as notificações reportadas na base de dados. Este tema será desenvolvido mais abaixo no subcapítulo “3.6. *Desproporcionalidade*”.

3.3. Estrutura da Tese

Para dar resposta a estas questões, os autores desenvolveram três etapas com objetivos distintos, expostos na figura abaixo:

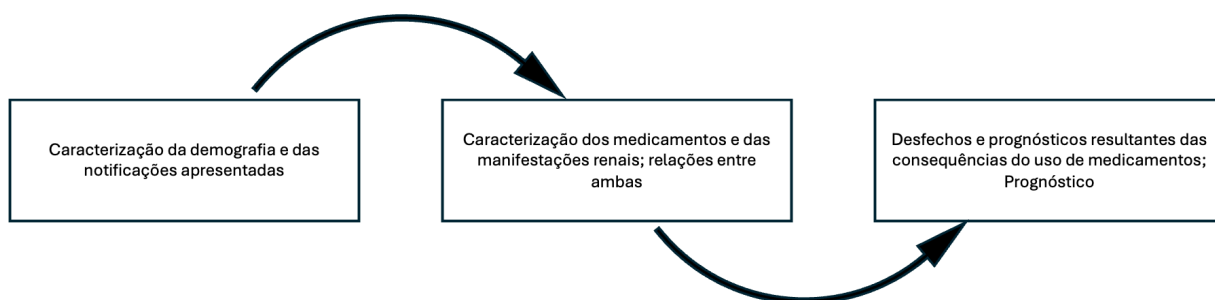


Figura 3 Etapas evolutivas do desenvolvimento do trabalho

A primeira etapa teve como propósito esclarecer os objetivos traçados no ponto i do capítulo 2.1.3., versando principalmente na caracterização da população com consumo de medicamentos e com manifestações renais desencadeadas pelo uso de medicamentos.

A segunda etapa teve como objetivo responder ao ponto ii do capítulo 2.1.3, mergulhando na caracterização das manifestações renais e, eventualmente, fenótipos de manifestação, bem como na associação e descrição dos principais medicamentos suspeitos.

A terceira e última etapa olhou para o prognóstico de cada fenótipo, para os medicamentos mais frequentemente envolvidos e o outcome associado a cada uma deles.

3.4. Filtros para Clusters Renais

Na continuidade, os autores tomaram como sugestão os diferentes fenótipos descritos por *Mehta et al* (91) e adaptaram-nos, o mais fielmente possível, à realidade do que é a classificação MedDRA.

Nesse sentido, para cada cluster foi criado um filtro que corresponderia, o mais aproximadamente possível, à caracterização dos clusters estabelecidos pelos autores acima referidos, sendo que foram escolhidos termos MedDRA ao nível dos PT (95), que melhor representariam esses fenótipos, como referido atrás. Essa seleção de filtros pode ser consultada na Tabela I Filtros de termos MedDRA usados para filtrar notificações, por clusters de doenças estudadas.

Tabela I Filtros de termos MedDRA usados para filtrar notificações, por clusters de doenças estudadas

Doença Renal Aguda	Desordens Glomerulares	Nefrolitíase	Desordens Tubulares
Anúria	Albumina na urina	Análise de cálculo urinário	Acidose metabólica hiperclorémica
Cistatina C anormal	Albuminúria	Cristais de medicamentos presentes na urina	Acidose tubular renal
Cistatina C aumentada	Cilindros na urina	Cristalúria	Anomalia renal tubular
Clearance renal da creatinina anormal	Cilindros na urina presentes	Nefrolitíase	Atrofia tubular renal
Clearance renal da creatinina diminuída	Cultura na urina negativa	Presença de cristais na urina	Desordem tubular renal
Clearance renal da inulina anormal	Eritrócitos na urina	Ureterolitíase	Diabetes insípida
Clearance renal da inulina diminuída	Eritrócitos na urina positivos		Diabetes insípida nefrogénica
Clearance renal da ureia diminuída	Hematúria		Disfunção tubular renal
Compromisso renal	Hemoglobina na urina		Fósforo na urina anómalo
Creatininémia anormal	Hemoglobinúria		Fósforo na urina aumentado
Creatininémia aumentada	Leucócitos na urina positivos		Glicosúria
Excreção Fracional de Sódio	Microalbuminúria		Hiperfosfatúria
Hipercreatininémia	Presença de hemoglobina na urina		Hipofosfatémia
Insuficiência renal	Presença de leucócitos na urina		Hipomagnesémia

Materiais e Métodos

Lesão renal	Presença de proteína na urina	Hipocaliémia
Lesão renal aguda	Presença de sangue na urina	Hipercaliémia
Lesão renal subaguda	Proteína na urina	Hipouricémia
Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos aumentada	Proteinúria	Lesão tubular renal
Nefrite tubulointersticial	Razão de albumina/creatinina na urina	Secreção inapropriada de hormona antidiurética
Oligúria	Razão de albumina/creatinina na urina anómala	Síndrome de Fanconi
Ritmo de filtração glomerular anormal	Razão de albumina/creatinina na urina aumentada	
Ritmo de filtração glomerular diminuído	Razão de proteína/creatinina na urina	
Testes da função renal anómalos	Razão de proteína/creatinina na urina anómala	
Ureia no sangue anormal	Razão de proteína/creatinina na urina aumentada	
	Sangue na urina	
	Sangue oculto na urina	
	Sangue oculto na urina positivo	
	Síndrome nefrítico	
	Síndrome nefrótica	

Em cada uma das notificações obtidas, os medicamentos foram identificados pelo seu ingrediente ativo, seguindo os padrões de nomenclatura do WHODrug. Os medicamentos foram categorizados em grupos farmacológicos com base no sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* da OMS. Esta abordagem facilitou uma análise sistemática dos dados com base em classificações farmacológicas específicas.

3.5. Tratamento de Dados

Após a obtenção da totalidade dos dados, importava tratá-los para se obterem respostas às múltiplas questões colocadas. Os dados foram tratados com intuito descritivo, sendo que era essencial, mais que tudo e nesta primeira análise, obter maioritariamente listas de dados, que versassem sobre os consumidores, sobre as manifestações, sobre os medicamentos e sobre o prognóstico, como já previamente referido. Assim, com base nos dados obtidos, estes apresentavam-se contidos em três bases de dados distintas, a saber num separador “Cases”, num outro separador referente a “Drugs” e um outro referente a “Reactions”. Dentro de cada um destes separadores, foi possível obter os dados apresentados na Tabela II.

Tabela II Dados obtidos em cada separador das bases de dados da VigiBase

Cases	Data inicial de entrada da notificação na VigiBase
	País de origem da notificação
	Qualificação do notificador
	Sexo
	Idade
	Escalão etário
	Gravidade da notificação
	Critério de gravidade usado
	Fatalidade
Drugs	Princípios ativos dos medicamentos
	Papel suspeito / concomitante dos medicamentos reportados
Reactions	Termos MedDRA reportados e co-reportados

A própria VigiBase, integrada na sua base de dados, apresenta também uma capacidade de extração de dados, totalmente anonimizada e que permite obter fluxos de dados, principalmente importantes para a determinação de sinais, nomeadamente com a extrapolação do índice de desproporcionalidade IC₀₂₅.

3.6. Desproporcionalidade

Relativamente aos medicamentos identificados, importa reconhecer aqueles que apresentam maior grau de ligação com o fenótipo em estudo. Para tal, avaliou-se o grau de desproporcionalidade de cada par medicamento-RAM para o fenótipo em questão.

No nosso estudo, a análise de desproporcionalidade começou com a avaliação do $IC_{0.25}$. Após a primeira avaliação com o $IC_{0.25}$ e no caso de se encontrem resultados positivos, evoluiu-se para a determinação do *Reporting Odds Ratio* (ROR).

Como já sumariamente descrito acima, o IC compara a frequência observada de uma reação adversa específica associada a um medicamento com a frequência esperada na população geral. Um IC positivo sugere que a reação adversa é relatada mais frequente que o esperado, implicando uma possível associação. Quanto maior o valor de IC mais o par se salienta dos restantes. Ao ajustar as frequências esperadas, o IC minimiza variações aleatórias e reduz falsos positivos, destacando associações estatisticamente significativas. O método IC filtra dados espúrios, excluindo associações por acaso e, assim, reduzindo falsos positivos. O valor $IC_{0.25}$ corresponde ao valor mais baixo do intervalo de credibilidade a 95% para o IC. Este intervalo de credibilidade fornece informação sobre a estabilidade de um determinado valor IC, sendo que quanto mais estreito for o intervalo, maior a credibilidade do mesmo (103). Aliás, este valor $IC_{0.25}$ é um dos parâmetros usados pela *vigiRank* para identificação de novos sinais desde 2014 (104) e indica o nível de certeza de que uma associação observada entre medicamento e a RAM não é aleatória.

Para os principais medicamentos identificados tanto pela frequência quanto pela sua associação com este fenótipo, desde que tivessem um $IC_{0.25} > 0$, os autores conduziram uma segunda avaliação utilizando o ROR. Este é um índice usado em estudos de caso-não-caso que avalia a força da desproporcionalidade. Um valor de ROR de 1 indica ausência de sinal, o que significa, neste contexto, que a RAM é relatada igualmente com o medicamento em avaliação e qualquer outro medicamento (98). Para que um sinal esteja presente, é necessário que o ROR seja > 1 para um par medicamento-RAM.

3.7. Score Bibliográfico

A realização deste trabalho não ficaria completa sem ser possível avaliar, pelo menos para aqueles medicamentos que apresentaram maior preponderância ou associação, o potencial de nefrotoxicidade estabelecido na literatura existente para cada um destes medicamentos. Nesse sentido, e na ausência de um standard para determinação da nefrotoxicidade de um eventual medicamento e perante a impossibilidade de varrer toda a literatura para todos os medicamentos selecionados, os autores

elaboraram um score o qual denominaram score bibliográfico (SB). O objetivo deste foi, exclusivamente, a determinação, pela pesquisa de referências bibliográficas, da “força” de evidência da nefrotoxicidade de cada um dos medicamentos. Este SB funcionou como *surrogate* ou preditivo da evidência literária da nefrotoxicidade do medicamento.

Assim, foi opção basear este SB em fontes que, ou apresentassem atualização regular ou, pela grandeza da obra, fossem consideradas, na opinião dos autores, fontes significativas no âmbito das RAM. Nesse sentido, baseou-se este SB em cinco fontes distintas, nomeadamente em duas bases de dados (105) (106), um sítio na internet (107) e em 2 livros de referências (108,109). O SB foi calculado para cada um dos principais medicamentos identificados e variou entre 0 (para os medicamentos que não têm qualquer evidência literária de nefrotoxicidade entre as fontes consultadas) a 5 (para os medicamentos em que todas as referências descreveram a nefrotoxicidade). Depois do SB, foi criada uma categorização para os medicamentos, compreendendo-se 3 classes: i) medicamentos não-nefrotóxicos (SB 0), medicamentos potencialmente nefrotóxicos (SB de 1-2), ou medicamentos claramente nefrotóxicos (SB 3-5). Para se atribuir um SB a cada medicamento, o valor atribuído correspondeu à soma de referências acima mencionadas que continham menção ao evento adverso em questão. Por exemplo, um medicamento em que o evento tenha sido descrito quer no UpToDate quer no site www.drugs.com, terá um SB de 2. A presença de um SB de 0, como será possível constatar na discussão de cada um dos capítulos, obrigou sempre à pesquisa mais aprofundada de outras fontes literárias, nomeadamente recorrendo ao PubMed (110), Web Of Science (111), Google Scholar (112) e Embase (113), antes de se poder afirmar um medicamento como uma potencial nova nefrotoxina.



CAPÍTULO 4.

POPULAÇÃO GLOBAL

4.1. Introdução

Uma RAM é “uma resposta nociva e não intencional à toma de um medicamento, que ocorre apesar do uso correto destes, o que significa que, na maioria dos casos, não se pode prevenir” (114). As RAM são uma carga pesada para qualquer serviço nacional de saúde, sendo responsáveis por 3-5% de todas as admissões hospitalares (115). É estimado que a nível hospitalar, 6,7% dos doentes aí admitidos desenvolvam RAM graves, com uma taxa de mortalidade de 0,32% (115). Já a nível dos cuidados primários, estima-se que a prevalência de RAM se situe nos 8,3%, com RAM evitáveis na ordem dos 12,3-37,9% (116). Consumidores com idades acima dos 65 anos (29,6% vs. 20,5% para doentes mais jovens) ou consumidores do sexo feminino (26,2% vs. 20,0% para o sexo masculino) são quem se mostram em maior risco para o desenvolvimento de RAM (117). Do ponto de vista de manifestações clínicas, o sistema gastrointestinal, o hepático e biliar bem como a pele e os tegumentos, são os sistemas mais frequentemente envolvidos nas RAM (118).

4.2. Resultados

Os dados da nossa amostra foram obtidos com a imposição de um filtro que a limitava ao dia 31/12/2022. Com essa filtragem e na data da colheita dos dados, a amostra contabilizava um total de 33.930.585 registos de notificações espontâneas, cuja evolução, desde a formação da VigiBase, se comportou da seguinte forma (Gráfico 1).

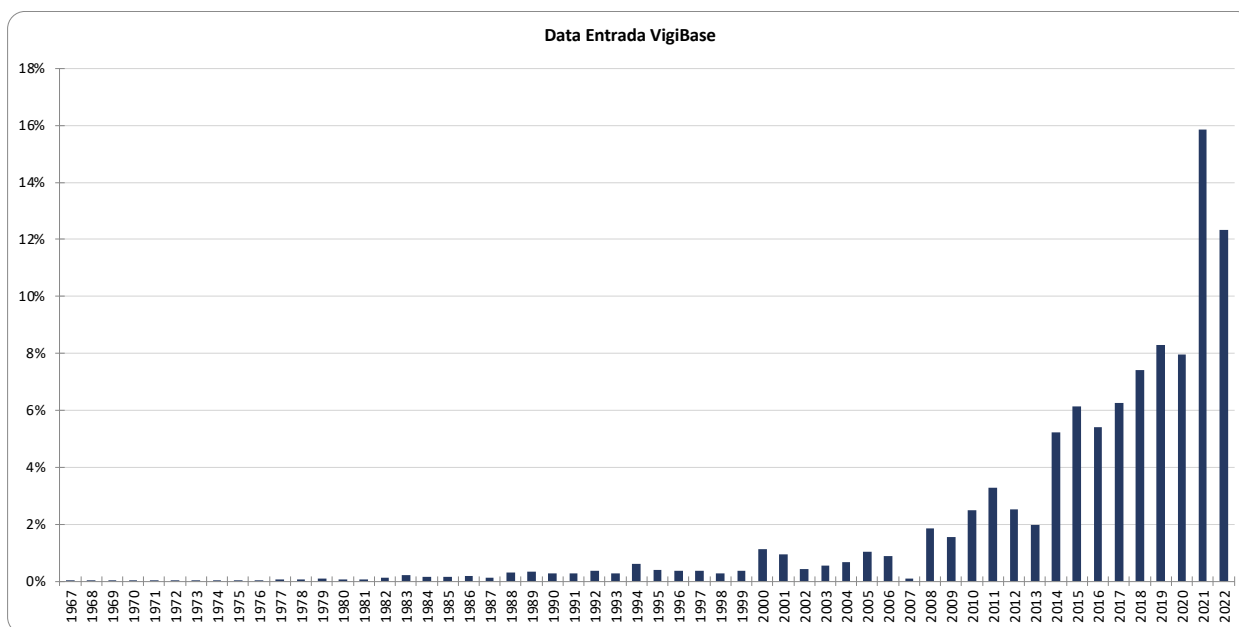


Gráfico 1 Evolução anual das notificações existentes na VigiBase no período avaliado

Estas notificações foram oriundas principalmente dos EUA, seguido em menor quantidade pela República da Coreia, da China, do Reino Unido e Alemanha, num total de 164 países notificadores que contribuíram para estes resultados. De salientar que Portugal, na 32ª posição, contribuiu com 135.288 notificações, correspondente a 0,4% do total das notificações obtidas no período avaliado (Gráfico 2).

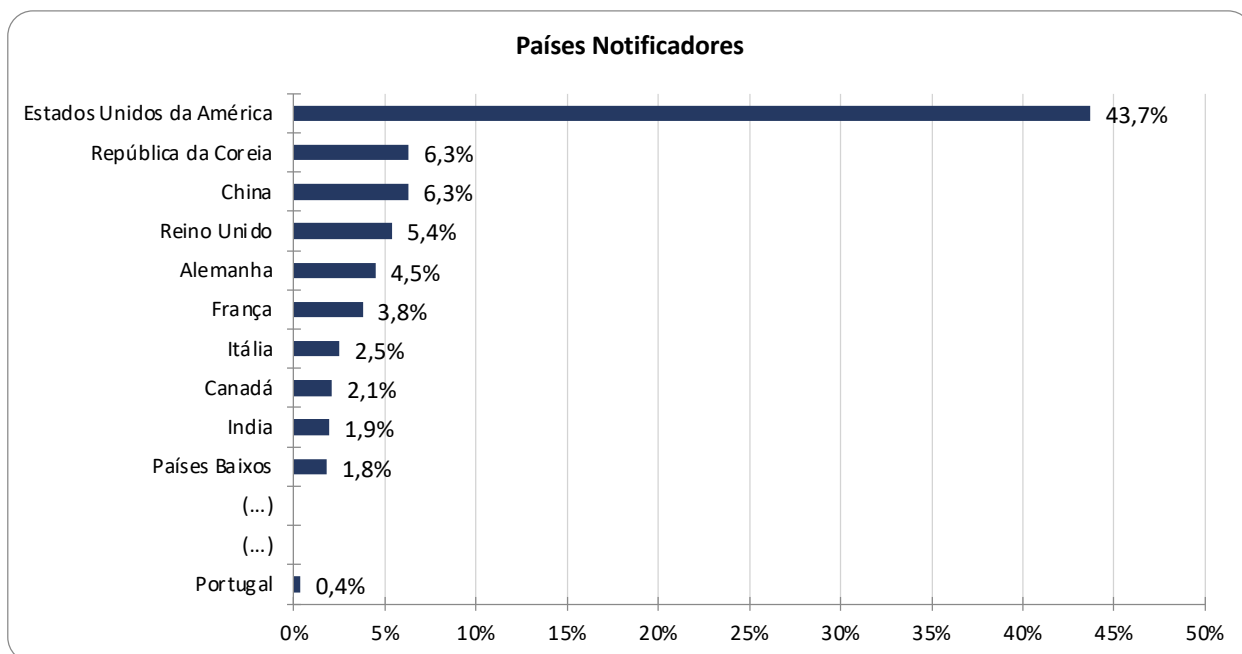


Gráfico 2 Principais países notificadores de RAM expressas na população global da VigiBase

Foi possível constatar na população global que os consumidores foram os principais promotores das notificações registadas na VigiBase neste período, seguidos pelos médicos, outros profissionais de saúde e farmacêuticos. Os advogados apresentaram um valor residual comparativamente aos restantes notificadores (Gráfico 3).

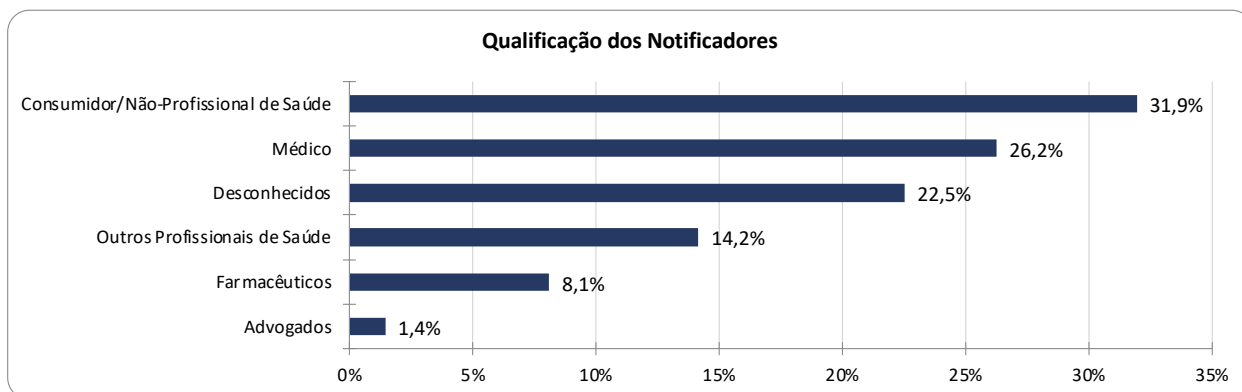


Gráfico 3 Qualificação dos agentes notificadores das RAM da população global da VigiBase

Relativamente aos consumidores reportados, as notificações apresentam um predomínio dos consumidores do sexo feminino (57,1% vs 36,9%), envolvidos de forma significativamente superior aos do sexo masculino. Em 6% não foi reportado o sexo dos consumidores.

Estes consumidores apresentavam principalmente idades entre os 45 e 64 anos, seguido de muito próximo daqueles entre 18 e 44 anos, só depois seguido por aqueles com idades entre 65-74 anos e ≥ 75 anos (Gráfico 4). Destaca-se a elevada percentagem de notificações em que a idade do consumidor não foi especificada.

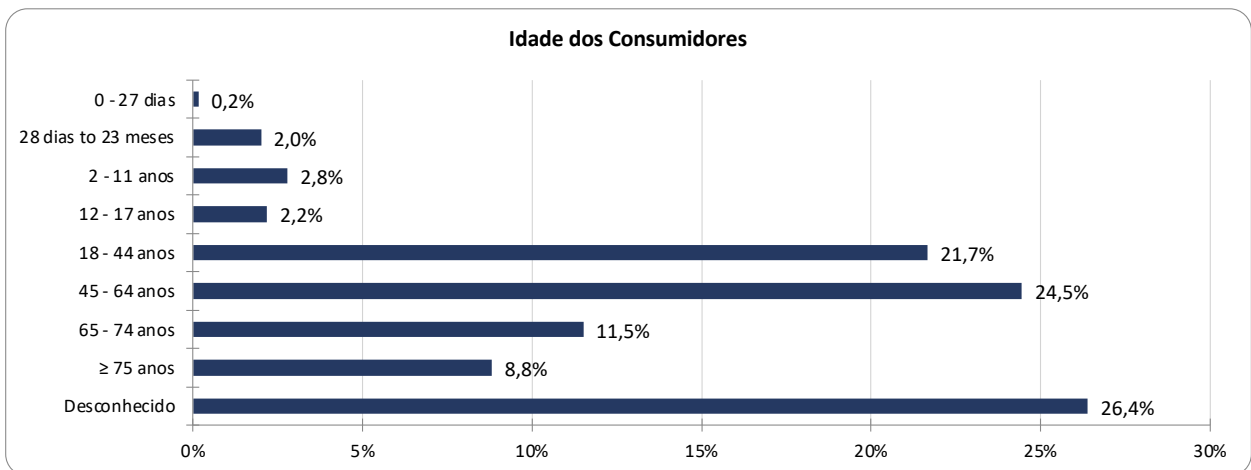


Gráfico 4 Distribuição das notificações por escalões etários dos consumidores com RAM expressas na população global da VigiBase.

Relativamente às manifestações reportadas, a maioria engloba-se na SOC – “Perturbações gerais e alterações no local de administração”, ultrapassando em dobro a segunda SOC mais reportada – “Doenças do sistema nervoso”. Desta avaliação, como se pode avaliar no gráfico abaixo, ressalta que a SOC – “Doenças renais e urinárias” constituiu uma pequena porção de todas as manifestações reportadas na VigiBase no período estudado, sendo apenas a 18ª SOC mais reportada em 27 possíveis, com apenas 878.817 notificações espontâneas Gráfico 5.

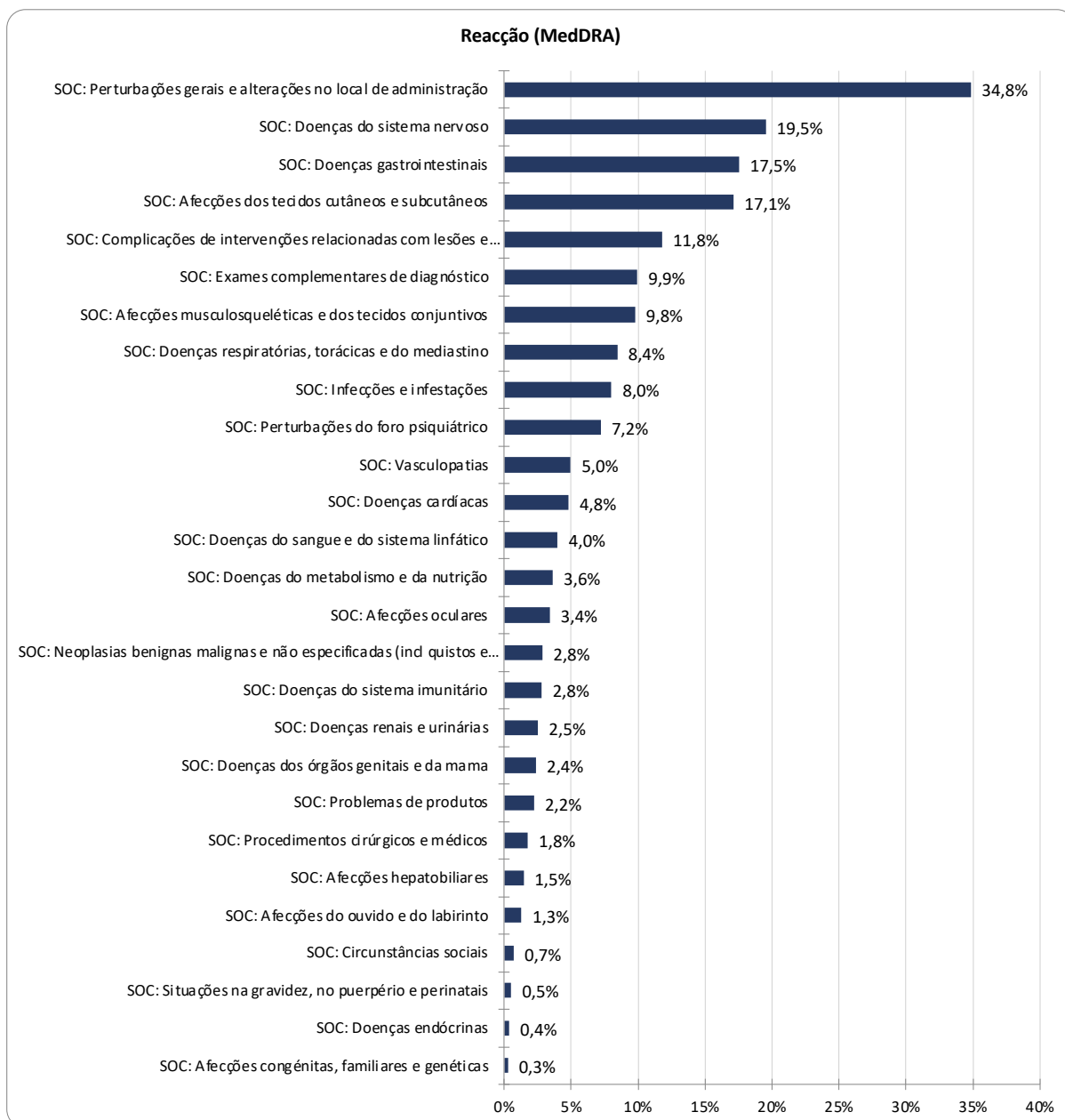


Gráfico 5 Grupos SOC e respetivas frequências de reações adversas medicamentosas reportados na população global da VigiBase

Do ponto de vista das principais manifestações registadas nas notificações reportadas, salienta-se o termo MedDRA “Cefaleia” seguido muito proximamente pelo termo “Náusea”, as quais são descritas no SOC “Perturbações gerais e alterações no local de administração”. No total foram registadas 23.127 diferentes manifestações, sendo que 1.435 dessas manifestações foram reportadas só uma única vez (Gráfico 6).

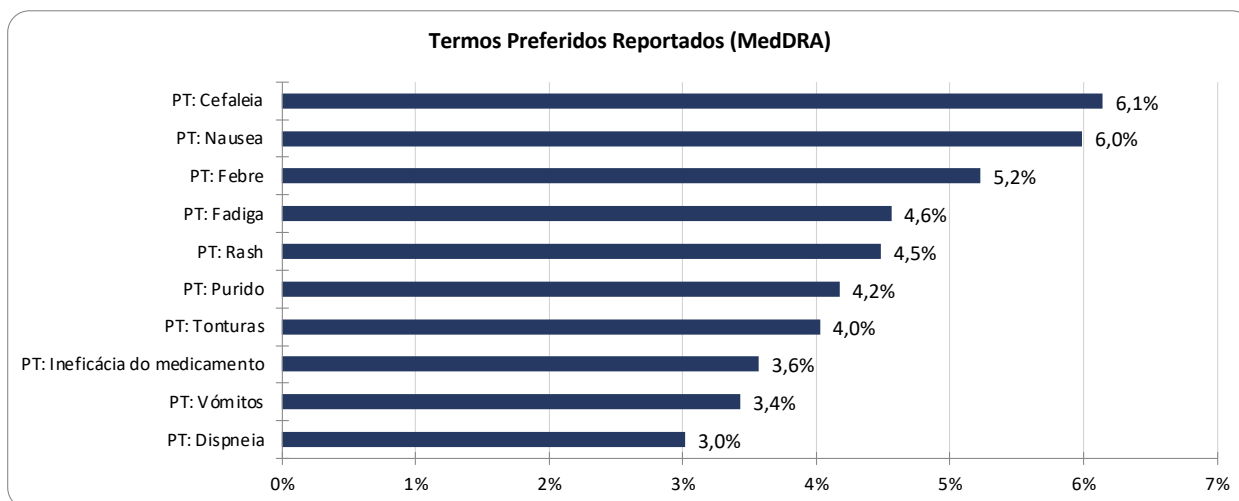


Gráfico 6 Principais termos (PT) MedDRA reportados na população global da VigiBase

De um modo global e atendendo às 14 classes ATC³ (119), salientamos a classe ATC: J, com 11.147.631 notificações, seguida da classe ATC: L. De salientar que na terceira posição se destacou os medicamentos da classe ATC: N com quase metade das notificações registadas com os medicamentos da classe ATC: J (Gráfico 7).

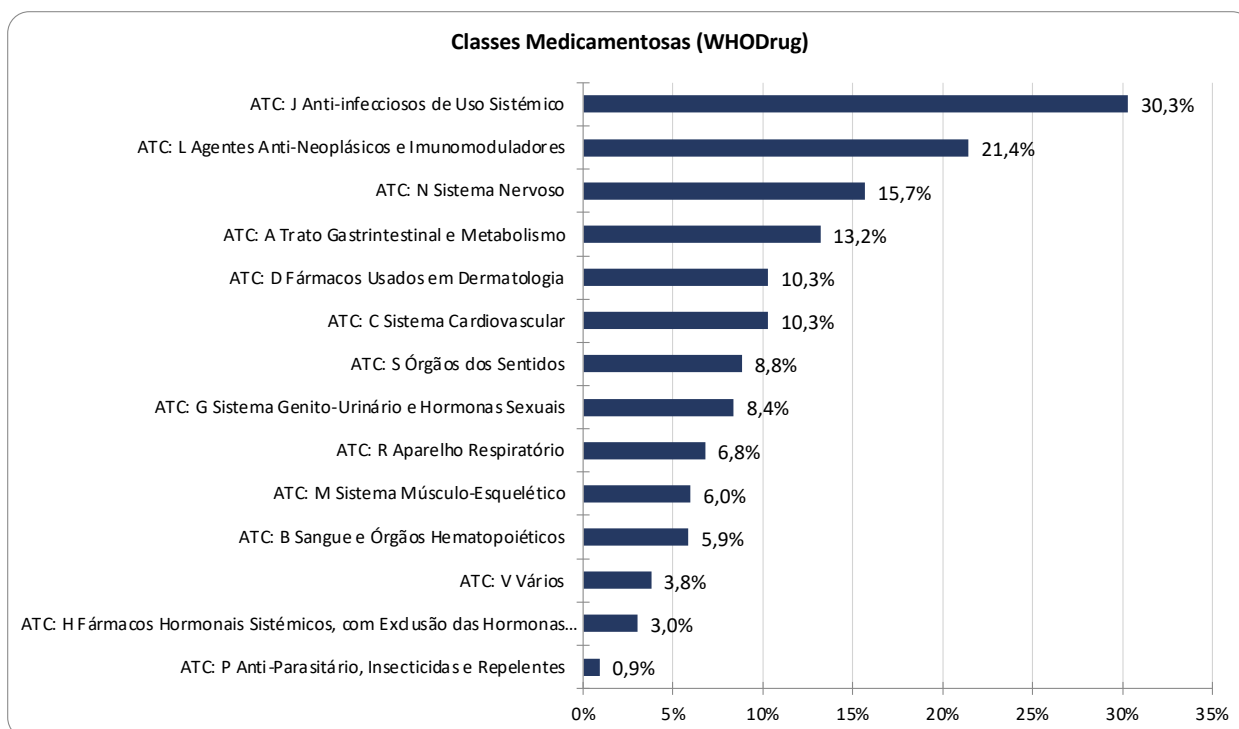


Gráfico 7 Principais classes medicamentosas - ATC (WHODrug) envolvidas nas notificações espontâneas descritas na população global da VigiBase

³ No sistema de classificação da *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC), as substâncias ativas são divididas em 4 grupos diferentes de acordo com o órgão ou sistema em que atuam, bem como pelas propriedades terapêuticas, farmacológicas e química que possuem. Os medicamentos são classificados em grupos, em 5 níveis diferentes.

Quando olhamos para os princípios ativos reportados, as vacinas Covid-19 destacam-se significativamente. Mesmo sendo um ingrediente recente, a rapidez com que foi comercializado e a globalização que sofreu fê-lo traduzir-se num dos medicamentos mais escrutinados na era da medicina moderna, contribuindo para a percentagem de notificações reportadas, tornando-o no medicamento com maior percentagem de RAM reportadas (Gráfico 8).

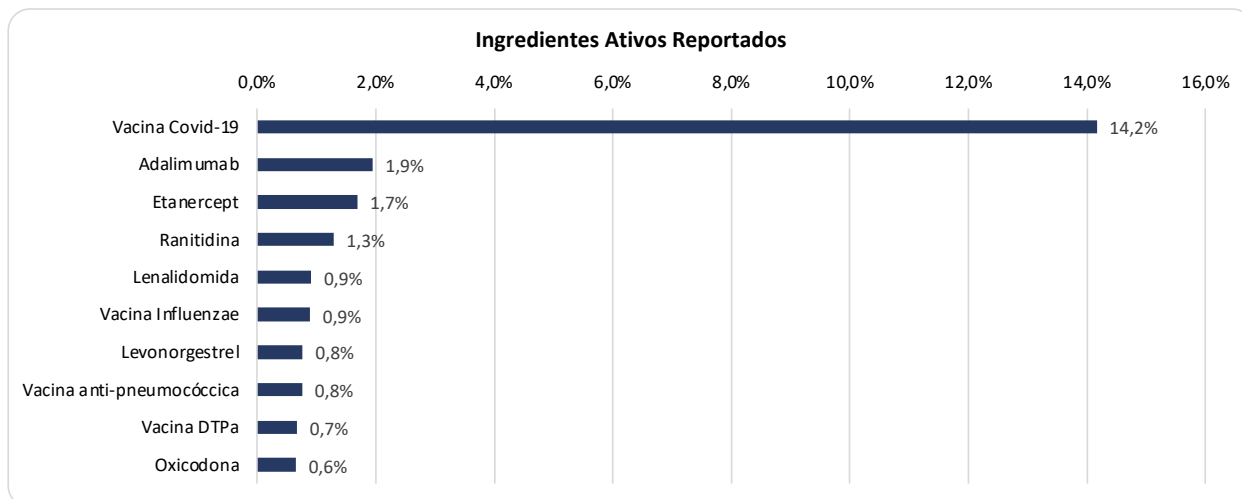


Gráfico 8 Principais princípios ativos "Suspeitos" descritos nas notificações espontâneas descritas na população global da VigiBase

4.3. Prognóstico

Todas estas notificações foram, por opinião dos notificadores, classificadas de acordo com a sua gravidade. De facto, cada uma das notificações poderia ser classificada como grave ou não grave com base na presença de cinco critérios. E no caso da população global descrita, 32,4% das notificações foram, pelos seus notificadores, tidas como notificações graves (Gráfico 9).

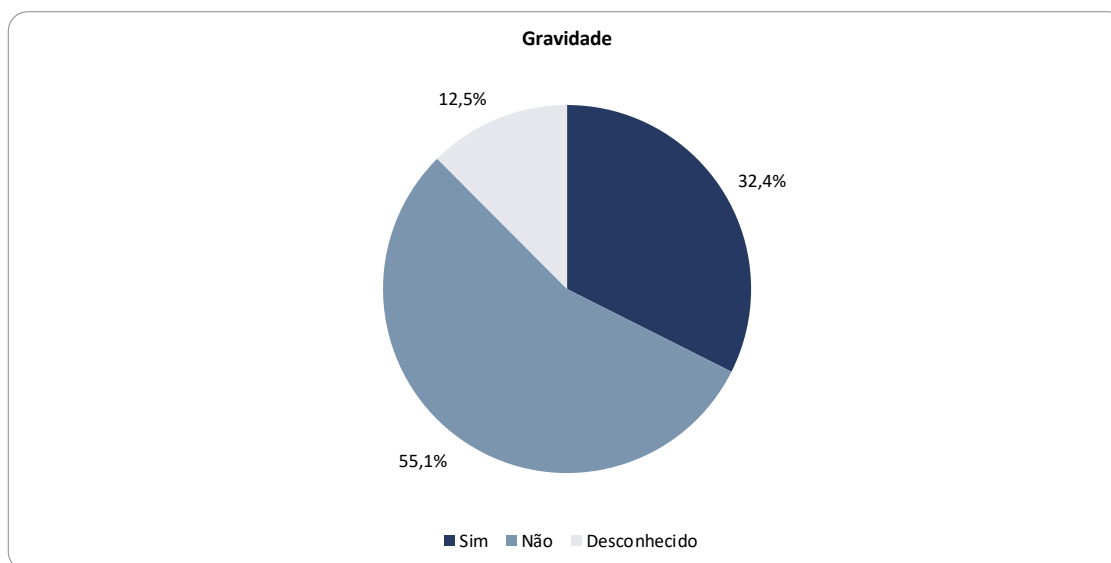


Gráfico 9 Distribuição das notificações espontâneas reportadas na população global da VigiBase, de acordo com a gravidade considerada

O principal motivo para esta classificação baseou-se principalmente no desenvolvimento de “condição medicamente importante”, seguido das notificações em que a RAM “causou/prolongou internamento” (Gráfico 10).

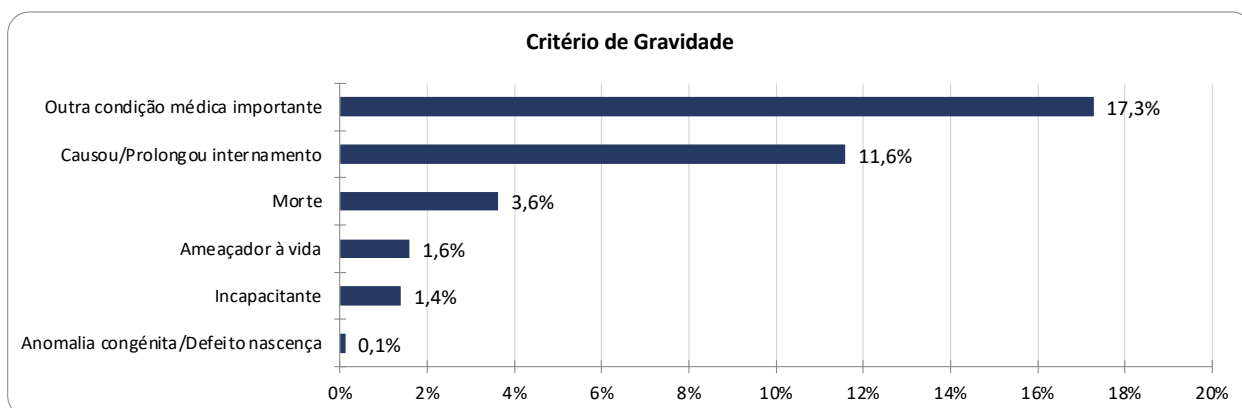


Gráfico 10 Critérios de gravidade das notificações espontâneas descritas na população global da VigiBase

A morte foi descrita em 4,2% das notificações reportadas, afetando consumidores do sexo masculino em 48% destas, ao passo que 41,5% das notificações fatais reportaram consumidoras do sexo feminino.

Como esperado, o SOC “Perturbações gerais e alterações no local de administração” foi a principal alteração reportada, descrita em 54,8% das notificações fatais, seguido do SOC “Complicações de procedimentos, envenenamento e lesão” (15,5%), com o SOC “Desordens cardíacas” a ocupar a terceira posição com 14,3% das notificações fatais.

Estas notificações fatais envolveram principalmente princípios ativos da classe ATC: L (35,2%) ou da classe ATC: N (24,1%). No entanto, estas não foram as classes que tiveram a maior mortalidade associada. Efetivamente numa análise dirigida da mortalidade relativamente às classes ATC, a classe ATC: B foi aquela que maior mortalidade transportou nas notificações colhidas, com 9.1% das notificações a apresentarem um outcome descrito como fatal. Após esta classe destacam-se as classes ATC: L e ATC: N com maiores mortalidades (Gráfico 11).

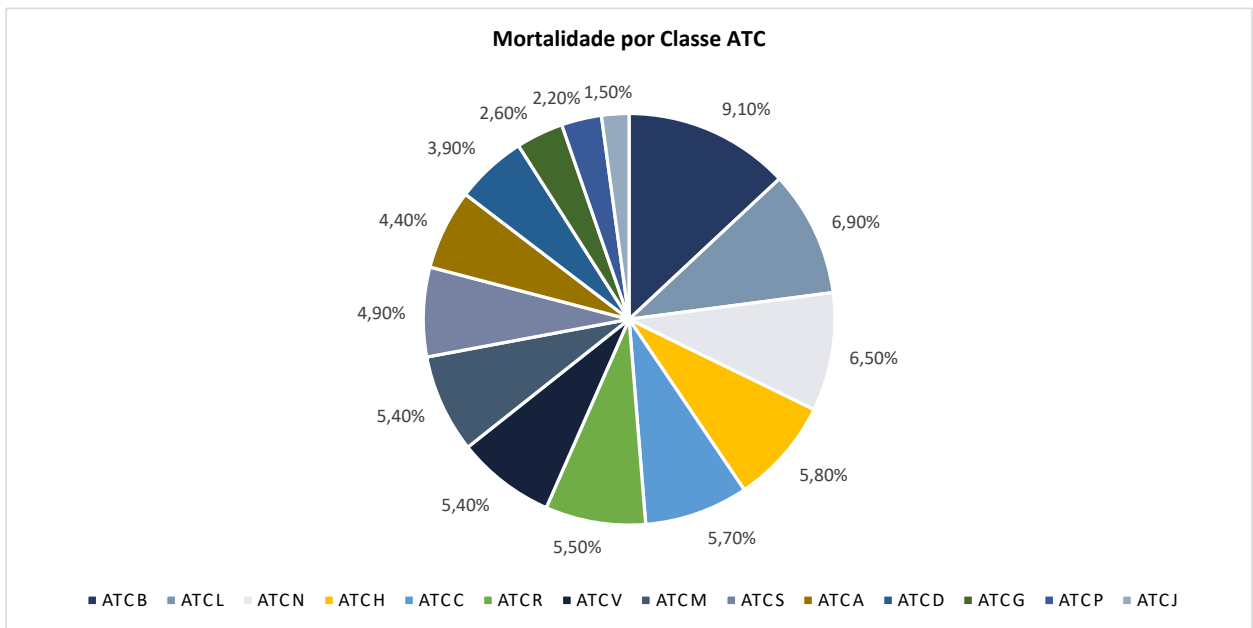


Gráfico 11 Mortalidade por classe medicamentosa (WHODrug)

Do ponto de vista dos princípios ativos, quer a “Oxicodona” quer a “vacina COVID-19” foram os mais frequentemente reportados nas notificações fatais com 4,1% destas a conterem um destes agentes (Gráfico 12).

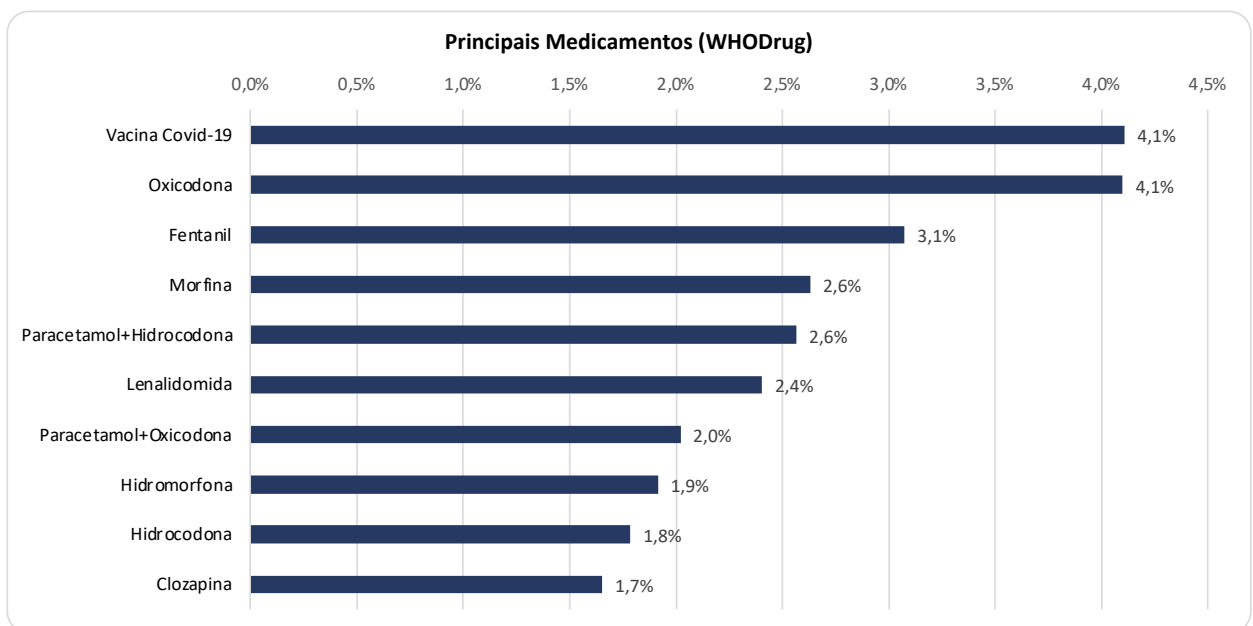


Gráfico 12 Principais princípios ativos "Suspeitos" descritos nas notificações espontâneas fatais descritas na população global da VigiBase

4.4. Índice de Desproporcionalidade

As RAM, quando notificadas, são sempre associadas a um (ou mais) ingrediente ativo que é tido como principal medicamento suspeito. Não obstante, o principal suspeito podem ser dois ou mais princípios ativos, bem como uma qualquer associação medicamentosa. E estes agentes suspeitos podem ser descritos em quantidade, mas também podem ser importantes porque apresentam maior elo associativo a um determinado fenótipo específico. O reconhecimento destes últimos medicamentos é efetuado recorrendo a índices de desproporcionalidade.

No caso da população global, o índice de desproporcionalidade IC₀₂₅ permitiu a identificação daqueles que maior desproporcionalidade apresentaram, tornando-os os princípios ativos suspeitos com alegada maior associação a um determinado fenótipo (Tabela III).

Tabela III Top-20 de princípios ativos de acordo com o índice de desproporcionalidade

Princípios Ativos	Notificações	Classe ATC	Termo MedDRA	IC ₀₂₅
Ácido Alendrónico	1897	M	Inserção de bastonete intramedular	9,1
Darunavir	313	J	RNA VIH no sangue	8,8
Telaprevir	1998	J	Mal-estar anorrectal	8,4
Cerivastatina	5414	C	Rabdomiólise	8,3
Alteplase	281	B	Enfarte cerebral hemorrágico	8,0
Ácido Alendrónico	424	M	Fratura de consolidação retardada	8,0
Tromantadina	191	D	Dermatite de contacto	7,9
Pamidronato de sódio	206	M	Oso exposto no maxilar	7,9
Metildopa	221	C	Teste Coombs direto positivo	7,9
Ácido Alendrónico	314	M	Fixação interna de fratura	7,8
Omesartan + Hidroclorotiazida	965	C	Hemorroidas	7,8
Ocriplasma	177	S	Fotopsia	7,7
Omalizumab	597	R	Volume expiratório forçado diminuído	7,7
Pamidronato de sódio	151	M	Actinomicose	7,6
Ocriplasma	237	S	Acuidade visual diminuída	7,5
Flupirtina	248	N	Lesão hepática induzida por fármacos	7,4
Quinina	101	M	Cinchonismo	7,3
Amineptina	322	N	Hepatite	7,2
Ocriplasma	89	S	Líquido subretiniano	7,1
Pamidronato de sódio	230	M	Afeção do maxilar	7,0

Legenda: RNA – ácido ribonucleico; VIH – Virus Imunodeficiência Humana

4.5. Realidade Portuguesa

No mesmo período avaliado foram reportadas, em território nacional, 123.792 notificações que afetaram consumidores predominantemente do sexo feminino (Gráfico 13) e com idades entre os 18-44 anos (29,7%), seguido de perto pelos consumidores com idade compreendida entre 45-64 anos (28,2%)

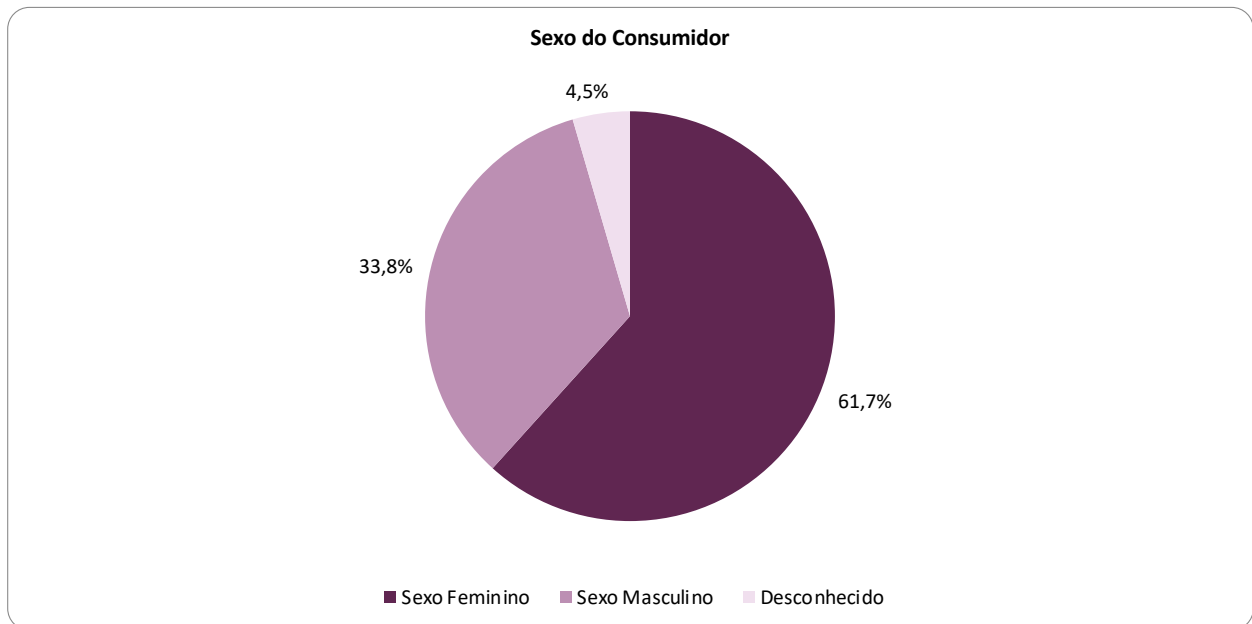


Gráfico 13 Sexo dos consumidores nacionais descrito nas notificações da população global

Também em Portugal as “Perturbações gerais e condições nos locais de administração” foram as alterações mais reportadas, seguida também de “Desordens do sistema nervoso” e de “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”. Novamente, as “Doenças renais e urinárias” situaram-se apenas no 17º lugar, à semelhança do que ocorreu na população global (Gráfico 14).

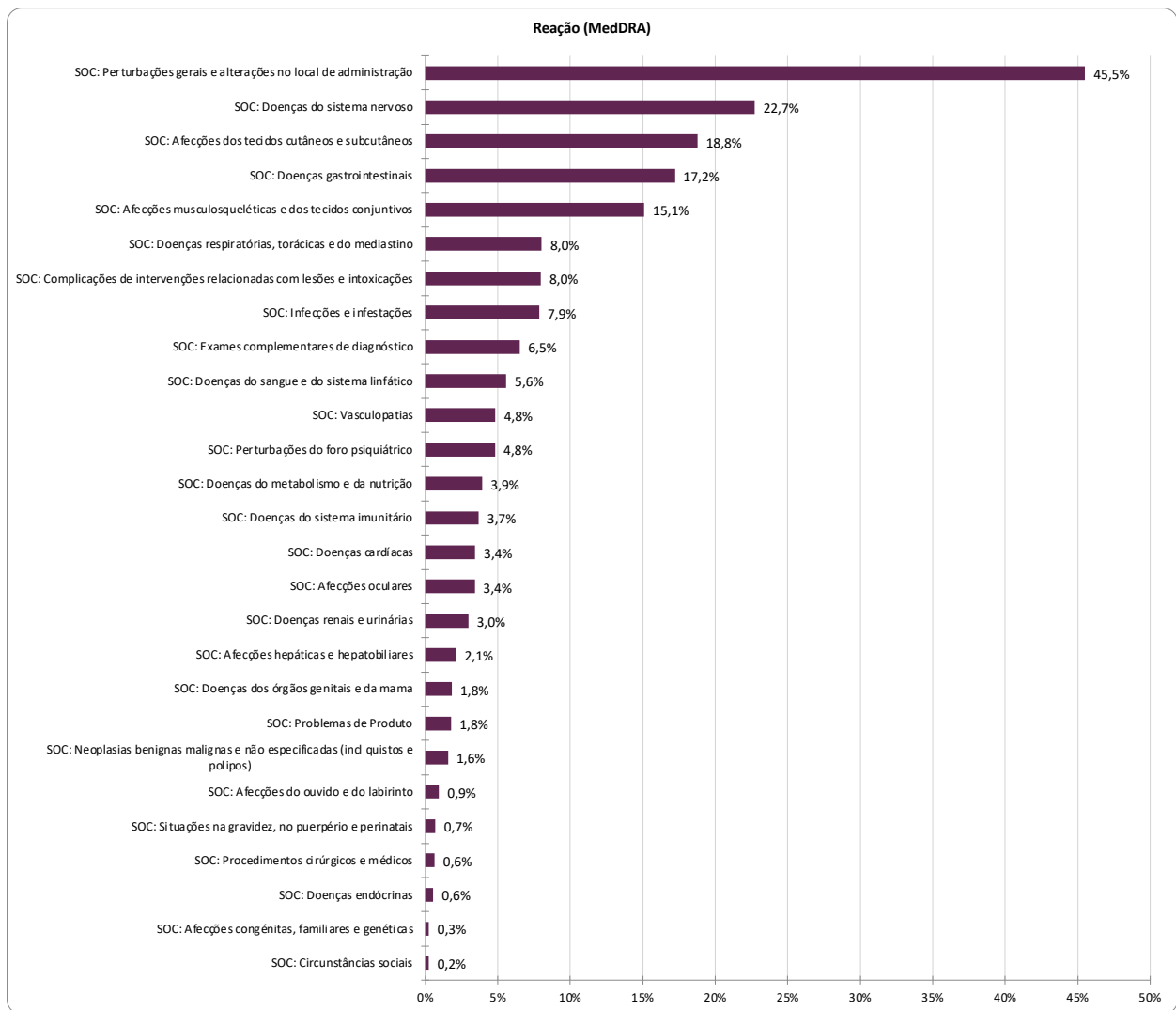


Gráfico 14 Principais SOC (MedDRA) reportados nas notificações nacionais da população global

Para estas notificações concorreram de forma significativa os medicamentos da classe ATC: J, seguidos com menos de metade das notificações pela classe ATC: L e, no terceiro lugar, pelos medicamentos da classe ATC: N. Esta distribuição foi em tudo semelhante à ocorrida na população global (Gráfico 15).

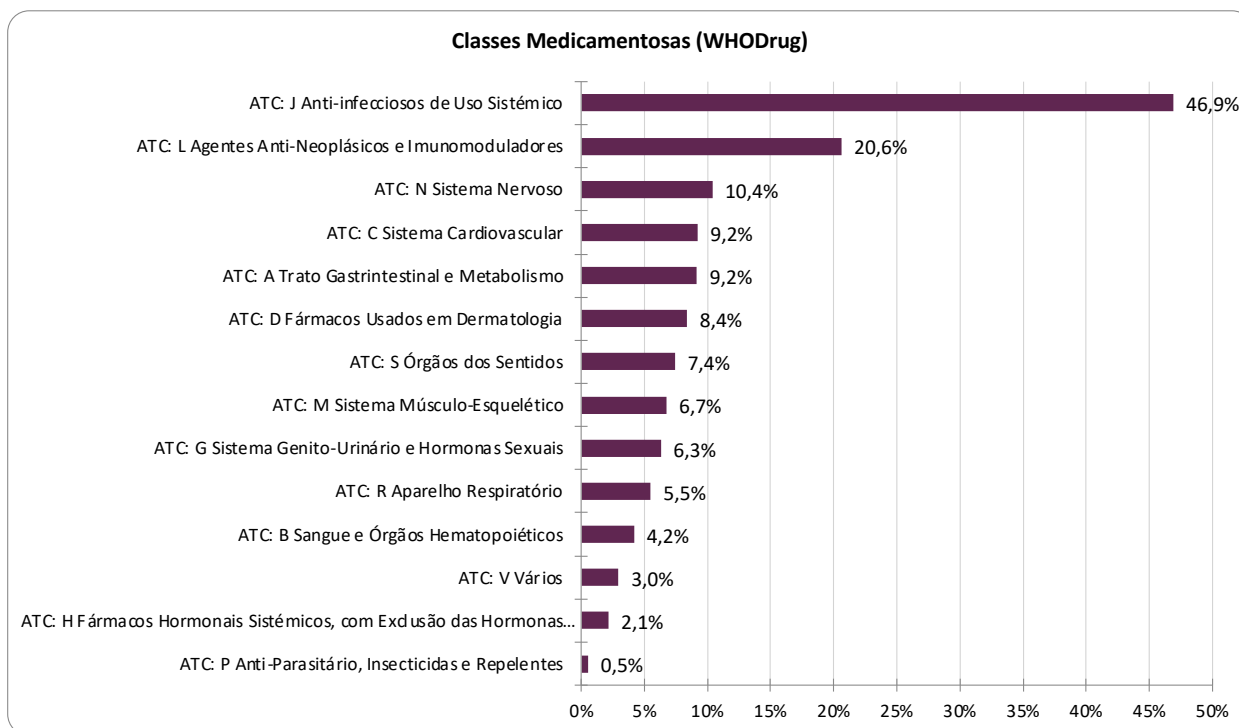


Gráfico 15 Distribuição das principais classes ATC nas notificações espontâneas nacionais da população global

Relativamente aos princípios ativos reportados, a justificação de uma classe ATC: J tão predominante nos resultados nacionais prende-se com a hegemonia com que as vacinas Covid-19 foram reportadas, comparativamente a todos os outros princípios ativos envolvidos nestas notificações (Gráfico 16).

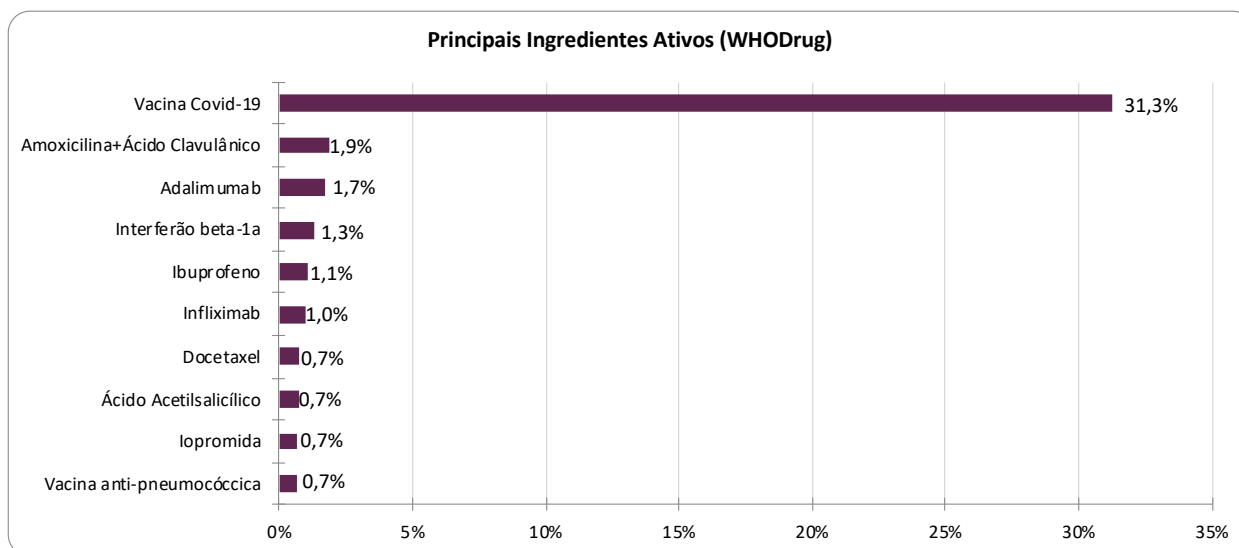


Gráfico 16 Principais princípios ativos reportados como "suspeitos" nas notificações da população global

Olhando para a gravidade das notificações, as notificações espontâneas nacionais transportaram uma gravidade de 50,3%, muito à custa do desenvolvimento de outras condições médicas ou pela necessidade de internamento ou prolongamento do mesmo. Apesar de ter apresentado uma percentagem de notificações graves superior à descrita na população global, as notificações portuguesas apresentaram praticamente metade da mortalidade descrita a nível global (2,9% vs 4,3%).

Esta mortalidade afetou principalmente consumidores do sexo masculino (51,5% vs 40,5%) e aqueles com mais de 75 anos (24,8%), seguidos de muito próximo pelos consumidores com idades 45-64 anos (22,6%). Nestas notificações nacionais foram novamente as classes ATC: L (41,8%) e ATC:J (23,8%) as mais frequentemente envolvidas nestas notificações fatais, com as Vacinas Covid-19 (4,1%) e o Donepezilo (4,1%) a serem os princípios ativos mais envolvidos nestas notificações fatais.

4.6. Conclusão

As RAM são uma entidade bastante frequente e a dimensão da população global com os seus quase 34 milhões de notificações, apesar de ser um número esmagadoramente grande, só nos faz refletir sobre a verdadeira grandeza que as RAM terão no mundo real, uma vez que este número poderá representar apenas 5 a 10% da verdadeira dimensão do problema (120).

Curiosamente, os próprios consumidores foram os principais agentes notificadores destas reações, tendo constituído uma surpresa a tão baixa participação dos farmacêuticos como agentes notificadores. Uma classe profissional que tão intimamente vive com os medicamentos e que são, muitas vezes, os principais facilitadores de ligação entre os medicamentos e os consumidores, deveria estar mais envolvida num problema gritante de segurança do doente e de saúde pública. De facto, o papel benéfico dos farmacêuticos na proximidade do consumidor já foi previamente avaliado e repercutiu-se numa significativa melhoria na identificação dos problemas relacionados com o medicamento, pelo que os dados obtidos são ainda mais surpreendentes (121).

Outro dado bastante surpreendente e que se demonstrou diferente do esperado foi o principal escalão etário reportado. Se por um lado os autores esperariam que a maior frequência cairia sobre os mais idosos e afetando principalmente aqueles com ≥ 65 anos (117) – e, logo, eventualmente polimedicados, foi com surpresa que essa prevalência recaiu sobre um escalão etário de consumidores relativamente novos, onde a polimedicação será pouco prevalente. A justificação poderá, entre outras, passar pela maior facilidade de uso e de acesso às novas tecnologias, nomeadamente ao processo de notificação, hoje em dia, maioritariamente, informatizado e disponível em sites online.

Como seria de esperar, as manifestações sistémicas ou dos locais de administração são as reações mais frequentemente reportadas pois também serão as que mais facilmente são identificadas pelos próprios consumidores.

Da análise dos sistemas mais frequentemente notificados, a salientar a baixa posição das “Doenças Renais e Urinárias” com apenas 2,5% das notificações colhidas no período em questão, colocando as RAM com tradução no rim e vias urinárias na 18ª posição em 27 possíveis. Tal posição permite especular sobre as eventuais causas. Se por um lado a subnotificação será uma das principais razões para tal sucedido, não há dados que nos façam desconfiar que a taxa de subnotificação das RAM renais seja superior às RAM dos

restantes órgãos e sistemas. Por outro lado, poder-se-ia conjecturar que o rim apresenta efetivamente menos RAM que os restantes órgãos. No entanto, tratando-se de um órgão que filtra 180 litros de sangue por dia e que está exposto diretamente aos medicamentos (121), também não parece crível que esta seja uma justificação cabal. Para os autores, a principal causa de as RAM renais serem tão pouco notificadas está na génese da própria manifestação renal, maioritariamente assintomática e microscópica e, desse modo, detetável principalmente através da realização de exames complementares de diagnóstico que nos permitam identificar as alterações dos biomarcadores acima já referidos.

Do ponto de vista dos agentes alegadamente causais, o predomínio dos princípios ativos da classe ATC: J Anti-infecciosos de uso sistémico, pode traduzir, não só, a elevada prescrição dos mesmos a nível mundial, a elevada vigilância/monitorização a que os mesmos estão expostos quer pelos profissionais quer pelos próprios consumidores, mas pode também refletir a elevada incidência de reações adversas conhecidamente associadas a esta classe de medicamentos, de onde se destacam as reações gastrointestinais (5 a 22% de todos os tratamentos) (122) ou as reações cutâneas generalizadas, tendo sido estimado que 20% dos consumidores medicados com estes agentes irão experimentar um ou mais efeitos adversos, salientando-se que por cada 10 dias adicionais de antibiótico, esse número aumente em 3% (122).

Dados do nosso estudo revelam que pouco mais de 30% das notificações foram classificadas como “graves”. No entanto, foi a mortalidade associada que mais surpreendeu. Isto porque os autores tinham conhecimento do estudo de *Montastruc et al* (123), também baseado na VigiBase que apresentou uma mortalidade de apenas 1,34%, pese embora ter colhido notificações apenas entre os anos de 2010 e 2019. Ora, foi com surpresa que constatámos, entre as notificações por nós colhidas, um aumento da mortalidade descrita para mais do dobro do reportado por esses autores. Mais surpreendente foi o facto de ao tentarmos duplicar o estudo com os dados disponíveis, restringindo os dados atuais para os filtros mencionados pelos autores, essa mortalidade ter revelado resultado surpreendente de 6,4%.

Da avaliação dos dados referente às notificações fatais, é de destacar a elevada prevalência da família dos opióides, traduzindo o grande flagelo que se faz sentir nos EUA e que também já se faz sentir em Portugal.

Em suma, as RAM são um problema de saúde relevante, maioritariamente associadas a reações sistémicas ou do local de administração, sendo que se associam a uma mortalidade que, como se verá, é marcadamente inferior à obtida na nossa amostra renal.



CAPÍTULO 5.

DESORDENS RENAIS E URINÁRIAS

5.1. Introdução

As “Desordens Renais e Urinárias” englobam todas as condições que envolvem os rins, ureteres, bexiga e uretra. A carga global da doença renal e das vias urinárias é responsável por aproximadamente 830.000 mortes e 18.467.000 anos-ajustados de incapacidade, tornando a doença renal e das vias urinárias a 12ª causa de morte a nível global e a 17ª causa de incapacidade (124).

Com o intuito de avaliar o impacto dos medicamentos no sistema urinário, optámos por filtrar as notificações da VigiBase exclusivamente para a SOC das “Desordens Renais e Urinárias”, permitindo assim ter uma imagem mais abrangente sobre as principais manifestações do sistema urinário e os principais princípios ativos envolvidos.

5.2. Resultados

As “Desordens Renais e Urinárias” associadas ao uso de medicamentos são condições pouco reportadas, tendo sido descritas no período compreendido entre 1968 e 2022 um total de 878.817 notificações, correspondendo a um total de 2,6% de todas as notificações reportadas naquele período.

Os EUA foram, novamente, o principal país originário destas notificações, seguido da França, do Reino Unido, da Alemanha e da República da Coreia. Portugal situou-se no 19º lugar dos países mais contribuintes para estas desordens, num total de 146 países notificadores (Gráfico 17).

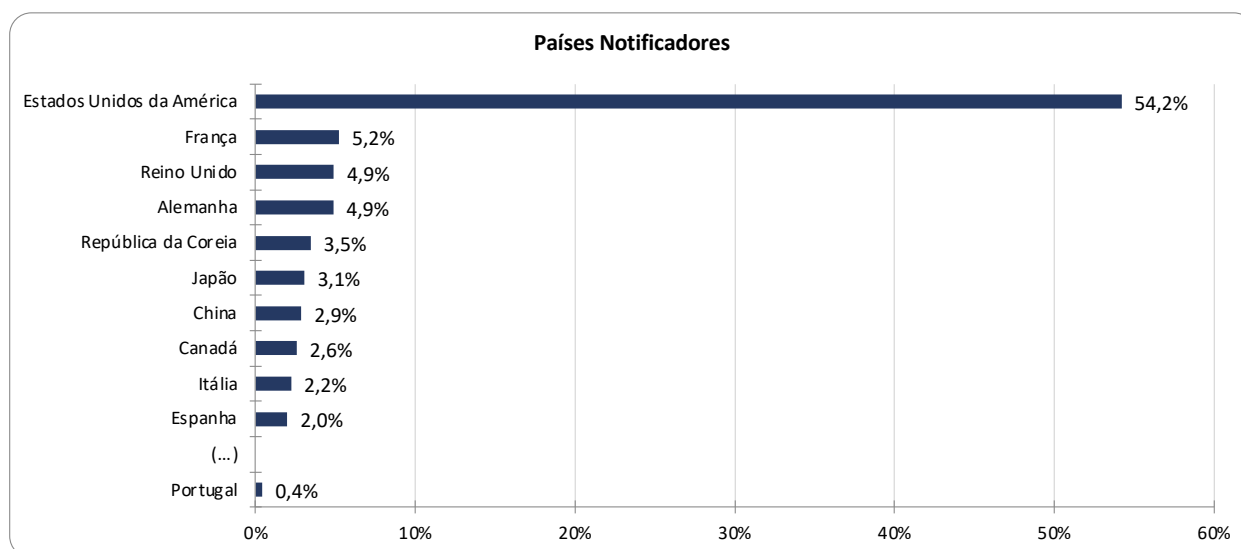


Gráfico 17 Principais países notificadores de RAM expressas na SOC “Desordens Renais e Urinárias”

Estas notificações ocorreram pela primeira vez em 1968, altura em que foram notificados os primeiros 54 casos, sendo que desde então o número de notificações reportadas tem vindo a incrementar, tendo alcançado um pico em 2019, mantendo-se estável desde então (Gráfico 18).

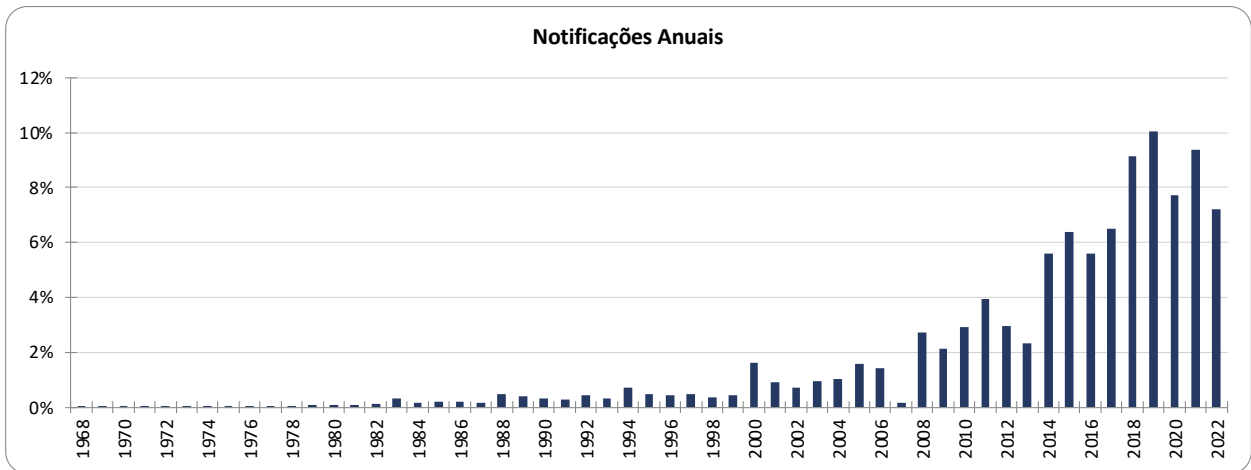


Gráfico 18 Evolução anual das notificações descritas na SOC "Desordens Renais e Urinárias"

No caso das "Desordens Renais e Urinárias", os médicos têm sido os principais responsáveis pelas notificações, muito próximos dos próprios consumidores. Os farmacêuticos ficaram apenas na 4ª posição como principal classe notificadora (Gráfico 19).

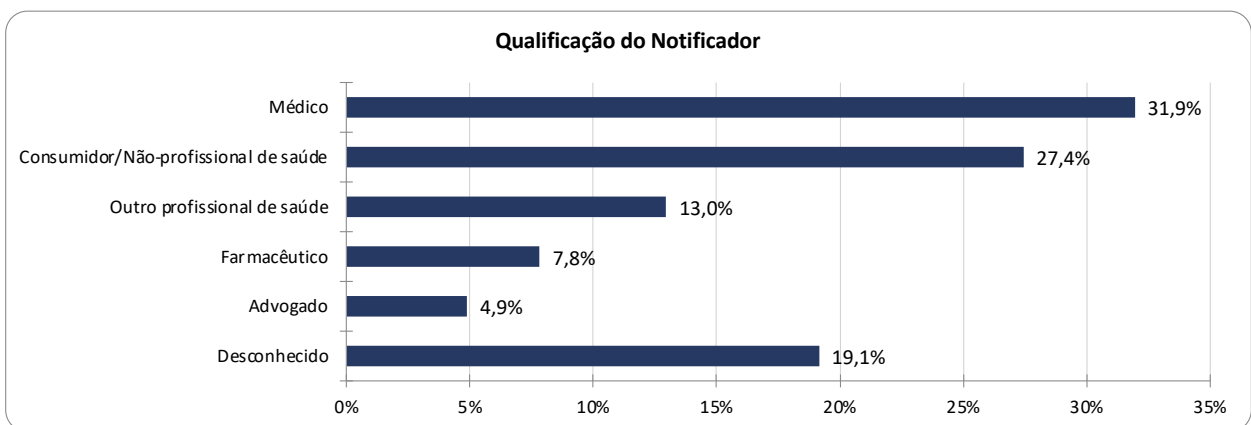


Gráfico 19 Qualificação dos agentes notificadores das RAM descritas na SOC "Desordens Renais e Urinárias"

As notificações das "Desordens Renais e Urinárias" associadas ao uso de medicamentos descreveram, de forma muito equitativa, quer consumidores do sexo masculino quer do sexo feminino (46,5% vs 45,7%), com aqueles com idades entre 45 e 64 anos a serem o escalão etário mais notificado (Gráfico 20).

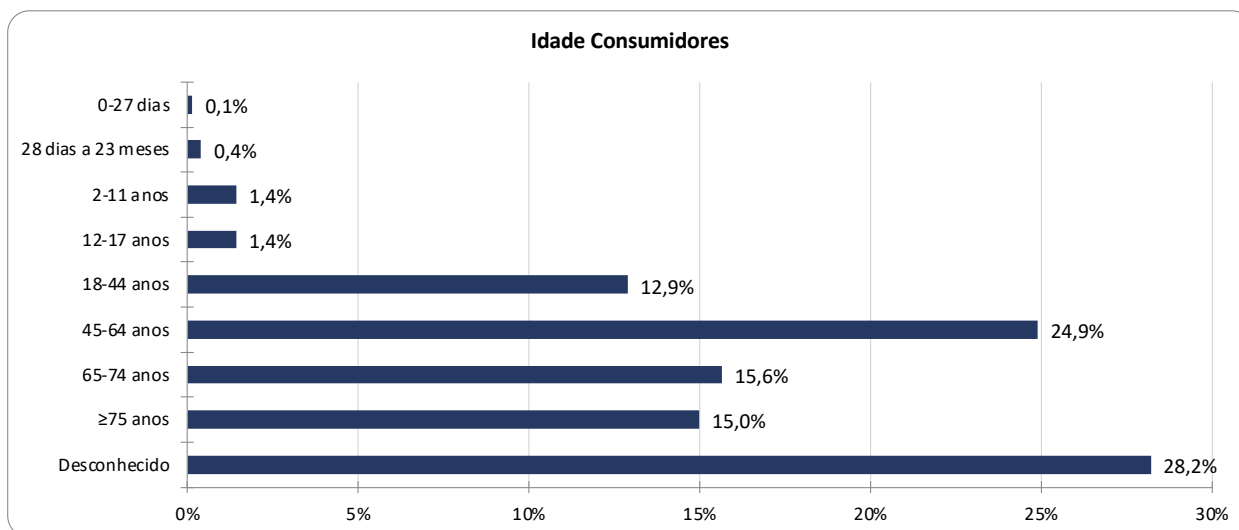


Gráfico 20 Distribuição das notificações por escalões etários dos consumidores com RAM descritas na SOC "Desordens Renais e Urinárias"

Quando se avaliam as notificações e os termos PT descritos neste grupo, constatamos que a retenção azotada foi a principal manifestação reportada, quer seja reportada como "Lesão renal aguda", "Compromisso renal" ou "Insuficiência renal". Por outro lado, as desordens isoladas como a hematúria, proteinúria ou a nefrolitíase foram manifestações menos reportadas, dando destaque ao predomínio de algum tipo de fenótipo de retenção azotada, comparativamente às restantes manifestações que poderiam representar alguma tubulopatia, glomerulopatia ou mesmo nefrolitíase.

Olhando para as manifestações concomitantes ou secundárias constatamos um predomínio dos termos MedDRA inespecíficos como é o caso da fadiga, das náuseas e da diarreia (Tabela IV).

Tabela IV Principais termos MedDRA reportados e co-reportados nas notificações da SOC "Desordens Renais e Urinárias"

Principais Termos MedDRA reportados		Principais Termos MedDRA concomitantes	
Lesão renal aguda	17,7%	Fadiga	5,6%
Insuficiência renal	12,6%	Náusea	5,2%
Compromisso renal	9,1%	Diarreia	4,5%
Doença Renal Crónica	8,2%	Dor	4,3%
Hematúria	6,4%	Cefaleia	4,2%
Disúria	6,0%	Febre	4,0%
Polaquiúria	5,9%	Astenia	3,8%
Retenção urinária	4,5%	Vómitos	3,8%
Incontinência urinária	4,4%	Dispneia	3,7%
Desordem renal	4,1%	Tontura	3,4%

Contudo, essas manifestações variam também de acordo com a classe farmacológica avaliada, como se pode verificar na Tabela V.

No que respeita à terapêutica associada ao desenvolvimento destas manifestações, foram os medicamentos da classe ATC: L, aqueles que mais foram envolvidos. De forma muito próxima, também os medicamentos da classe ATC: A e da classe ATC: J foram significativamente reportados nas manifestações de “Desordens Renais e Urinárias”, sendo os medicamentos da classe ATC: C e ATC: N que encerram o top-5 das classes ATC mais reportadas (Gráfico 21).

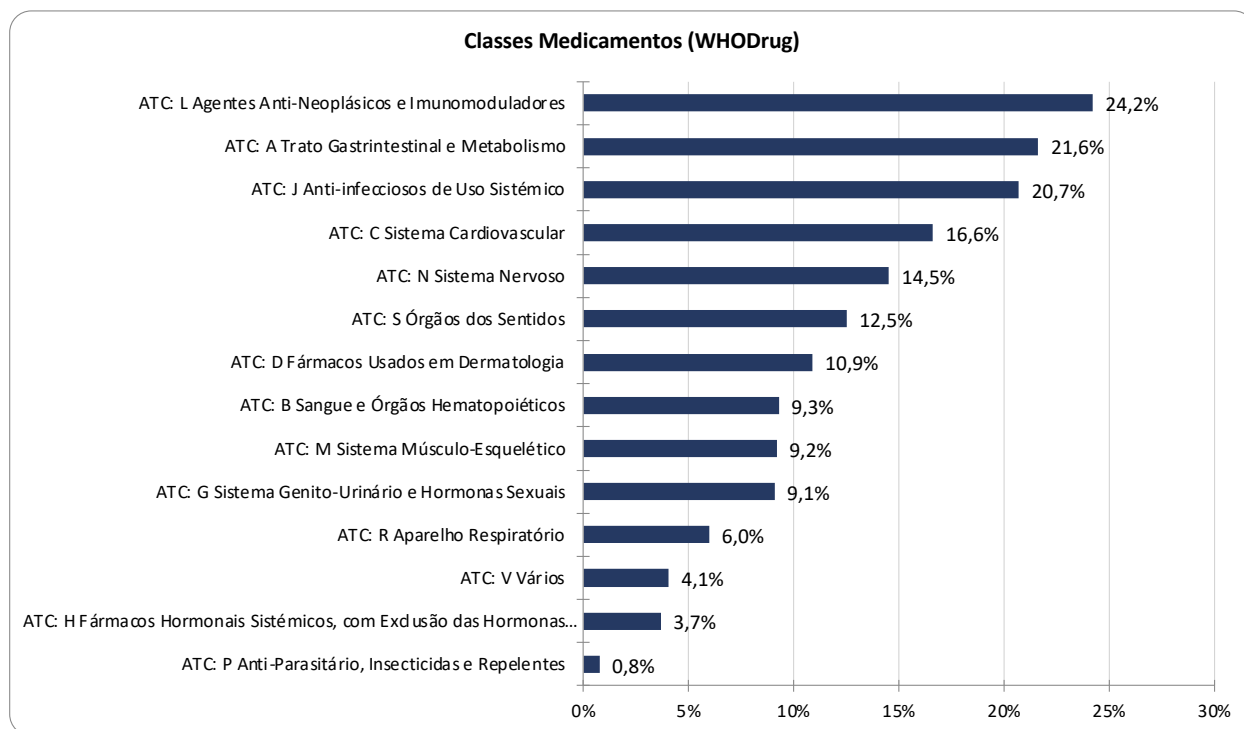


Gráfico 21 Classes medicamentosas envolvidas na SOC "Desordens Renais e Urinárias"

Em todas estas classes, o termo “Lesão renal aguda” foi o mais notificado. No entanto existem diferenças de predomínio de manifestações entre as diversas classes medicamentosas. A classe ATC: A ou a ATC: J, reportam principalmente termos MedDRA que envolvem a retenção azotada aguda ou retenção azotada sem discriminação temporal, ao contrário da classe ATC: L, onde além dos termos referentes à retenção azotada encontramos também termos como a nefrolitíase. Além disso, os termos reportados com a classe ATC: N, traduzem maioritariamente termos de disfunção baixa das vias urinárias (ex. retenção urinária, disúria e incontinência urinária), comparativamente às restantes classes onde a afeção é categoricamente renal. Como seria de esperar, os termos apontados com a classe ATC: C parecem também traduzir alterações do débito urinário (Tabela V).

Tabela V Principais classes medicamentosas notificadas e respectivos termos MedDRA mais frequentemente descritos em cada classe

ATC: L		ATC: A		ATC: J		ATC: C		ATC: N	
LRA	21,3%	LRA	39,4%	LRA	27,6%	LRA	25,9%	LRA	13,3%
Insuficiência renal	18,2%	Insuficiência renal	23,5%	Insuficiência renal	16,1%	Insuficiência renal	12,0%	Retenção urinária	12,3%
Compromisso renal	14,2%	Compromisso renal	11,6%	Compromisso renal	14,9%	Compromisso renal	10,8%	Disúria	9,9%
Creatininemia aumentada	14,0%	Creatininemia aumentada	9,0%	Creatininemia aumentada	14,5%	Polaquiúria	7,1%	Incontinência urinária	9,0%
Nefrolitíase	8,6%	Hematúria	8,7%	Lesão renal	7,2%	Anomalia renal	5,2%	Insuficiência Renal	7,2%

Legenda: LRA – Lesão renal aguda

Olhando agora especificamente para cada uma das classes mais frequentes, podemos avaliar, dentro de cada classe, os medicamentos mais frequentemente reportados na classe SOC: “Desordens Renais e Urinárias” (Tabela VI).

Tabela VI Principais princípios ativos envolvidos nas notificações da SOC: “Desordens Renais e Urinárias”, por classes medicamentosas (WHODrug)

ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	Adalimumab (6,1%)
	Lenalidomida (6,0%)
	Tacrolimus (4,3%)
	Etanercept (3,4%)
	Interferon beta-1a (3,4%)
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	Omeprazol (22,9%)
	Esomeprazol (21,9%)
	Lansoprazol (20,1%)
	Pantoprazol (15,0%)
	Dexlansoprazol (9,9%)
ATC: J Anti-infecciosos de Uso Sistêmico	Tozinameran (12,4%)
	Emtricitabine+Tenofovir disoproxil (9,9%)
	Tenofovir disoproxil (8,6%)
	Efavirenz+Emtricitabine+Tenofovir disoproxil (5,5%)
	Elasomeran (5,1%)
ATC: C Sistema Cardiovascular	Furosemida (7,4%)
	Ibuprofen (5,3%)
	Sacubitril+Valsartan (4,0%)
	Cerivastatina (3,3%)
	Lisinopril (3,3%)
ATC: N Sistema Nervoso	Ácido Acetilsalicílico (8,2%)
	Paracetamol (4,3%)
	Pregabalina (3,7%)
	Clozapina (3,6%)
	Oxicodona (2,4%)

Relativamente aos princípios ativos mais frequentemente reportados, estes podem ser separados em agentes “suspeitos” – com alegado envolvimento direto na RAM, ou “concomitantes” – parte da terapêutica descrita na notificação, mas sem um papel suspeito no desenvolvimento da RAM. Entre os princípios ativos suspeitos mais frequentemente notificados, constatamos o predomínio dos IBP, com cinco princípios ativos no top-10 notificados (Tabela VII).

Tabela VII Principais princípios ativos reportados como "suspeitos" ou "concomitantes" nas notificações espontâneas da SOC "Desordens Renais e Urinárias"

Principais Princípios Ativos "Suspeitos"		Principais Princípios Ativos "Concomitantes"	
Omeprazol	5,4%	Ácido Acetilsalicílico	7,1%
Esomeprazol	5,0%	Furosemida	6,4%
Lansoprazol	4,5%	Amlodipina	4,2%
Pantoprazol	4,1%	Atorvastatina	4,2%
Vacina Covid-19	3,2%	Metoprolol	4,0%
Emtricitabina+Tenofovir disoproxil	2,8%	Paracetamol	3,9%
Tenofovir disoproxil	2,6%	Levotiroxina	3,7%
Rivaroxabano	2,3%	Lisinopril	3,3%
Dexlansoprazol	2,2%	Metformina	3,2%
Vancomicina	1,9%	Omeprazol	2,8%

5.3. Prognóstico

A gravidade de uma notificação decorre da nomeação pelos notificadores. Efetivamente, no caso das notificações que descrevem as "Desordens Renais e Urinárias" associadas ao uso de medicamentos constatamos que 63,2% das mesmas foram consideradas graves, ao contrário de 22,7% que não receberam essa classificação, ou de 14,1% das notificações que nem foram classificadas.

O desenvolvimento de uma "condição medicamente importante" foi a principal causa para uma RAM ser considerada grave, seguida de muito próximo pela necessidade de hospitalização ou prolongamento do mesmo. Condições como "Morte", condições "Ameaçadoras à vida", RAMs "Incapacitantes" ou "Anomalias Congénitas/Defeitos nascença" foram causas muito menos frequentes (Gráfico 22).

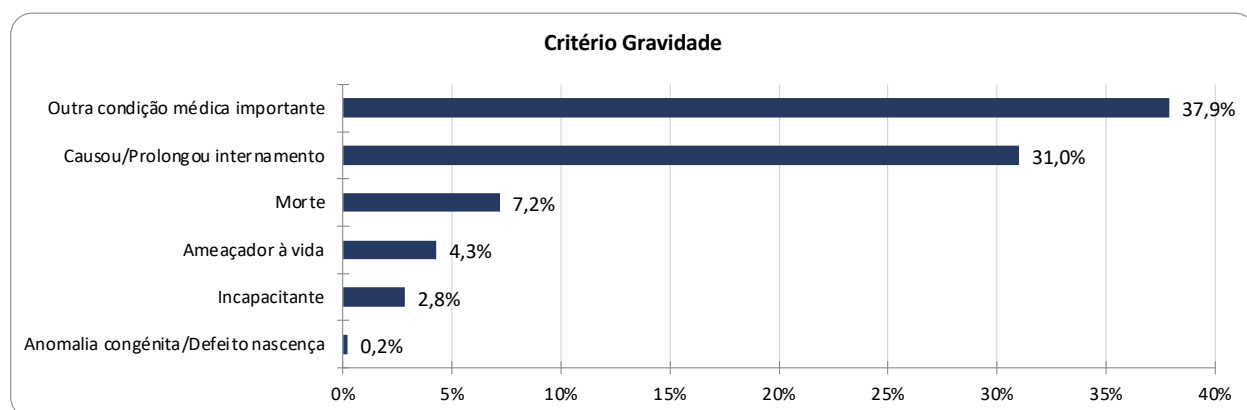


Gráfico 22 Critérios mais frequentemente reportados como critérios de gravidade de uma notificação espontânea pertencentes à SOC: "Desordens Renais e Urinárias".

Das notificações das “Desordens Renais e Urinárias”, 8,7% apresentaram um outcome fatal. Estas notificações envolveram principalmente elementos do sexo masculino (com 51,4%), com as consumidoras a serem reportadas em 41,3% das notificações. Estas notificações reportaram principalmente consumidores com idades compreendidas entre 45-64 anos, à semelhança do que ocorreu com a população da SOC “Desordens Renais e Urinárias”.

A descrição do termo “Insuficiência renal” ou do termo “Lesão renal aguda” foram os termos mais reportados entre as notificações fatais. Entre termos MedDRA descritos como concomitantes, salientam-se vários termos que podem traduzem a gravidade da situação clínica reportada (Tabela VIII).

Tabela VIII Termos MedDRA reportados nas notificações fatais referentes à SOC “Desordens Renais e Urinárias”

Principal termo MedDRA	Termos MedDRA concomitantes	
Insuficiência renal	32,1%	Morte 24,6%
Lesão renal aguda	32,1%	Hipotensão 8,4%
Doença renal crónica	10,6%	Pneumonia 8,3%
Compromisso renal	10,2%	Sépsis 8,0%
Doença renal crónica terminal	4,4%	Dispneia 7,0%

Estas notificações fatais reportaram também a classe ATC: L como a classe farmacológica mais frequentemente envolvida nas notificações fatais reportadas, ao passo que os IBPs (ex. Omeprazol, Esomeprazol e Lansoprazol) continuaram a ser os princípios ativos mais notificados nestas notificações fatais, tal como descrito na tabela abaixo (Tabela IX).

Tabela IX Princípios ativos suspeitos e classes ATC mais frequentemente inscritas nas notificações fatais referentes ao SOC “Desordens Renais e Urinárias”

Classes Medicamentosas ATC	Princípios Ativos “Suspeitos”	
ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	33,0%	Omeprazol 6,0%
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	23,3%	Esomeprazol 5,9%
ATC: C Sistema Cardiovascular	17,7%	Lansoprazol 5,7%
ATC: J Anti-Infeciosos de Uso Sistémico	16,9%	Pantoprazol 5,1%
ATC: B Sangue e Órgãos Hematopoiéticos	16,6%	Vacina Covid-19 3,9%

No entanto, foram as classes ATC: B e ATC: H aquelas que maior mortalidade transportaram neste cluster, curiosamente com a classe ATC: L a ocupar a terceira posição, mas com as classes A e C a apresentarem-se a meio da tabela (Gráfico 23). De qualquer modo, destaca-se a elevada mortalidade observada em todas as classes medicamentosas ATC dentro das notificações pertencentes à SOC “Desordens Renais e Urinárias”.

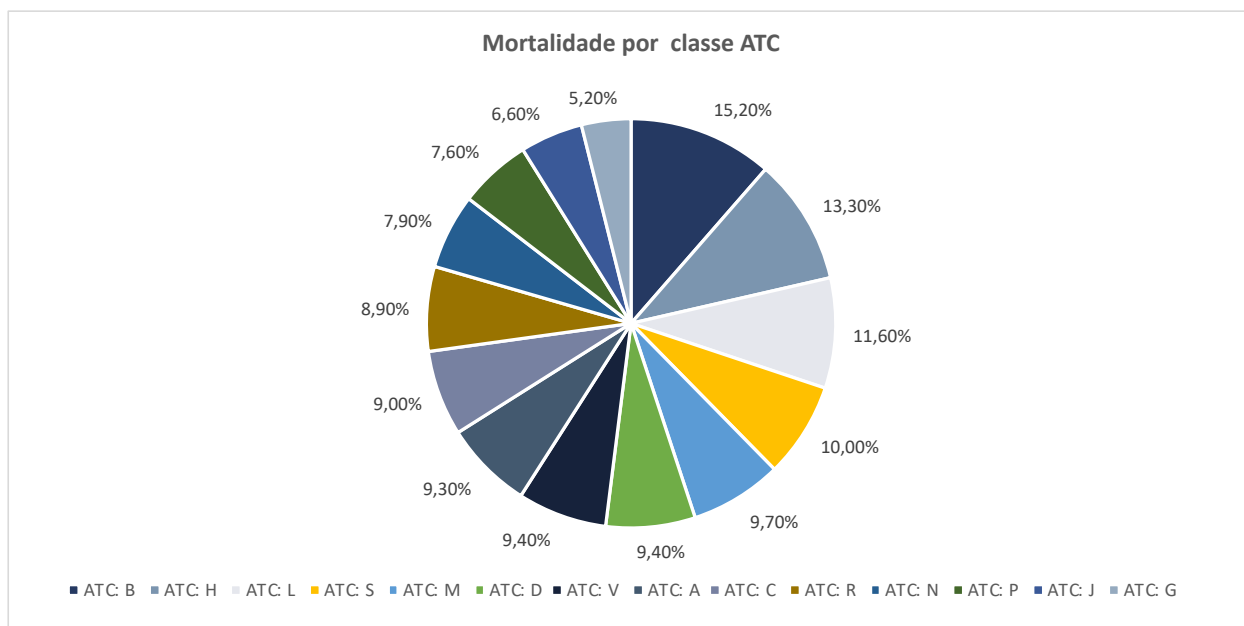


Gráfico 23 Mortalidade por classe ATC (WHODrug) nas “Desordens Renais e Urinárias”

5.4. Índice de Desproporcionalidade

Entre os princípios ativos reportados, existiram medicamentos que se associaram com maior força associativa às desordens renais e urinárias, manifestada pelo maior índice de desproporcionalidade IC_{025} . Na avaliação efetuada do top-20 constata-se uma repetição das principais classes ATC já acima mencionadas, sugerindo que estas sejam as mais frequentemente notificadas, pelo facto de também poderem ser as que se associam com maior ligação a este SOC (Tabela X).

Tabela X Principais princípios ativos reportados por índice de desproporcionalidade, avaliados nas notificações “Desordens Renais e Urinárias”

Princípios Ativos	Notificações	Classe ATC	Fenótipo	IC_{025}
Lítio	4.578 (0,5%)	N	Diabetes insipida nefrogénica	8,9
Cobicistat + Elvitegravir + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	5.060 (0,6%)	J	Lesão renal	8,8
Tenofovir disoproxil	16.163 (1,8%)	J	Síndrome Fanconi adquirido	8,3
Indinavir	2.046 (0,2%)	J	Cólica renal	8,1
Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	192 (0,0%)	J	Lesão renal	8,0
Lansoprazol	38.122 (4,3%)	A	Doença renal crónica	7,9

Fosfato de Sódio	1.810 (0,2%)	A	Nefropatia Aguda pelo fosfato	7,8
Tolvaptan	2.469 (0,3%)	J	Noctúria	7,4
Emtricitabine + Rilpivirine + Tenofovir disoproxil	66 (0%)	J	Nefropatia	6,8
Atazanavir	1.194 (0,1%)	J	Cólica renal	6,8
Penicilamina	644 (0,1%)	M	Síndrome Nefrótica	6,8
Esomeprazol	42.111 (4,8%)	A	Lesão renal	6,8
Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil	9.988 (1,1%)	J	Síndrome Fanconi adquirida	6,8
Belimumab	490 (0,1%)	L	Nefrite lúpica	6,7
Diacereína	303 (0,0%)	M	Cromatúria	6,4
Pantoprazol	33.379 (3,8%)	A	Nefrite tubulointersticial	6,4
Pembrolizumab	2.186 (0,2%)	L	Nefrite imuno-mediada	6,2
Ciclofosfamida	5.284 (0,6%)	L	Cistite hemorrágica	6,2
Calcitriol	385 (0,0%)	A	Nefrocalcinose	6,1
Colistin	1.677 (0,2%)	J	Nefropatia tóxica	6,1

5.5. Realidade Portuguesa

Em Portugal, o número de notificações espontâneas sob a classificação SOC: “Desordens Renais e Urinárias”, ao longo do período considerado retornou 3.677 casos, os quais envolveram de forma muito equitativa quer o sexo masculino quer feminino (48,5% vs 46,0%), com o escalão etário entre os 45-64 anos a ser o mais reportado (Gráfico 24).

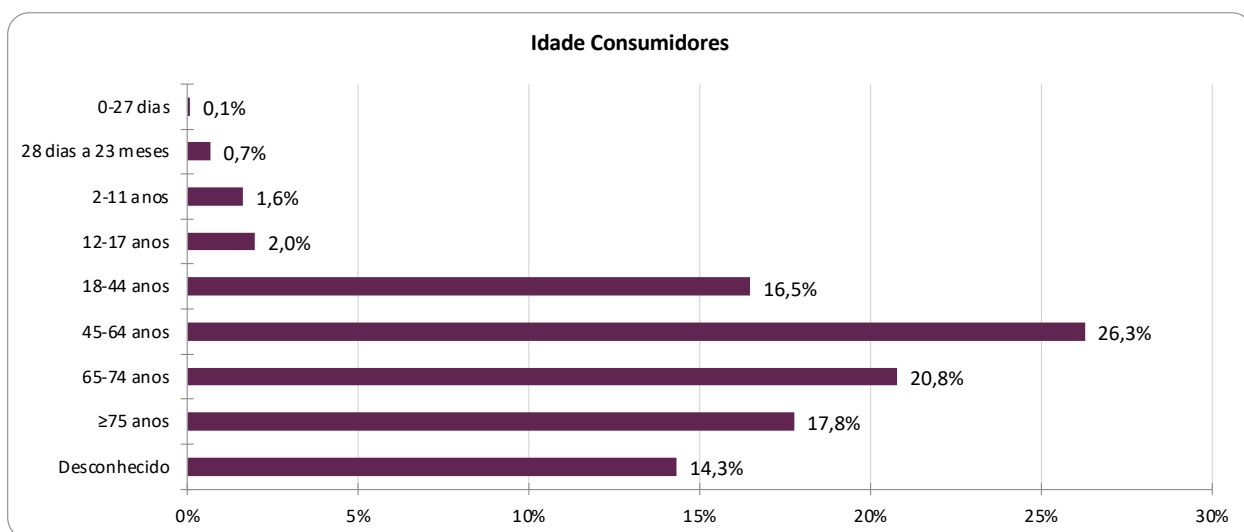


Gráfico 24 Principais escalões etários dos consumidores reportados nas notificações espontâneas na SOC "Desordens Renais e Urinárias" associada ao uso de medicamentos

Do ponto de vista das manifestações e olhando mais precisamente para os termos reportados, constatamos que o termo MedDRA “Lesão renal aguda” foi o principal termo notificado, ao passo que o termo MedDRA “Diarreia”, foi o principal termo concomitante, tal como se pode constatar na tabela abaixo (Tabela XI).

Tabela XI Termos MedDRA Principais e Acompanhantes reportados nas notificações da SOC “Desordens Renais e Urinárias”

Principais termos MedDRA reportados		Principais termos MedDRA concomitantes	
Lesão renal aguda	20,9%	Diarreia	5,7%
Compromisso renal	10,4%	Vómitos	5,4%
Insuficiência renal	7,0%	Febre	5,4%
Hematuria	6,8%	Náusea	5,1%
Disúria	4,7%	Fadiga	4,8%
Retenção urinária	4,7%	Astenia	4,0%
Proteinúria	4,7%	Acidose metabólica	3,9%
Nefropatia tóxica	4,3%	Hipotensão	3,4%
Incontinência urinária	4,1%	Cefaleia	3,4%
Nefrite tubulointersticial	4,1%	Mal-estar	3,2%

Em Portugal e na SOC: “Desordens Renais e Urinárias”, ao contrário dos dados globais, a classe ATC: J foi a classe mais frequentemente reportada, com a classe L (a mais reportada nos dados globais) a aparecer logo na segunda posição, seguido das classes ATC: C e A, também reportadas com frequência nos dados globais, tal como em Portugal. De salientar a classe ATC N que nos dados nacionais foi a 7ª classe mais reportada, ao contrário da 5ª posição obtida nos dados globais (Gráfico 25).

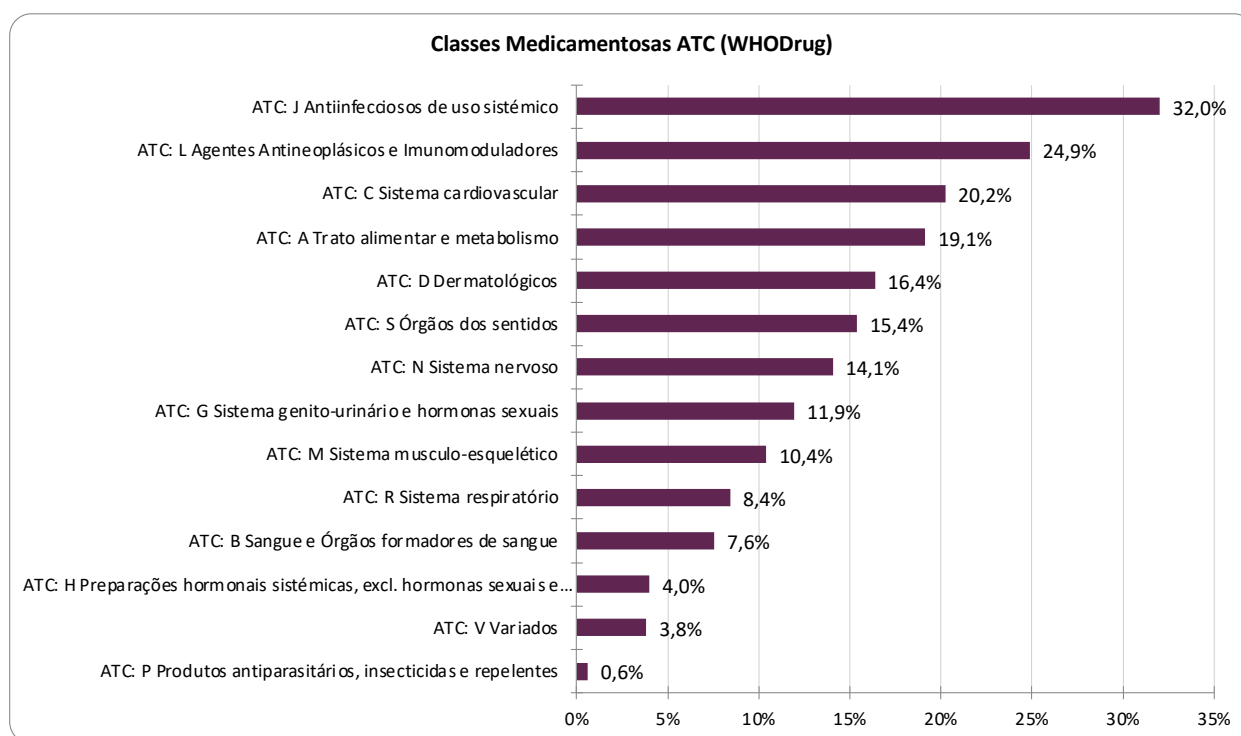


Gráfico 25 Distribuição das principais classes ATC nas notificações espontâneas da SOC "Desordens Renais e Urinárias".

Relativamente aos medicamentos mais envolvidos neste cluster, a "vacina Covid-19" foi o agente mais reportado, sendo que a "Furosemida", pertencente à classe ATC: C, foi o principal princípio ativo reportado como medicamento concomitante. A destacar no top-5 dos princípios ativos mais reportados, três princípios ativos pertencentes à classe ATC: J (Tabela XII).

Tabela XII Principais princípios ativos reportados como "suspeitos" ou "concomitantes" nas notificações espontâneas da SOC "Desordens Renais e Urinárias" associada ao uso de medicamentos

Principais Princípios Ativos "Suspeitos"		Principais Princípios Ativos "Concomitantes"	
Vacina Covid-19	5,6%	Furosemida	5,3%
Metformina	3,9%	Ácido Acetilsalicílico	4,5%
Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	3,5%	Paracetamol	3,5%
Tenofovir disoproxil	3,2%	Omeprazol	3,5%
Ibuprofeno	2,9%	Metformina	3,3%

Já quanto à gravidade das notificações, Portugal apresentou um valor de notificações graves significativamente superior à da população da SOC "Desordens Renais e Urinárias" com um valor de 83,1%, ao contrário de 16,8% que não o foram assim consideradas. Só três notificações não tiveram classificação. Os principais fatores associados à decisão de considerar uma notificação como grave recaíram novamente na necessidade de hospitalização ou associado a uma condição médica relevante (Gráfico 26).

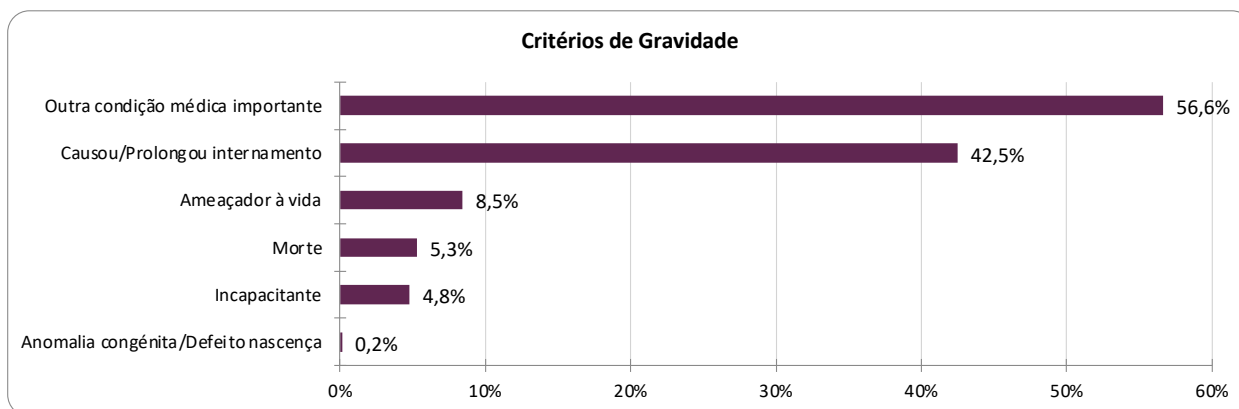


Gráfico 26 Critérios mais frequentemente reportados como critérios de gravidade de uma notificação espontânea portuguesa pertencentes à SOC: “Desordens Renais e Urinárias”

Também comparativamente à mortalidade existente na população da SOC “Desordens Renais e Urinárias”, destaca-se uma mortalidade inferior na população portuguesa (6,2%), comparativamente a 8,7% na população mundial.

Nestas notificações fatais nacionais verifica-se o predomínio dos consumidores do sexo masculino (51,5% vs 40,5%), bem como dos consumidores com idades avançadas (acima de 75 anos), seguida daqueles entre 45-64 anos, logo, uma população aparentemente mais idosa que a descrita entre as notificações fatais da população global da SOC “Desordens Renais e Urinárias”.

Do ponto de vista dos medicamentos mais envolvidos nestas notificações fatais, destaca-se a classe ATC: L (40,1%), seguida de muito próximo pela classe ATC: J (34,8%), sendo que a terceira classe mais notificada – ATC: A, só foi reportada em 21,6% das notificações. A metformina foi o princípio ativo mais reportado (7,0%), seguida da Vancomicina e Remdesivir, ambos com 5,3%. Tal destaca a diferença para os dados globais da SOC, onde os IBP foram os medicamentos mais reportados nestas notificações fatais.

5.6. Conclusão

Tal como já previamente afirmado no capítulo anterior, o número de RAM isoladas sob a SOC “Desordens Renais e Urinárias” foi surpreendentemente reduzido, considerando a função significativa que o rim tem no xenometabolismo (121) e as expectativas dos autores.

A baixa prevalência de RAM pode, por um lado, traduzir a dificuldade na identificação das mesmas. De facto, no período estudado, as notificações espontâneas colhidas representaram apenas 2,6% de todas as notificações reportadas no período em questão, situando-se no 18º lugar de frequência de notificações entre as 27 SOC descritas na classificação MedDRA, à data da colheita dos dados.

Significativo foi também a alteração da proporção entre homens e mulheres, deixando de existir um significativo predomínio do sexo feminino como ocorreu na população global, alcançando um equilíbrio nesta SOC. Também nos escalões etários se constatou uma aparente tendência para consumidores mais

velhos quando comparados com a população global, uma vez que neste SOC foi reportado um número mais significativo de consumidores com escalões etários acima dos 65 anos. Esse resultado está em face com o esperado uma vez que indivíduos mais velhos têm tendência a estar mais polimedicados enquanto apresentam maior número e gravidade de comorbilidades, todos estes fatores de risco para desenvolvimento de RAM renais.

Um dado que se destaca da avaliação deste cluster de dados foi a elevada frequência com que termos que expressam algum tipo de retenção azotada foram reportadas. Esses termos manifestam situações mais agudas – “Lesão renal aguda”, crónicas – “Doença renal crónica” ou sem especificação temporal do distúrbio renal (“Insuficiência renal” ou “Compromisso renal”), tendo estes termos sido mais reportados comparativamente aos que reportaram focalização de sinais ou sintomas (ex. “Hematúria” ou “Proteinúria”). Aliás, os termos que descrevem algum tipo de retenção azotada ocuparam o top-3 dos termos MedDRA encontrados neste nosso trabalho.

Já no que se refere à medicação envolvida neste cluster de “Desordens Renais e Urinárias”, como esperado pela sua conhecida elevada nefrotoxicidade, destacou-se a classe ATC: L, mesmo quando comparado com classes tradicionalmente nefrotóxicas (ex. classe ATC: J), ou classes usadas em condições clínicas reconhecidamente interativas com o rim (ex. classe ATC: C envolvidas, por exemplo, no tratamento de síndrome cardio-renal). No entanto, como será explorado num capítulo mais à frente, a grande surpresa veio da classe ATC: A, a qual ficou em 2^a lugar como classe medicamentosa mais notificada em todos as “Desordens Renais e Urinárias”, sendo que os princípios ativos pertencentes a esta classe foram inclusive, também, os mais reportados entre as manifestações renais graves fatais. Aliás, os IBP vão ser uma presença relativamente regular ao longo de todo este trabalho, à semelhança de muitos dos restantes ingrediente ativos, presentes na Tabela VII, o que nos remete para o grau de desproporcionalidade. De facto, os princípios ativos com maior grau de desproporcionalidade encontrados neste capítulo, em nada se relacionaram com os descritos no capítulo da “População Global”. Efetivamente, ao passo que na “População Global” os princípios ativos da classe ATC: M e S foram os mais representados naquele índice de desproporcionalidade, a verdade é que nas “Desordens Renais e Urinárias”, essas duas classes foram praticamente inexistentes, destacando-se antes os princípios ativos das classes ATC: J, A e L.

Outro ponto que volta a destacar a diferença entre a população global e as “Desordens Renais e Urinárias” foi a prevalência das notificações tidas como graves. Neste último verificou-se um aumento significativo das notificações graves, sobre as consideradas na população global.

Contudo, os critérios que condicionam tal classificação foram, em prioridade, sobreponíveis entre a população global e as “Desordens Renais e Urinárias”, recaindo quer no critério desenvolvimento de outra condição medicamente importante, quer na necessidade de hospitalização.

Mas um dos dados que mais tem de ser salientado é o incremento da mortalidade descrita nas “Desordens Renais e Urinárias”. De facto, a mortalidade reportada passou de 4,2% para 8,7% o que, entre outras causas não passíveis de serem avaliadas neste trabalho, poderá resultar da elevada frequência com que a retenção azotada foi descrita, a qual, conhecidamente, se associa a um aumento significativo da mortalidade (125).

Finalmente, à semelhança do que aconteceu na “População Global”, também nas “Desordens Renais e Urinárias” a classe ATC: L foi a classe mais frequentemente envolvida nas notificações fatais (fenómeno que se repetirá ao longo deste trabalho), estando presente em mais de 30% das notificações reportadas.

Em suma, as “Desordens Renais e Urinárias” são condições notificadas em baixa frequência relativamente às restantes notificações envolvendo principalmente princípios ativos de classe dos agentes antineoplásicos e imunomoduladores, bem como princípios ativos da classe do trato gastrintestinal e metabolismo, apresentando uma mortalidade significativamente elevada quando comparada com a população global descrita neste trabalho.



CAPÍTULO 6.

DOENÇA RENAL AGUDA

6.1. Introdução

Por DRA considera-se qualquer condição funcional ou estrutural que se manifeste por elevação dos biomarcadores renais e que ocorram por menos de 3 meses, contrapondo com a doença renal crónica (DRC) na qual tais alterações se perpetuam por mais de 3 meses (126). Dentro da DRA podemos encontrar a LRA, uma das principais entidades nefrológicas na prática clínica corrente, sendo considerada uma das principais causas de morte no mundo, principalmente em países subdesenvolvidos (127). Entende-se por LRA a queda abrupta da função renal, representada pela subida da creatinina ou pelo desenvolvimento de oligúria ou anúria, com critérios bem definidos, num período máximo de 7 dias⁴ (128), sendo um síndrome clínico amplo que abrange várias etiologias (129).

Os medicamentos são uma causa comum de DRA, estimando-se que, pelo menos, um em cada três episódios sejam *drug-induced* (130), prevalência essa claramente superior em doentes admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Efetivamente a DRA associada ao uso de medicamentos tem sido descrita em pelo menos 14 a 37% dos adultos (72,73), com valores a alcançarem (e por vezes a ultrapassarem) os 50% em UCI (74). Têm sido vários os princípios ativos identificados e associados ao desenvolvimento de DRA, embora os mais frequentemente reportados na literatura sejam os aminoglicosídeos (131), AINEs (132), agentes contrastados (133), e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) (68).

Apesar da DRA associada ao uso de medicamentos encontrar na literatura vários trabalhos a responderem a muitas das questões colocadas, o certo é que, além de estruturar os medicamentos mais frequentemente reportados e associados a este distúrbio, entender quais as classes medicamentosas mais descritas bem como aquelas que se associam a pior prognóstico, importa também conhecer os fenótipos mais descritos, além de determinar as diversas associações entre os diferentes pares medicamento-fenótipo.

6.2. Resultados

Após a filtragem de acordo com os termos MedDRA escolhidos para representarem a DRA, foram retornadas 435.677 notificações referentes ao desenvolvimento de DRA associada ao uso de medicamentos, o que perfaz 1,28% de todas as notificações reportadas naquele período. O principal país

⁴ A definição precisa e atual corresponde ao aumento de 0,3 mg/dL da creatinina plasmática nas últimas 48 horas, ou o aumento de 1,5 vezes da creatinina plasmática relativamente ao basal que ocorreu de forma presumida ou conhecida nos 7 dias que antecederam a alteração; ou a redução do débito urinário <0,5 ml/kg/h por 6 horas

notificador foram os EUA, seguido da França, Alemanha e Reino Unido. No cluster da DRA, Portugal foi o 19º país com maior número de notificações, num total de 134 países (Gráfico 27).

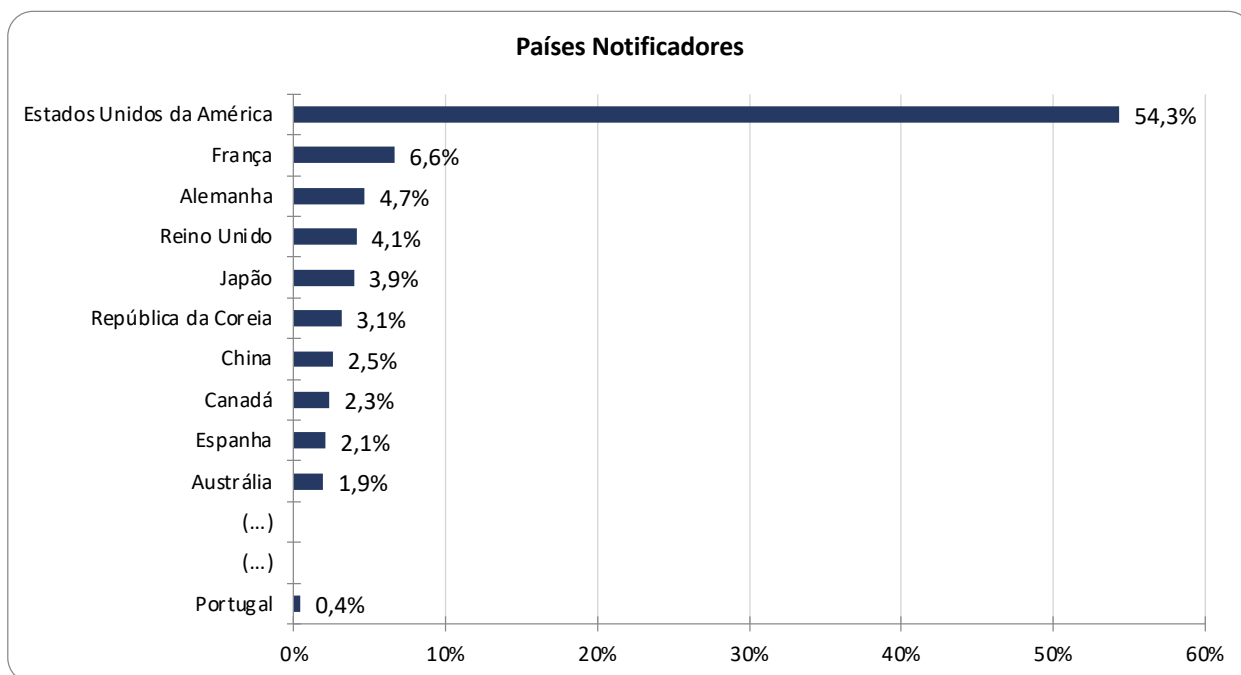


Gráfico 27 Principais países notificadores de RAM expressas no cluster “Desordens Glomerulares”

Para as notificações encontradas contribuíram, como já mencionado, os médicos, os quais foram os principais responsáveis pelas notificações reportadas, seguidos pelos próprios consumidores e por outros profissionais de saúde, como as classes mais notificadoras (Gráfico 28).

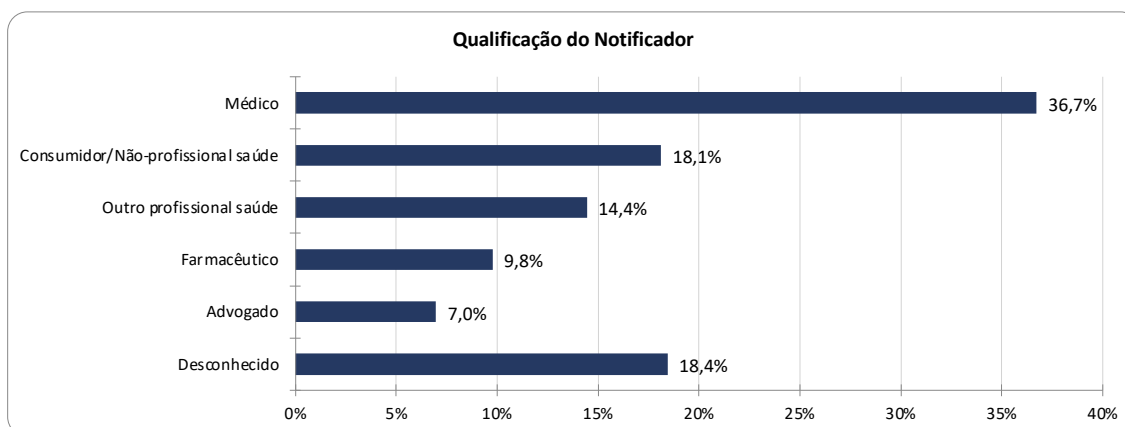


Gráfico 28 Qualificação dos agentes notificadores das RAM pertencentes ao cluster “Doença Renal Aguda”

O pico destas notificações, que têm vindo a incrementar ao longo dos anos, ocorreu em 2019, altura em que foram notificados 47.456 casos de DRA associada ao uso de medicamentos, perfazendo 10,9% de todas as notificações obtidas (Gráfico 29).

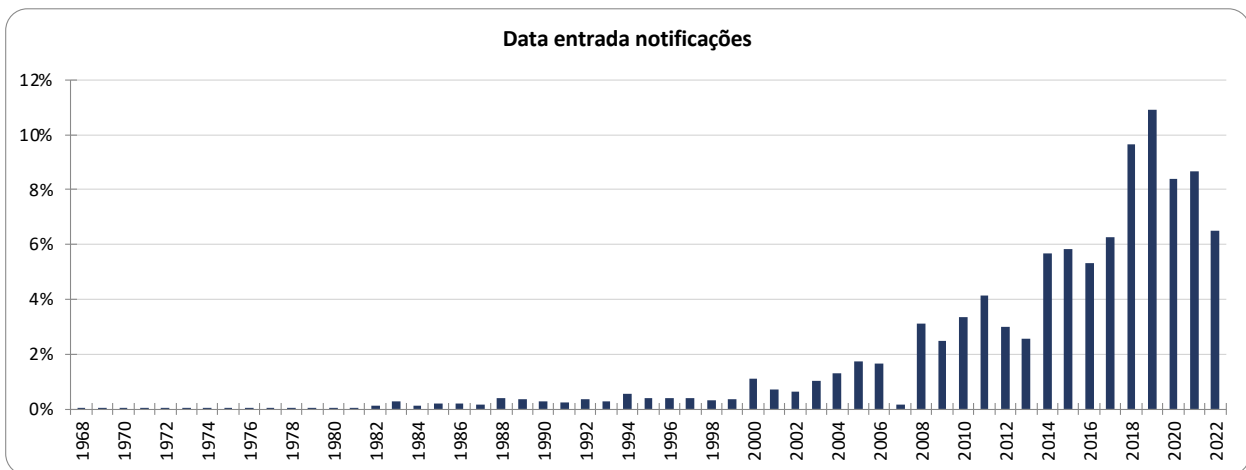


Gráfico 29 Evolução anual do número de notificações de “Doença Renal Aguda” associada ao uso de medicamentos

As notificações de DRA associada ao uso de medicamentos reportaram principalmente doentes do sexo masculino (49,5%), sendo que 41,6% eram do sexo feminino (em 8,9% das notificações não foi possível encontrar o sexo do consumidor).

Apesar dos consumidores com mais de 65 anos terem sido os mais reportados com 34,7%, o certo é que individualmente o escalão etário entre os 45-64 anos foi o escalão mais notificado, sendo que as notificações avaliadas neste cluster apresentavam uma idade média de $60,13 \pm 19,02$ anos. As notificações que envolveram doentes com menos de 18 anos corresponderam apenas a 2,9% do total de notificações reportadas (Gráfico 30).

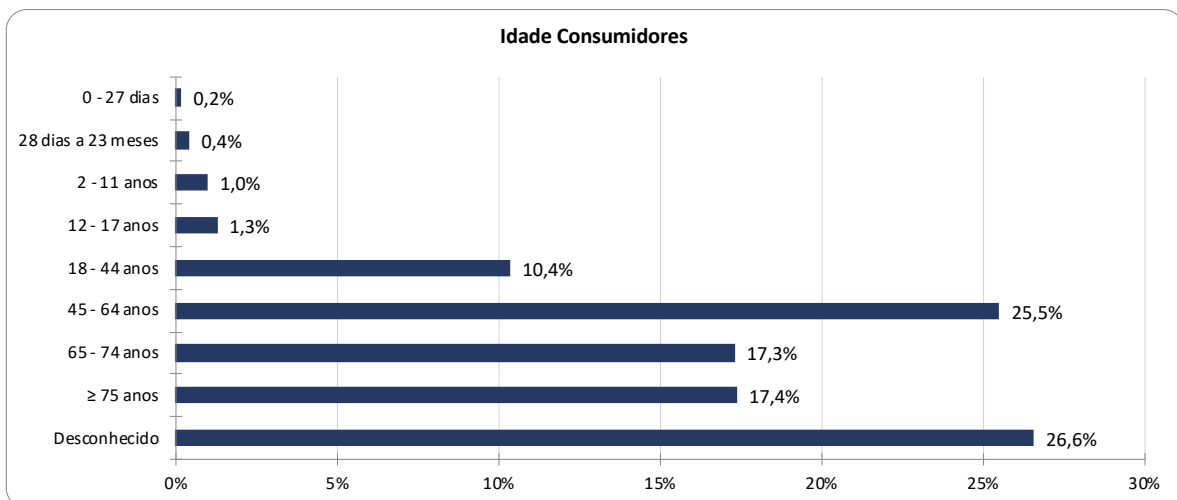


Gráfico 30 Distribuição das notificações por escalões etários dos consumidores com RAM descritas no cluster “Doença Renal Aguda”

Atendendo aos termos MedDRA usados como filtros para a colheita do cluster de “Doença Renal Aguda”, o termo MedDRA “Lesão renal aguda” foi o termo mais frequentemente reportado. Como reforço, é de destacar que os quatro termos mais notificados correspondem todos a termos MedDRA que expressam

algum tipo de fenómeno de retenção azotada, destacando também que a identificação desta condição – DRA, é efetivada principalmente através de marcadores séricos ao invés do débito urinário, cujos termos só aparecem no 8º e 9º lugar dos termos mais reportados. Entre os termos concomitantes destacaram-se termos como “Insuficiência renal crónica”, seguido do termo “Diarreia” e de “Hipotensão”, num total de 8.148 diferentes termos MedDRA concomitantemente reportados (Tabela XIII).

Tabela XIII Principais termos MedDRA reportados e co-reportados nas notificações do fenótipo “Doença Renal Aguda”

Principais Termos MedDRA		Termos MedDRA Co-Reportados	
Lesão renal aguda	35,7%	Insuficiência renal crónica	9,4%
Insuficiência renal	25,4%	Diarreia	4,5%
Compromisso renal	18,3%	Hipotensão	4,2%
Creatinina sérica aumentada	14,7%	Náusea	4,1%
Lesão renal	6,0%	Vómito	4,0%
Nefrite tubulointersticial	3,9%	Desidratação	3,8%
Taxa de filtração glomerular diminuída	2,1%	Dispneia	3,5%
Oligúria	1,9%	Pirexia	3,5%
Anúria	1,6%	Fadiga	3,4%
Clearance renal da creatinina diminuída	1,0%	Dor	3,4%

Todas as notificações encontradas reportavam situações de politerapia, com todas as notificações a reportarem pelo menos dois princípios ativos. Nos medicamentos notificados, a classe farmacológica mais frequentemente reportada foi a classe ATC: A, seguida da classe ATC: L e da classe ATC: J (Tabela XIV).

Tabela XIV Distribuição das notificações do fenótipo “Doença Renal Aguda” por classe medicamentosa ATC

Classes Medicamentosas (WHODrug)	
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	26,0%
ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	25,3%
ATC: J Anti-infecciosos de Uso Sistémico	25,3%
ATC: C Sistema Cardiovascular	20,5%
ATC: S Órgãos dos Sentidos	16,9%
ATC: D Fármacos Usados em Dermatologia	12,8%
ATC: M Sistema Músculo-esquelético	10,4%
ATC: N Sistema Nervoso	9,8%
ATC: B Sangue e Órgãos Hematopoiéticos	8,5%
ATC: G Sistema Genito-Urinário e Hormonas Sexuais	6,5%
ATC: R Aparelho Respiratório	5,9%

ATC: V Vários	4,2%
ATC: H Fármacos Hormonais Sistémicos, com Exclusão das Hormonas Sexuais e Insulinas	3,3%
ATC: P Anti-Parasitário, Insecticidas e Repelentes	0,7%

Mas avaliando especificamente os princípios ativos suspeitos mais frequentemente notificados, constatamos um domínio da família dos IBP – Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol e Pantoprazol, sendo que só na 5ª posição podemos encontrar o primeiro medicamento não pertencente à classe ATC: A. Aliás, apesar dos princípios ativos desta classe estarem a dominar os lugares cimeiros dos principais medicamentos suspeitos, é de destacar também a elevada prevalência de medicamentos pertencentes à classe ATC: J no top 10. De facto, apesar da classe ATC: L não conter qualquer medicamento no top-10, é certo que apresentou a mesma prevalência de reporte que a classe ATC: J. No entanto e tal como já mencionado, todas as notificações continham pelo menos dois medicamentos, pelo que a maioria das notificações descreviam medicamentos concomitantes. Entre estes medicamentos concomitantes, destacamos o “Ácido Acetilsalicílico”, a “Furosemida” ou a “Amlodipina” (Tabela XV), como os mais frequentes.

Tabela XV Principais princípios ativos reportados como “suspeitos” e como “concomitantes” no fenótipo “Doença Renal Aguda”

Principais Princípios Ativos “Suspeitos”			Principais Princípios Ativos “Concomitantes”		
Omeprazol	ATC: A	6,9%	Ácido Acetilsalicílico	ATC: B	7,8%
Esomeprazol	ATC: A	6,6%	Furosemida	ATC: C	7,4%
Lansoprazol	ATC: A	6,0%	Amlodipina	ATC: C	4,7%
Pantoprazol	ATC: A	5,3%	Metoprolol	ATC: C	4,4%
Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	ATC: J	3,5%	Atorvastatina	ATC: C	4,4%
Tenofovir disoproxil	ATC: J	3,2%	Paracetamol	ATC: N	4,1%
Dexlansoprazol	ATC: A	2,9%	Levotiroxina	ATC: H	3,8%
Vancomicina	ATC: J	2,5%	Lisinopril	ATC: C	3,8%
Vacina Covid-19	ATC: J	2,5%	Metformina	ATC: A	3,3%
Furosemida	ATC: C	2,1%	Sinvastatina	ATC: C	3,0%

Apesar desta descrição, destaca-se uma diferença significativa nos principais medicamentos descritos, quer no sexo masculino quer feminino, verificando-se que os IBP se mantêm hegemónicos no sexo feminino, mas são ultrapassados por 2 anti-retrovirais no caso do sexo masculino (Tabela XVI). Aliás essa diferença faz-se também sentir ao nível das principais classes reportadas, com o sexo feminino a reportar principalmente medicamentos da classe ATC: L (26,4%) e A (25,1%), ao passo que o sexo masculino reportou mais medicamentos da classe ATC: J (25,9%) e L (29,7%).

Tabela XVI Distribuição dos principais princípios ativos "suspeitos" reportados nas notificações do fenótipo "Doença Renal Aguda", por sexo

Sexo Feminino		Sexo Masculino	
Omeprazol	5,9%	Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	4,8%
Esomeprazol	5,7%	Tenofovir disoproxil	4,4%
Lansoprazol	4,7%	Omeprazol	3,8%
Pantoprazol	4,5%	Esomeprazol	3,5%
Vacina Covid-19	2,8%	Lansoprazol	2,9%

Fazendo a avaliação dos principais princípios ativos reportados, mas por cada classe ATC mais envolvida, podemos constatar a seguinte distribuição no contexto do fenótipo DRA (Tabela XVII).

Tabela XVII Principais princípios ativos reportados nas notificações do cluster “Doença Renal Aguda”, por classe ATC (WHODrug)

ATC: A		ATC: L		ATC: J		ATC: C		ATC: S	
Omeprazol	26,3%	Lenalidomida	8,1%	Emtricitabina+Tenofovir disoproxil	14,0%	Furosemida	10,4%	Tacrolimus	9,7%
Esomeprazol	25,1%	Tacrolimus	6,5%	Tenofovir disoproxil	12,6%	Ibuprofeno	6,2%	Vancomicina	7,5%
Lansoprazol	23,1%	Cisplatina	5,1%	Efavirenz+Emtricitabina+Tenofovir disoproxil	7,6%	Sacubitril+Valsartan	5,7%	Ciclosporina	7,4%
Pantoprazol	17,2%	Ciclosporina	5,0%	Tozinameran	6,0%	Espironolactona	4,6%	Prednisolona	4,6%
Dexlansoprazol	11,2%	Metotrexato	4,5%	Vancomicina	5,0%	Lisinopril	4,3%	Aciclovir	4,6%

Relativamente aos termos MedDRA reportados no fenótipo “Doença Renal Aguda”, de acordo com as várias classes medicamentosas reportadas, como esperado, a maioria destes termos relaciona-se, em todas as classes ATC, com a descrição de situações na qual ocorreu algum tipo de retenção azotada. Daí a referência a termos como “Lesão renal aguda”, “Insuficiência Renal”, “Compromisso Renal”, “Lesão Renal”, “Creatininemia aumentada” e “Aumento Ureia Sérica”, etc. (Tabela XVIII).

Tabela XVIII Principais termos PT descritos em associação às principais classes ATC reportadas nas notificações do cluster “Doença Renal Aguda” associado ao uso de medicamentos

ATC: A		ATC: L		ATC: J		ATC: C		ATC: S	
LRA	46,9%	LRA	29,8%	LRA	34,5%	LRA	42,4%	LRA	40,8%
Insuficiência renal	28,0%	Insuficiência renal	25,5%	Insuficiência renal	20,1%	Insuficiência renal	19,7%	Compromisso renal	20,0%
Compromisso renal	13,8%	Compromisso renal	19,9%	Compromisso renal	18,7%	Compromisso renal	17,6%	Creatininemia aumentada	17,7%
Lesão renal	10,7%	Creatininemia aumentada	19,5%	Creatininemia aumentada	18,0%	Creatininemia aumentada	13,7%	Insuficiência renal	14,7%
Creatininemia aumentada	10,4%	Ureia no sangue aumentada	4,2%	Lesão renal	9,0%	Ureia no sangue aumentada	5,9%	Ureia no sangue aumentada	6,0%

Legenda: LRA – Lesão renal aguda

É na avaliação dos termos MedDRA co-reportados que podemos tentar caracterizar melhor o quadro das RAM ocorridas em cada uma das classes ATC mais notificadas. E nesta avaliação há alguns resultados que se destacaram com maior preponderância, nomeadamente o maior envolvimento renal, ácido base e mortalidade associado aos medicamentos da classe A, o maior impacto ósseo associado aos medicamentos da classe J ou o quadro mais inespecífico que encontramos nas RAM dos medicamentos da classe L, C e S (Tabela XIX).

Tabela XIX Principais termos PT co-reportados em associação às principais classes ATC reportadas nas notificações do cluster “Doença Renal Aguda” associado ao uso de medicamentos

ATC: A		ATC: L		ATC: J		ATC: C		ATC: S	
DRC	25,4%	Diarreia	9,1%	Densidade óssea diminuída	9,8%	Rabdomiólise	8,6%	Náusea	4,0%
DRCT	8,9%	Náuseas	6,6%	DRC	8,9%	Hipotensão	8,2%	Vómitos	3,9%
Acidose láctica	3,6%	Fadiga	6,3%	Lesão traumática do esqueleto	7,3%	Hipercaliémia	7,4%	Diarreia	3,9%
Vómitos	3,1%	Desidratação	6,3%	Osteonecrose	6,4%	Desidratação	4,9%	Anemia	3,8%
Morte	3,0%	Anemia	6,1%	Perda óssea	6,4%	Diarreia	4,6%	Febre	3,6%

Legenda: DRC – Doença renal crónica; DRCT – Doença renal crónica terminal; LRA – Lesão renal aguda

6.3. Prognóstico

No que respeita ao outcome 77,1% das notificações foram classificadas como “Graves”, sendo que tal classificação foi baseada principalmente no desenvolvimento de algum tipo de condição medicamente importante ou por ter causado ou prolongado hospitalização do consumidor. Em cada notificação poderão existir várias justificações para que uma condição seja considerada como “Grave”, motivo pelo que a totalização das percentagens ultrapassa os 100% (Gráfico 31).

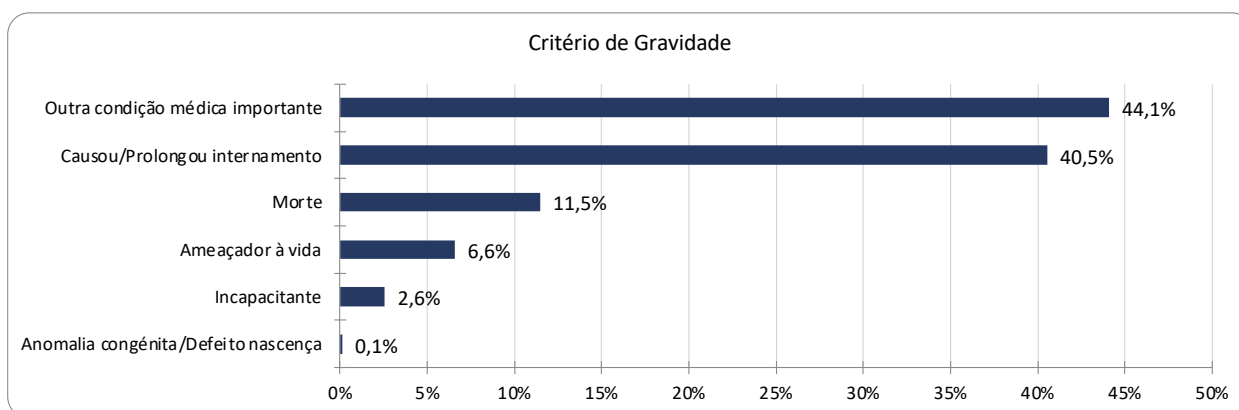


Gráfico 31 Critérios de gravidade das notificações referentes ao fenótipo "Doença Renal Aguda"

Quanto ao outcome “Fatal”, este ocorreu em 13,7% das notificações, tendo afetado maioritariamente doentes do sexo masculino (51,2% das notificações), com mais de 75 anos (23,2%), provenientes dos EUA (65,2%), notificações essas principalmente reportadas por médicos (38,2%).

Nestas notificações fatais, mantivemos os principais termos MedDRA reportados, mas os termos MedDRA co-reportados expressaram, novamente, um quadro clínico de gravidade (Tabela XX).

Tabela XX Principais termos MedDRA descritos nas notificações fatais da "Doença Renal Aguda"

Principais Termos MedDRA	Termos MedDRA Co-Reportados
Insuficiência renal	41,0% Morte 23,9%
Lesão renal aguda	41,0% Hipotensão 9,7%
Compromisso renal	13,0% Sépsis 8,8%
Aumento creatinina sérica	7,5% Pneumonia 8,5%
Lesão renal	4,5% Síndrome falência multiorgânica 8,2%

A classe ATC: L, foi a mais reportada nas notificações com outcome fatal, seguida da classe ATC: A e, em terceiro lugar, da classe ATC: C. Individualmente, os princípios ativos Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol e Pantoprazol continuaram a ser os mais frequentemente reportados como suspeitos (Tabela XXI).

Tabela XXI Medicamentos suspeitos e classes ATC mais frequentemente inscritas nas notificações fatais referentes ao fenótipo "Doença Renal Aguda"

Classes Medicamentosas (WHODrug)		Principais Princípios Ativos "Suspeitos"	
ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	32,8%	Omeprazol	6,5%
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	23,7%	Esomeprazol	6,3%
ATC: C Sistema Cardiovascular	18,4%	Lansoprazol	6,1%
ATC: J Anti-infecciosos de Uso Sistémico	17,3%	Pantoprazol	5,5%
ATC: B Sangue e Órgãos Hematopoiéticos	15,4%	Vacina Covid-19	3,9%

No entanto, apesar de terem sido os agentes da classe ATC: L os mais notificados nas notificações fatais, é certo que não foi esta classe a que se associou a maior mortalidade (de facto foi "apenas" a classe com a 3ª maior mortalidade associada). Olhando para todas as classes descritas, podemos constatar que foi a classe ATC: B aquela cujas notificações apresentaram maior mortalidade, como é possível verificar no Gráfico 32, destacando-se também a classe ATC: A que, apesar de ser a mais notificada no cluster e a segunda mais notificada nas notificações fatais, viu-se relegada para o fim da tabela das classes ATC com maior mortalidade descrita.

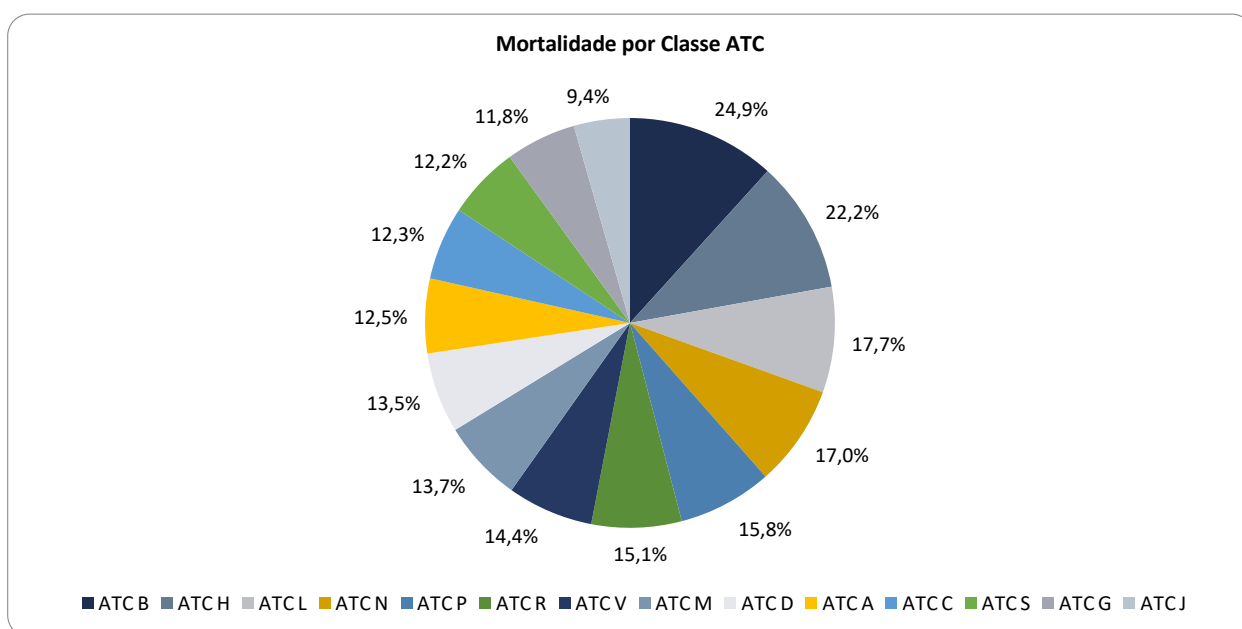


Gráfico 32 Mortalidade em cada classe ATC nas notificações do cluster "Doença Renal Aguda"

6.4. Índices de Desproporcionalidade e Score Bibliográfico

No âmbito do cluster “Doença Renal Aguda”, este foi onde se verificou um dos maiores graus de associação entre os diversos medicamentos reportados e os fenótipos descritos por termos MedDRA.

Entre os medicamentos avaliados para a desproporcionalidade e pelo score bibliográfico, a maioria apresentou ligação ao fenótipo “Lesão renal aguda” bem como ao “aumento creatinina plasmática”, ambos termos frequentes para descreverem a DRA.

Mais uma vez se destacam duas classes primordiais, nomeadamente a classe ATC: A e a classe ATC: J nos medicamentos identificados com maiores índices de desproporcionalidade, logo seguida da classe ATC: L.

Do ponto de vista de desproporcionalidade, os medicamentos avaliados apresentaram valores significativos, destacando-se a associação Cobicistat + Elvitegravir + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil com um IC_{025} de 8,7 (ROR 786,96), seguido da associação Emtricitabine + Tenofovir disoproxil com 8,0 (ROR 432,36), seguido de Inotersen com 7,9 (ROR 604,57), do Esomeprazol com 6,8 (ROR 184,23) e, para finalizar o top-5, do medicamento Pantoprazol com 6,3 (ROR 109,86), reforçando a associação destes princípios ativos com os fenótipos da DRA.

Relativamente à avaliação da sua nefrotoxicidade, a maioria destes princípios ativos eram já nefrotoxinas conhecidas, sendo que foi possível avaliá-las através do Score Bibliográfico (SB). De facto, dos principais medicamentos avaliados, foi possível constatar scores bibliográficos significativos, sendo que apenas dois medicamentos foram considerados como tendo potencial para novos nefrotóxicos. Setenta e cinco por cento dos principais medicamentos avaliados apresentou suficientes referências bibliográficas para que pudessem ser considerados agentes nefrotóxicos ($SB \geq 3$), sendo que também o seu grau de ligação a estes fenótipos se considerou bastante significativo (Tabela XXII).

Doença Renal Aguda

Tabela XXII Principais princípios ativos reportados quer por número de notificações, quer por índice de desproporcionalidade, avaliados de acordo com o fenótipo associado e por score bibliográfico na "Doença Renal Aguda" Associada ao Uso de Medicamentos

Princípios Ativos	Notificações	Classe ATC	ROR (IC 95%)	IC ₀₂₅	Fenótipo	SB
Anfotericina B	3339 (0,8%)	J	19,9 [18,66-21,23]	4,2	Aumento creatinina plasmática	5
Gentamicina	3544 (0,8%)	J	21,59 [20,66-22,56]	4,2	Lesão renal aguda	5
Colistina	2203 (0,5%)	J	66,70 [62,34-71,37]	5,7	Aumento creatinina plasmática	4
Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	8485 (1,9%)	J	76,08 [73,57-78,66]	5,9	Aumento creatinina plasmática	4
Esomeprazol	2974 (6,6%)	A	184,23 [179,52-189,07]	6,8	Lesão renal	4
Furosemida	9322 (2,1%)	C	17,72 [17,26-18,21]	3,9	Lesão renal aguda	4
Ibuprofeno	5621 (1,3%)	M	6,79 [6,24-7,23]	2,6	Lesão renal aguda	4
Lansoprazol	26163 (6,0%)	A	59,53 [58,60-60,48]	-	-	4
Omeprazol	29919 (6,9%)	A	6,91 [6,3-7,59]	6,0	Lesão renal aguda	4
Pantoprazol	23174 (5,3%)	A	109,86 [105,76-114,11]	6,3	Lesão renal aguda	4
Tacrolimus	7894 (1,8%)	L	13,12 [12,55-13,70]	3,6	Aumento creatinina plasmática	4
Tenofovir disoproxil	14128 (3,2%)	J	90,72 [88,21-93,30]	6,0	Clearance da creatinina renal reduzida	4
Aciclovir	3471 (0,8%)	J	13,68 [13,08-14,30]	3,6	Lesão renal aguda	3
Basiliximab	631 (0,1%)	L	41,53 [33,49-51,50]	4,7	Nefrite Tubulointersticial	3
Canagliflozina	3060 (0,7%)	A	18,48 [17,61-19,39]	4,0	Aumento creatinina plasmática	3
Cisplatina	5614 (1,3%)	L	5,15 [4,67-5,67]	2,2	Aumento ureia plasmática	3
Deferasirox	2364 (0,5%)	B	54,50 [46,80-63,46]	5,3	Clearance da creatinina renal reduzida	3
Dexlansoprazol	12733 (2,9%)	A	111,50 [108,63-114,45]	-	-	3
Empagliflozina	1169 (0,3%)	A	25,21 [22,23-28,60]	4,4	Redução da TFG	3

Doença Renal Aguda

Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	15541 (3,6%)	J	432,36 [420,27-444,80]	7,9	Lesão renal	3
Espironolactona	4104 (0,9%)	C	22,28 [21,40-23,20]	4,3	Lesão renal aguda	3
Fosfato de Sódio	1453 (0,3%)	A	57,8 [53,27-62,71]	5,4	Lesão renal aguda	3
Lenalidomida	8909 (2,0%)	L	3,5 [3,39-3,62]	1,7	Compromisso renal	3
Mesalazina	886 (0,2%)	J	39,08 [35,51-43,02]	5,0	Nefrite tubulointersticial	3
Metotrexato	6005 (1,4%)	L	2,93 [2,82-3,05]	1,5	Lesão renal aguda	3
Olmesartan	2436 (0,6%)	C	25,76 [24,53-27,05]	4,5	Lesão renal aguda	3
Olmesartan + Hidroclorotiazida	1380 (0,3%)	C	38,70 [36,28-41,28]	5,0	Lesão renal aguda	3
Piperacilina-Tazobactam	3044 (0,7%)	J	10,67 [9,71-11,72]	3,2	Nefrite tubulointersticial	3
Sacubitril-Valsartan	5089 (1,2%)	C	7,56 [7,19-7,95]	2,8	Aumento creatinina plasmática	3
Vancomicina	10808 (2,5%)	J	20,73 [20,01-21,47]	5,8	Aumento creatinina plasmática	3
Ciclosporina	5460 (1,3%)	L	11,86 [11,26-12,49]	3,4	Aumento creatinina plasmática	2
Dolutegravir	404 (0,1%)	J	21,63 [19,73-23,71]	4,8	Aumento creatinina plasmática	2
Emtricitabina + Rilpivirina + Tenofovir disoproxil	3734 (0,9%)	J	76,28 [72,12-80,68]	5,8	Aumento creatinina plasmática	2
Flucloxacilina	601 (0,1%)	J	34,57 [30,33-39,40]	4,9	Nefrite tubulointersticial	2
Inotersen	258 (0,1%)	N	604,57 [516,09-708,21]	7,7	Redução da TFG	2
Remdesivir	1274 (0,3%)	J	38,42 [32,24-45,78]	4,7	Redução da TFG	2
Rivaroxaban	5673 (1,3%)	L	4,64 [4,49-4,8]	2,1	Lesão renal aguda	2
Cobicistat + Elvitegravir + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	4449 (1,0%)	J	786,96 [752,34-823,16]	8,7	Lesão renal	1
Metformina	7957 (1,8%)	A	9,92 [9,65-10,21]	3,5	Anúria	0
Vacina Covid-19	10763 (2,5%)	J	-	-2,0	Aumento creatinina plasmática	0

Legenda: TFG – Taxa filtração glomerular

6.5. Realidade Portuguesa

A notificação espontânea de situações que relatam o desenvolvimento do fenótipo “Doença Renal Aguda” associada ao uso de medicamentos reportou em Portugal e no período compreendido entre 2008 e 2022 um total de 1.858 casos. Estes casos descrevem maioritariamente homens (50,9%) comparativamente a mulheres (45%), sendo que em 4,1% não foi descrito o sexo do consumidor. Também em Portugal o grupo etário mais frequentemente notificado foi o dos consumidores com idades compreendidas entre os 45 e 64 anos (idade média de $60,70 \pm 19,78$), seguido, muito proximamente, daqueles com idades entre 65-74 anos e ≥ 75 anos (Gráfico 33).

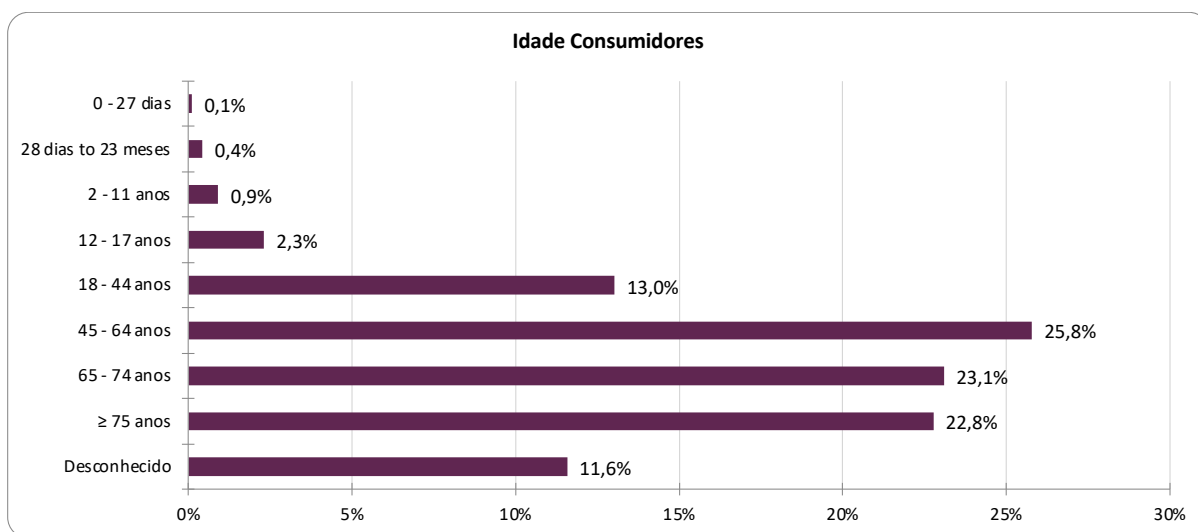


Gráfico 33 Distribuição das notificações portuguesas do fenótipo "Doença Renal Aguda" distribuídas por escalões etários dos consumidores

Relativamente aos termos PT mais frequentemente notificados também em Portugal, o termo “Lesão renal aguda” foi o mais representativo nas notificações obtidas, acompanhado principalmente pelo termo “Diarreia”, seguida muito proximamente pelo termo “Acidose metabólica” (Tabela XXIII).

Tabela XXIII Termos MedDRA descritos nas notificações portuguesas de “Doença Renal Aguda”

Principais Termos MedDRA		Termos MedDRA Co-reportados	
Lesão renal aguda	41,4%	Diarreia	7,3%
Compromisso renal	20,6%	Acidose metabólica	7,2%
Insuficiência renal	13,9%	Vómitos	6,6%
Aumento creatinina sérica	12,1%	Desidratação	5,4%
Nefrite tubulointersticial	8,0%	Hipotensão	5,2%

Estes termos estiveram associados a classes medicamentosas, entre as quais se salienta a classe ATC: J como aquela mais reportada. Os medicamentos mais frequentemente envolvidos foram a Metformina e o Ibuprofeno, constatando-se que quer relativamente aos medicamentos suspeitos quer às próprias classes medicamentosas, as notificações nacionais não acompanharam o que foi descrito a nível global, tal como se pode constatar na Tabela XXIV.

Tabela XXIV Principais Classes Medicamentosas e Princípios ativos “Suspeitos” reportados nas notificações espontâneas portuguesas no fenótipo “Doença Renal Aguda”

Classes Medicamentosas (WHODrug)		Principais Princípios Ativos “Suspeitos”	
ATC: J Anti-infecciosos de Uso Sistémico	37,4%	Metformina	6,8%
ATC: C Sistema Cardiovascular	24,9%	Ibuprofeno	4,6%
ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	23,1%	Emtricitabina+Tenofovir disoproxil	3,4%
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	23,1%	Amoxicilina+Ácido Clavulânico	3,3%
ATC: D Fármacos Usados em Dermatologia	19,7%	Ciprofloxacina	3,3%

Uma porção esmagadora das notificações em Portugal foi considerada grave (94,8%), principalmente porque representou uma “condição médica importante” (62,1%) ou pelo facto de ter “causado/prolongado a hospitalização” (59,0%). À semelhança da população mundial do cluster da “Doença Renal Aguda”, também as notificações nacionais apresentaram uma mortalidade elevada, apesar de em Portugal, esta ter sido inferior (8,8% vs. 13,7% na amostra global).

Nestas, os consumidores do sexo masculino foram os mais afetados (51,8%), tal como aqueles com idade superior a 75 anos (29,9%). O termo “Lesão renal aguda” foi o termo mais implicado nestas notificações fatais nacionais, com o termo “Acidose Metabólica” a ser o termo concomitante mais frequente (17,7%). Para estas notificações concorreram as classes ATC: J (39,6%) e ATC: L (37,8%), com os princípios ativos Metformina (9,1%) e Remdesivir (8,5%) a serem os mais notificados.

6.6. Discussão

A DRA, que integra todas as condições de agudização da função renal que apresentam resolução até 3 meses (134) (135), tem na medicação um dos seus grandes agentes etiológicos (75). A demonstrar tal importância está, não só, o elevado número de notificações encontradas (proporcionalmente aos restantes clusters), bem como a literatura crescente disponível e que tem aumentado nos últimos 5 anos.

De acordo com a literatura existente, a DRA associada ao uso de medicamentos é mais prevalente nos consumidores do sexo masculino (75) (76), algo corroborado pelos dados da nossa investigação, com o número de notificações a chegar aos 49,5%. Também o escalão etário mais reportado foi concordante

com a literatura existente uma vez que esta menciona uma idade média de 55 anos para o desenvolvimento de DRA associada ao uso de medicamentos (75), idade essa que se encontra dentro do intervalo de idade para o escalão etário mais frequente nas nossas notificações e que foi dos 45 aos 64 anos, embora inferior à idade média por nós encontrada.

Os consumidores que se viram reportados nas notificações manifestaram também outras queixas que foram consideradas sob termos MedDRA concomitantes. Da avaliação desses termos, constatamos que muitos dos termos descritos podem, também, ser considerados como parte integrante do próprio fenótipo. Vejamos. Se a presença do termo “Doença Renal Crónica” (9,4%), do termo “Doença Renal Crónica Terminal” (2,6%) ou do termo “Azotemia” (1,9%) podem, em si, traduzir também consequências da DRA ou até serem, elas próprias, manifestações renais associadas aos medicamentos reportados (136), os termos “Diarreia” (4,5%), “Hipotensão” (4,2%), “Náuseas” (4,1%), “Vómitos” (4,0%) e “Desidratação” (3,8%), são também causas frequentes de alterações da função renal, quer seja por redução do fluxo sanguíneo renal (ex.: diarreia, hipotensão, vómitos e desidratação) com azotémia (137), quer seja pela estimulação da hormona antidiurética (ex. náuseas) e consequente oligúria (138), pelo que entram no diagnóstico diferencial do desenvolvimento de DRA. Não obstante, apenas com base nos dados disponibilizados pela VigiBase é-nos impossível aprofundar esta discussão, apesar de este ir ser um tema recorrente ao longo de todo este trabalho.

As manifestações clínicas reportadas através dos termos MedDRA permitem também sugerir alguns agrupamentos sindrómicos. Por um lado, parece destacarem-se os medicamentos da classe ATC: J, os quais apresentam queixas e manifestações principalmente associadas ao foro músculo-esquelético. De facto, esta associação tem sido progressivamente reconhecida (139), sendo que as razões de tal associação só recentemente começaram a ser identificadas, passando principalmente por alterações na microbiota intestinal causadas pelos antibióticos, com influência no eixo de sinalização intestino/osso (140). Por outro lado, os medicamentos da classe ATC: A apresentaram forte tradução no contexto crónico da doença renal, sendo esta uma associação também já conhecida (141) dos IBPs.

Da análise dos medicamentos avaliados, é interessante a análise referente ao seu papel nefrotóxico. O cluster da “Doença Renal Aguda” foi, entre todos os clusters, o que apresentou maior percentagem (75%) de medicamentos com SB ≥ 3 , o que traduz a presença de medicamentos cuja nefrotoxicidade é substanciada pela literatura. No entanto, de um modo geral, os principais medicamentos avaliados para a sua desproporcionalidade apresentaram, ainda assim, uma ligação considerável à DRA. De facto, há a salientar a existência de dois medicamentos cujo SB foi de 5, traduzindo um pleno na sua avaliação literária da nefrotoxicidade – Anfotericina B e Gentamicina. Efetivamente, quer a Anfotericina B (142), quer a Gentamicina (143) são medicamentos amplamente conhecidos na sua associação à nefrotoxicidade, principalmente traduzida pela retenção azotada aguda.

Mas viremo-nos para a ligação entre os medicamentos e o fenótipo. Foi possível avaliar para cada um destes medicamentos o índice de desproporcionalidade IC_{025} , o qual nos permite avaliar o grau de ligação destes medicamentos ao fenótipo em questão. Por opção dos autores, esse score foi corroborado também pelo cálculo do ROR para aqueles medicamentos que apresentassem $IC_{025} > 0$.

Regressando aos medicamentos com $SB \geq 3$, constatamos uma ligação significativa destes à DRA. Os IBP foram os que apresentaram maior IC_{025} e ROR, especificamente o Esomeprazol e Pantoprazol, os quais apresentaram valores de IC_{025} de 6,5 e 6,3, com valores de ROR, respetivamente, de 184,23 e 109,86. Estes resultados estiveram associados, respetivamente, aos termos “Lesão renal” e à “Lesão renal aguda”. Os IBP são uma das classes mais prescritas a nível mundial (144), apresentando inúmeras referências ao seu papel nefrotóxico bem estabelecido, particularmente com a nefrite tubulointersticial, e manifestando-se mais frequentemente por DRA (136).

Por outro lado, também várias combinações de antivirais demonstraram índices de desproporcionalidade significativos. Entre estes salientamos a associação Efavirenz + Emtricitabine + Tenofovir disoproxil e Emtricitabine + Tenofovir disoproxil com um IC_{025} de 5,9 e 7,9, e ROR de 76,08 e 432,36, respetivamente também para o termo “Aumento da creatinina plasmática” e “Lesão renal”. O primeiro, comercialmente conhecido por Atripla®, é uma nefrotoxina conhecida que condiciona DRA consequente à sua sobrecarga, à semelhança do último, comercialmente conhecido por Truvada®, também uma nefrotoxina bem estabelecida, sendo que ambas são usadas na profilaxia VIH pré-exposição ou no tratamento da infeção por VIH. Estas combinações estão associadas a vários efeitos adversos, incluindo casos raros de toxicidade renal, principalmente atribuídos ao Tenofovir (145). Um estudo brasileiro visando avaliar a evolução da taxa de filtração glomerular (TFG) em doentes com mais de 18 anos recebendo administração diária de PrEP revelou que, já na 4ª semana de administração, mais de 23% dos participantes experimentaram uma redução na TFG superior a 10 ml/min/1.73 m² (146). Num estudo norte-americano semelhante, as alterações da função renal não foram tão marcadas, tendo apresentado uma média de redução da TFG de apenas 4,6%, mesmo após 12 semanas de administração (147), um valor mesmo assim superior ao esperado.

Entre os medicamentos por nós identificados e considerados como agentes nefrotóxicos bem conhecidos ($SB \geq 3$), outros apresentaram também índices de desproporcionalidade com valores de realce. Entre estes, destacamos vários medicamentos da classe ATC: J, nomeadamente antibióticos, como é o caso da Anfotericina B, Gentamicina, Colistina, Piperacilina-Tazobactan, Vancomicina e Flucloxacilina, os quais são agentes conhecidos da sua ligação à lesão renal, nomeadamente à nefrite tubulointersticial (53), sendo estes achados corroborados por estudos semelhantes especificamente dirigidos para a nefrite tubulointersticial (148).

No outro espectro da tabela temos os medicamentos que apresentaram SB mais baixos. Curiosamente, é entre estes que, encontramos os medicamentos com IC_{025} e ROR mais elevados.

Por um lado, Cobicistate + Elvitegravir + Emtricitabina + Tenofovir Disoproxil (Stribild®), apresenta um IC₀₂₅ de 8,7 e ROR de 786,96 para o termo 'Lesão renal'. Este é outro medicamento usado no tratamento da infeção pelo VIH que apresenta limitações e toxicidades semelhantes às de Emtricitabina + Tenofovir Disoproxil. O seu alto IC₀₂₅ e ROR sugere uma forte associação com DRA, apesar do baixo SB. No entanto, o *European public assessment report* (149) deste medicamento descreve problemas renais severos, sendo que outros autores publicaram séries de casos em que se verificou um agravamento progressivo da função renal associada à administração deste medicamento (150) (151), novamente resultado da ação do Tenofovir disoproxil. Conhecedores desta reação adversa, existem autores que afirmam ser possível manter uma função renal relativamente estável com um acompanhamento seriado dos doentes (152).

Entre as diversas associações antivirais descritas, o Tenofovir disoproxil aparenta ser o elo unificador. Este, um inibidor nucleósido da transcriptase reversa, associado ao desenvolvimento de nefrotoxicidade (SB 4), nomeadamente com síndrome Fanconi, diabetes insípida nefrogénica e LRA (153), parece condicionar nefrotoxicidade através da sua secreção tubular proximal, a qual condiciona a acumulação nas células do túbulo renal proximal (154), com conseqüente lesão. Estima-se que a incidência da nefrotoxicidade induzida pelo tenofovir varie de 15,8% a 19,3% (155), sendo que uma percentagem significativa de doentes consegue recuperar da lesão renal induzida pelo tenofovir após a suspensão do mesmo. No entanto, a recuperação da função renal será tanto menor quanto maior for o tempo de uso deste nefrotóxico (156).

Outro medicamento identificado com elevada associação foi o Inotersen, com IC₀₂₅ de 7,7 e ROR de 604,57 para o fenótipo de "Redução da Taxa de Filtração Glomerular". Este medicamento, um inibidor dos oligonucleotidos antisense, tem sido usado principalmente no tratamento da polineuropatia que complica a amiloidose transtirretina hereditária (157). É um medicamento com várias complicações, estando descritas quer reações hipersensibilidade, hepatotoxicidade e nefrotoxicidade, levando esta última à emissão de avisos pela própria *Food and Drug Administration* (158). De facto, quer o desenvolvimento de glomerulonefrites quer de lesão renal têm sido entidades associadas a esta molécula (158), com a ligação ao desenvolvimento de glomerulosclerose segmentar e focal a ser recentemente adicionada (159). No entanto, apesar da conhecida nefrotoxicidade e apesar deste medicamento não ter limitações ou necessidade de ajuste em doentes com compromisso ligeiro ou moderado da função renal, o seu RCM apresenta extensa reflexão sobre a nefrotoxicidade desta molécula (160). O mecanismo pelo qual o Inotersen causa doença renal parece resultar, por um lado da sua acumulação nas células do túbulo renal proximal, inicialmente com aumento da proteinúria tubular (por bloqueio à reabsorção tubular das mesmas) para, mais tardiamente, condicionar LRA (158).

Dos restantes medicamentos avaliados, só em dois foi obtido um SB de 0, o que levaria, à partida, a considerá-los como potenciais novos agentes nefrotóxicos.

A metformina, um antidiabético oral mundialmente utilizado, apresentou um IC₀₂₅ de 3,5 e ROR de 9,92 para o desenvolvimento de “anúria”, demonstrando uma associação significativa a essa reação. De facto, é conhecida a ligação da metformina com a acidose láctica (MALA), mesmo quando usada em doses diárias normais (161). No entanto, como a metformina é totalmente eliminada por via renal, quer por filtração glomerular, quer por secreção tubular, quaisquer distúrbios que reduzam a sua clearance (ex. sépsis, diarreia, febre, vômitos, etc.), condicionam acumulação do fármaco e consequente desenvolvimento de acidose láctica (162). Sendo conhecido o papel da metformina na proteção das células tubulares renais da inflamação, apoptose, das espécies reativas de oxigénio, etc. (163), não só a sua associação com o desenvolvimento de LRA tem sido posta em causa (164) (165), como esta molécula tem mesmo sido estudada como eventual terapêutica preventiva da LRA associada à sépsis (166). Se a sua ligação à LRA pode ser questionada, a sua associação ao desenvolvimento de acidose láctica não levanta dúvidas, a qual resulta da inibição da gluconeogénese através do bloqueio da piruvato carboxilase (167), com consequente acumulação de ácido láctico.

O outro medicamento, recente na sua introdução de mercado e, muito provavelmente, vítima do efeito de Weber, foram as vacinas Covid-19. No entanto, apesar de serem responsáveis por 10.763 notificações (referentes a 2,5%), as mesmas apresentaram um IC₀₂₅ negativo de 2,0, o que sugere que o fenótipo “Aumento da creatinina plasmática” ocorreu menos frequentemente ao que seria esperado. Apesar de o nosso SB ter sido nulo, foi possível encontrar relatos referentes à avaliação da administração destas vacinas com o desenvolvimento de LRA, como foi o caso de um estudo de Taiwan que avaliou com biópsia renal 27 doentes com LRA e com score de Naranjo elevado, tendo confirmado que 16 destes doentes apresentavam doença glomerular associada (168). Estes achados foram reiterados por outros com populações de maiores dimensões, como foi o caso do estudo de *Luo et al*, demonstrando um aumento da incidência de DRA após a vacina covid-19, principalmente da Pfizer e maioritariamente em doentes idosos (169). De facto, entre as várias vacinas Covid-19, o Tozinameran contabilizou 1.472 (52,9%) notificações, ao passo que a Elasmoran contabilizou 921 (33,1%).

Outro dado a destacar foi o elevado índice de desproporcionalidade IC₀₂₅ dos medicamentos identificados com um SB 1-2, a revelarem valores superiores aos encontrados entre os medicamentos tidos como já nefrotóxicos (SB 3-5). Existem várias condições que podem explicar tal achado: i) por um lado estes dados podem resultar do maior número de notificações correspondentes aos medicamentos com SB 1-2; ii) podem existir dados históricos incompletos que levam a uma menor previsão dos valores esperados, iii) existirem notícias ou estudos recentes sobre o(s) medicamento(s) que aumentam o interesse e, logo, as notificações das reações adversas, iv) menor uso dos medicamentos com SB 1-2 (aumentando a razão entre os observados e esperados), ou iv) presença de fatores confundidores, como a prescrição dos medicamentos com SB 1-2 mais frequentemente a populações de risco, No entanto os baixos números

que cada um dos grupos apresenta entre os medicamentos avaliados, não permite retirar conclusões definitivas.

Saindo da análise da desproporcionalidade e passando para aqueles com maior número de notificações, é de salientar o domínio hegemónico que os IBP apresentam. Conhecidos fármacos nefrotóxicos (SB 4) (170), apresentam elevada ligação ao fenótipo da DRA e continuam a ser os medicamentos mais reportados (4 primeiras posições), de longe, na associação entre medicamentos e o desenvolvimento de DRA. A nefrite intersticial aguda (136) tem sido o mecanismo descrito na associação à DRA associada aos IBP (170). De facto, como curiosidade, a evidência da ligação entre a DRA e os IBP tem sido tão clara, que nos EUA têm sido impostos milhares de processos legais contra as várias farmacêuticas proprietárias das licenças destes agentes (171), podendo também justificar a elevada prevalência encontrada nas notificações obtidas de “advogados” (7,0%) como notificadores espontâneos deste tipo de RAM.

Apesar dos autores só poderem especular sobre o porquê de tão elevada notificação associada a estes medicamentos, esta constatação virá, provavelmente, do facto de os IBP ainda serem considerados, por muitos clínicos, medicamentos “inócuos” ou “seguros”. No entanto, estudos de segurança a longo prazo estipulam que para controlo destes efeitos, os IBP devem ser usados na dose mais baixa e durante o menor tempo possível (172).

Finalmente, uma pequena secção reservada à classe dos antibióticos, classe tão sobejamente usada e conhecida na sua associação à nefrite tubulointersticial. Efetivamente a Colistina, um antibiótico conhecido pela sua nefrotoxicidade (173)(174) (SB 4), apresenta uma incidência estimada de desenvolvimento de DRA de 37-53% (175). A nefrotoxicidade da colistina é dose-dependente e, na maioria dos casos, reversível (176), tipicamente resolvendo-se em aproximadamente 10 dias (177). A Vancomicina é outro antibiótico com conhecida ligação à DRA, a qual se pode dar quer por necrose tubular aguda, nefrite tubulointersticial ou obstrução intratubular por cristais (178), sendo que a incidência poderá variar entre 0% (na ausência de fatores de risco) a 43% (na presença de outros fatores de risco) (179). Já no que respeita à flucloxacilina, apesar de a literatura apresentar incidências relativamente baixas no desenvolvimento de LRA, estudos populacionais recentes demonstraram uma incidência de 34,2%, sendo esta superior em doentes com mais de 75 anos (180). Esta ocorre geralmente nas 3 semanas após a sua administração, em cerca de 80% dos doentes (181). A Gentamicina, quiçá um dos nefrotóxicos mais conhecidos, tem sido associada ao desenvolvimento de LRA entre 2% e 55% (182). Esta resulta da inibição da síntese proteica nas células renais a qual condiciona necrose celular a nível do túbulo renal proximal, resultando em necrose tubular aguda (143).

O fenótipo da “Doença Renal Aguda” apresentou um significativo aumento da percentagem de notificações fatais comparativamente à população global. A elevada percentagem (13,7%) de outcome fatal reportado nas notificações espontâneas coletadas é corroborado pelo facto de a DRA ser também a principal causa, a nível mundial, de mortalidade hospitalar, com uma prevalência de aproximadamente

20-24% nos doentes hospitalizados (183) (184), sendo conhecido que o desenvolvimento de LRA, mesmo que ligeira, se associa a um aumento da mortalidade de pelo menos 50% (184). Aliás, após ajuste para a idade, sexo, raça, creatinina sérica à admissão e a gravidade da condição clínica, o desenvolvimento de LRA associou-se ao aumento da mortalidade hospitalar (com um *odds ratio* ajustado de 4,43, para um intervalo de confiança de 3,68-5,35 para 95%) (125).

Toda esta relação entre os medicamentos reportados e este cluster é ainda reforçada pelo facto de todas as notificações conterem, pelo menos, dois medicamentos reportados e de ser, aos autores, impossível excluir potenciais interações medicamentosas que propiciem ainda mais o desenvolvimento de RAM.

Relativamente aos dados obtidos em Portugal, vários pontos se destacam. Em primeiro lugar a convergência de resultados com os dados mundiais no que respeita aos termos MedDRA. Se nos principais termos existe quase uma sobreposição a folha vegetal, também nos co-reportados se mantém o predomínio de termos que parecem manifestar fatores causais. No entanto, a grande disrupção faz-se sentir nos medicamentos da classe ATC: A. Se a nível global esta foi a classe mais notificada no fenótipo "Doença Renal Aguda", não deixa de ser surpreendente a sua queda na classificação das notificações nacionais, ficando esta classe relegada para o 4º lugar das classes mais reportadas a nível nacional. De facto, a maior divergência entre os resultados nacionais e internacionais fez-se sentir na prevalência de reporte dos medicamentos suspeitos e principalmente no desaparecimento dos IBP entre os medicamentos mais reportados. Apesar de não ser o objetivo deste trabalho, podemos alegar que este poderá resultar dum viés de subnotificação, eventualmente pela elevada consciencialização de que os IBP poderão ser uma classe com perfil de segurança elevado, também a avaliar pelas mais de 7 milhões de embalagens dispensadas só no mês de Novembro de 2023 em Portugal, tornando-os a 6ª classe de medicamentos mais dispensados em território nacional (185). No entanto, os autores não têm dados que lhes permitam aprofundar este tema. Outro dado disruptivo, pese embora muito positivo, é a marcada redução de quase 5 pontos percentuais na mortalidade associada, entre as notificações nacionais. Não havendo dados para esmiuçar estes resultados, os autores fazem crença que a qualidade da medicina portuguesa possa desempenhar um papel preponderante nestes resultados.

6.7. Estudos Comparativos

Do ponto de vista da agudização da função renal em contexto do uso de medicamentos vários têm sido os trabalhos ao longo destes últimos anos que se têm debruçado sobre esta temática. Por um lado, Welch destaca-se por ter sido um dos primeiros estudos a revisitar uma base de dados de farmacovigilância, mas circunscreveu-se exclusivamente ao fenótipo da LRA (80). Do outro lado, o trabalho de Yokoyama que, alargando o âmbito à doença renal, focou-se exclusivamente no registo nacional Japonês de Biópsias Renais (Yokoyama et al., 2016). Já no caso de Hosohata (79), este avaliou e priorizou os principais

medicamentos – recorrendo ao ROR, tendo identificado medicamentos como o valaciclovir (responsável por 0.4% das notificações no nosso trabalho), o eldecalcitol (0.1% das nossas notificações), o edaravone (0.1%), o aciclovir (não reportado), a piperacilina-tazobactam (0.7%) e a espironolactona (0.9%), não sendo nenhum destes medicamentos relevantes (quer de forma absoluta, quer pelo IC₀₂₅) no nosso trabalho. Existem outros estudos semelhantes e os quais reportam a frequência de notificações ou de ROR (187), mas sempre com conclusões diferentes daquelas por nós encontradas.

Entre estes estudos comparativos, salientamos um estudo francês, datado de 2021, muito semelhante ao nosso, que avaliou também os medicamentos mais frequentes (não por ROR) associados a DRA. Curiosamente, novamente, os resultados foram em tudo díspares dos nossos, sendo que os medicamentos da classe ATC: C e J foram, significativamente, os mais envolvidos (mais de 20% das notificações em ambos), destacando-se os medicamentos da classe ATC: A que não chegaram a envolver 5% das notificações (188,189).

O estudo de Kim et al (189) pode ajudar a explicar as grandes diferenças entre os vários estudos. Todos estes, que pareceram tratar a mesma condição estão, de facto, a avaliar condições diferentes entre si. Ao usarem termos MedDRA totalmente diferentes, obtêm notificações representativas desses termos e não a condição clínica que é alvo de estudo. A falta de standardização em estudos de Farmacovigilância, por termos MedDRA, de diversas situações clínicas, deixa à discricionariedade de cada autor a definição a usar. Aliás, esse foi o grande mérito de Mehta et al (91) ao tentar normalizar os clusters das lesões renais associadas ao uso de medicamentos.

6.8. Direções Futuras

A investigação da DRA (ou a mais redutora versão da LRA) associada ao uso de medicamentos deu o primeiro passo, a nível da organização, com o estudo de Mehta et al (91). Foi um dos primeiros passos para a estruturação de clusters de doença renal associada ao uso de medicamentos, o que permitiu, ao se fazer a ponte para os termos MedDRA, estabelecer o ponto de partida do estudo atual. Mais recentemente Karimzadeh e colaboradores (190) contribuíram também para a melhoria da classificação da DRIM, das quais a DRA é a sua principal congénere. Há autores já a estudarem e desenvolverem modelos preditivos para a LRA em curtos períodos temporais, permitindo identificar doentes de alto risco e fatores de risco, aplicando estratégias preventivas (191). Outros autores têm avançado na identificação de biomarcadores que permitam o reconhecimento precoce deste tipo de lesão, culminando na suspensão precoce do agente suspeito (191), ao passo que o desenvolvimento de scores de propensão tem sido outra abordagem explorada (192).

6.9. Conclusão

O fenótipo DRA associado ao uso de medicamentos emergiu como o mais reportado entre todas as notificações coletadas no intervalo de 1968 a 2022, representando 61,07% do total de notificações avaliadas pelos autores neste período. Este fenótipo apresentou uma prevalência maior entre consumidores do género masculino (49,5% contra 41,6%) e entre indivíduos na faixa etária de 45 a 64 anos, corroborando as informações encontradas no capítulo de "Desordens Renais e Urinárias". Da análise dos escalões etários fica a impressão de que os consumidores descritos neste capítulo serão significativamente mais idosos que aqueles descritos na população global. Também de destaque é a elevada percentagem de notificações reportadas por Advogados, sendo que a causa de tal dado fica vazia de justificação dado inexistência de suporte literário. No entanto é um achado que não se volta a repetir ao longo de todo este trabalho.

Os termos MedDRA mais comumente associados a esses casos indicam, como esperado, alguma forma de retenção azotada. Um dado a destacar relativamente a estes termos e que é suportado pela literatura, resulta do facto de os termos reportados mais frequentemente se prenderem com alterações séricas, ao invés de alterações do débito urinário. De facto, fazendo a ponte para a clínica, é sabido que a maioria dos diagnósticos da LRA/DRA são efetuados através das alterações séricas, ao invés das alterações do débito urinário (193).

A análise dos dados sugere que certos termos MedDRA, apesar de caracterizarem a clínica associada à RAM, também podem apontar para causas etiológicas da "Doença Renal Aguda", como é o caso dos termos que relatam diarreia, hipotensão, vômitos, desidratação, entre outros, pelo que a clínica descrita poderá estar enviesada por esses confundidores.

Este fenótipo reportou principalmente medicamentos da classe ATC: A, sendo que esta classe ocupou todos os lugares do top-5 dos medicamentos "suspeitos", traduzindo uma prevalência significativa no reporte dessa classe. A destacar, como exceção, os consumidores do sexo masculino onde foram os medicamentos da classe ATC: J (ex. Emtricitabina + Tenofovir disoproxil) os mais reportados, o que poderá estar em linha com o facto de os homens, genericamente, serem mais frequentemente diagnosticados com VIH (194). Do ponto de vista dos termos MedDRA reportados, foi possível encontrar algumas diferenças entre algumas classes ATC. Entre estas destacamos os medicamentos da classe ATC: J mais associados ao reporte de termos de distúrbios ósseos, e a classe ATC: A que reportou mais termos relacionados com a cronicidade da doença renal.

Relativamente aos principais medicamentos reportados e identificados, salienta-se e elevada prevalência de medicamentos já conhecidamente nefrotóxicos, sendo que foi possível apenas identificar dois medicamentos com potencial de nova nefrotoxicidade. Destes, apesar da associação entre a Metformina

e a DRA ser colocada cada vez mais em causa, parece que as Vacinas Covid-19 vêm a montar crescente evidência na literatura da associação entre estas e a DRA.

Finalmente a destacar as consequências deste fenótipo, que se evidencia como um dos que maior mortalidade transporta, com 13,7% das notificações a reportarem um *outcome* fatal, sendo que a mesma poderá resultar da elevada prevalência da retenção azotada.

Nas notificações nacionais, observou-se uma discrepância com os dados globais, com um predomínio claro da classe ATC: J nas notificações locais, apesar de ter recaído sobre a Metformina e o Ibuprofeno o ónus de serem os medicamentos mais descritos nas notificações portuguesas colhidas.

Em conclusão, a DRA é um fenótipo frequentemente manifestado em consumidores de meia-idade, tendencialmente mais no sexo masculino, com os medicamentos das classes ATC: A, J e L a serem os mais notificados. Os principais princípios ativos caracterizam-se por apresentarem uma elevada desproporcionalidade, num grupo de medicamentos que se caracterizou pela sua conhecida nefrotoxicidade e baixa percentagem de medicamentos a serem considerados como potenciais novas nefrotoxinas. Isto, num fenótipo que apresenta uma das maiores mortalidades descritas na VigiBase.

6.10. Drug-Associated Acute Kidney Disease: Data From a World Pharmacovigilance Database

Baptista A, Marreiros A, Macedo A, Coelho A.

Cureus 2024;16(7): e63636. DOI 10.7759/cureus.63636

Publicado: 01/07/2024

Drug-Associated Acute Kidney Disease: Data From a World Pharmacovigilance Database

Alexandre Baptista¹, Ana Marreiros¹, Ana Macedo¹, André Coelho²

1. Medicine and Biomedical Sciences, Universidade do Algarve, Faro, PRT 2. Health and Technology Research Center, Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, PRT

Corresponding author: Alexandre Baptista, baptistalexandre@gmail.com

Review began 06/18/2024

Review ended 06/25/2024

Published 07/01/2024

© Copyright 2024

Baptista et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Background

Drugs are a frequent cause of nephrotoxicity, especially in the context of acute kidney disease (AKD), with a significant number of cases being drug-associated. The WHO's VigiBase is a powerful tool for identifying drugs described and associated with the development of AKD.

Methods

We retrieved data from the period 1968 to 2022 regarding notifications of adverse drug reactions (ADR). The extracted medications were evaluated for their nephrotoxicity based on the bibliographic score (BS) developed through pre-selected references. The main medications involved were classified as 'non-nephrotoxic', 'potentially nephrotoxic', and 'nephrotoxic'. We utilized the IC₀₂₅ and reporting odds ratio (ROR) disproportionality indexes to study the relationship between medications and the odds of being included in an AKD notification.

Results

During the period, a total of 33,932,051 notifications were obtained, revealing 435,677 cases related to drug-associated AKD following MedDRA term filtering, predominantly affecting males aged 45-64. We identified 8,991 active ingredients or suspected combinations associated with AKD development, with the ATC class A - Alimentary Tract and Metabolism being the most frequently described. Among the medications most strongly associated with this phenotype, classes J and N stood out. Among the most notable medications collected, 8.3% were classified as "non-nephrotoxic," 16.7% as "potentially nephrotoxic," and 75% as "known nephrotoxic." Notable active ingredients included cobicistat + elvitegravir + emtricitabine + tenofovir disoproxil (IC₀₂₅ 8.7; ROR 786.96), inotersen (IC₀₂₅ 7.7; ROR 604.57), emtricitabine + tenofovir disoproxil (IC₀₂₅ 7.9; ROR 432.36), esomeprazole (IC₀₂₅ 6.8; ROR 184.23), and pantoprazole (IC₀₂₅ 6.3; ROR 109.86), with proton pump inhibitors dominating the top four positions among the most frequently involved medications.

Conclusion

AKD is a frequent adverse reaction in VigiBase, with a significantly high reported mortality rate. Evaluation of the notifications revealed medications with a high disproportionality index and a strong association with AKD. We also highlight the potential nephrotoxic role of less suspected medications. This study emphasizes the need to consider AKD as a condition potentially associated with iatrogenic etiology, highlighting various medications and their respective involvement in the various possible manifestations of AKD.

Categories: Pharmacology, Nephrology

Keywords: pharmacoepidemiology, drug-associated nephrotoxicity, pharmacovigilance, adverse drug reactions, acute kidney disease

Introduction

Drug-induced nephrotoxicity is a common cause of renal injury, which can manifest through various distinct phenotypes [1]. The exacerbation of renal function associated with medication use can occur over varying periods of time. This acute worsening can be termed acute kidney disease (AKD) if it occurs within three months of the insult. AKD encompasses any functional or structural conditions with an acute exacerbation of the underlying kidney disease, contrasting with chronic kidney disease (CKD), where such changes persist for more than three months [2]. It is a frequent condition, with estimates suggesting that one in every three episodes is drug-induced, showing a higher prevalence in patients admitted to intensive care units (ICU). Indeed, drug-associated AKD has been described in 14-37% of adults, with figures reaching up to 50% in ICUs [3].

Several medications have been implicated in the exacerbation of renal function, with those most frequently

How to cite this article

Baptista A, Marreiros A, Macedo A, et al. (July 01, 2024) Drug-Associated Acute Kidney Disease: Data From a World Pharmacovigilance Database. Cureus 16(7): e63636. DOI 10.7759/cureus.63636

involved being aminoglycosides, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), contrast agents, and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) [4]. However, population-based studies using pharmacovigilance have allowed for the identification of new nephrotoxic medications, as well as a review of the main drugs associated with exacerbating renal function [5]. Pharmacovigilance is an essential tool for ensuring the safety and efficacy of medicines on the market, allowing continuous monitoring that contributes to public health protection and enhances healthcare delivery [6]. This monitoring allows for the creation of large-scale databases, the evaluation of which can enable the identification of associations between medications and specific adverse drug reactions, potentially even suggesting medications that may be considered new nephrotoxins [7]. VigiBase is a database of adverse drug reactions managed by the Uppsala Monitoring Center, a collaborating center of the World Health Organization (WHO), which collects anonymized spontaneous notifications of adverse drug reactions [8].

With this in mind, our primary objective was to systematically review notifications submitted to VigiBase over 54 years, identify the principal medications associated with AKD development, and secondarily utilize disproportionality tools to establish robust associative links. It was also our objective, through a bibliographic score developed by us, to try to identify new nephrotoxic agents associated with the development of AKD. Identifying medications commonly implicated in AKD notifications can enhance prescription practices. Knowledge of drugs frequently associated with drug-induced AKD enables physicians to intensively monitor renal function in susceptible patients, thereby significantly improving patient safety.

Materials And Methods

Our study involved a detailed analysis of the largest global database of ADR notifications, which was conducted with approval from the review board. Data was collected from VigiBase, an extensive database that compiles spontaneous ADR reports from numerous participating countries, ensuring full data anonymity, covering the period from 1968 to 2022. After filtering with the selected MedDRA terms, the notifications were extracted into an xlsx file. We implemented stringent procedures to remove any duplicate notifications and assigned a unique identification number to each report for accurate referencing. This dataset includes the most recent updates and provides comprehensive information for each notification, covering anonymized patient details, notifier information, the severity of the reaction, the implicated drug, and an in-depth description of the reported ADR.

The gathering of notifications was conducted after selecting suitable MedDRA terms. Within these notifications, each drug was identified by its active ingredient, which is in line with the WHODrug nomenclature standards. Furthermore, the drugs were classified into pharmacological categories according to the WHO's Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. This method enabled a structured analysis of the data with respect to distinct pharmacological classifications.

In our research, disproportionality analysis was conducted using both the information component (IC) and the reporting odds ratio (ROR). The IC compares the observed frequency of a specific adverse reaction for a particular medication with the expected frequency of that reaction in the general population. A positive IC indicates that the adverse reaction is reported more frequently than expected for the medication, suggesting a possible association. The IC automatically adjusts the observed frequency with the expected frequency, correcting random variations and reducing the likelihood of false positives caused by statistical fluctuations, thereby highlighting only statistically significant associations. The IC filters out spurious data, identifying and disregarding associations that occur by chance, thus reducing the number of false positives. The IC025, the lower limit of the 95% confidence interval of the IC, provides a measure of certainty that an observed association between a medication and an adverse reaction is not occurring by chance. The IC can be complemented with other tools to enhance data robustness and minimize false positive detection. In this regard, we turned to ROR for medications with IC025>0. The ROR is calculated using an odds ratio to assess the association between a medication and an adverse event, where an ROR>1 suggests a positive association, indicating that the medication-induced adverse reaction occurs more frequently than expected. Therefore, while the IC uses a Bayesian approach to adjust observed and expected frequencies, ROR provides a simple measure of association based on odds.

For the main medications evaluated using IC025 and ROR, a bibliographic score was developed to quantitatively determine the degree of nephrotoxicity evidenced in the literature. Each medication was assessed on a scale from 0 (absence of nephrotoxicity) to 5 (certain nephrotoxicity), with this score representing the sum of evidence found in five predetermined bibliographic sources, namely two databases [9,10], one website [11], and two reference books [12,13]. Subsequently, medications were categorized into three distinct classes: non-nephrotoxic with a bibliographic score (BS) of 0, potentially nephrotoxic with a BS of 1 to 2, and fully recognized as nephrotoxic with a BS of 3 or higher.

Results

Between 1968 and 2022, VigiBase contained a total of 33,932,051 ADR notifications, from which 455,677 notifications remained after filtering for selected MedDRA terms, involving reports of 8991 different active ingredients or combinations thereof. These data comprised 1.284% of all notifications reported in VigiBase during that period.

The peak of notifications was observed in 2019, constituting 10.9% of all collected reports, predominantly involving male patients with 215,846 (49.5%) notifications and predominantly affecting the age group of 45-64 years, which accounted for 111,348 (25.5%) notifications. This demographic distribution closely aligns with the age brackets observed across the entire Vigibase, where the 45-64 year age group similarly exhibits the highest incidence. The analysis revealed that the majority of the identified medications (75%) are already recognized as nephrotoxins. An additional 16.7% of the medications are considered potential nephrotoxins, while the remaining 8.3% represent drugs with newly identified nephrotoxic potential. The most frequently reported principal and co-reported MedDRA terms are detailed in Table 1. Among the pharmacological classes, Anatomical Therapeutics Classification (ATC) class A - Alimentary Tract and Metabolism - was predominant, with 113,472 (26%) of the notifications (Table 2). Notably, omeprazole was the principal active ingredient reported, representing 29,919 (6.9%) of the notifications (see Table 3). Indeed, the top four medications most frequently reported in association with AKD belonged to the proton pump inhibitors class, with omeprazole leading (n=3805), followed by esomeprazole (n=3742), lansoprazole (n=3617), and pantoprazole (n=3277).

Main reported MedDRA terms	Number of notifications	Percentage of notifications	Concomitantly reported MedDRA terms	Number of notifications	Percentage of notifications
Acute kidney injury	155,606	35.7	Chronic kidney disease	41012	9.4
Renal failure	110,587	25.4	Diarrhea	19669	4.5
Renal impairment	79,817	18.3	Hypotension	18234	4.2
Blood creatinine increased	64,097	14.7	Nausea	18064	4.1
Renal injury	26,355	6.0	Vomiting	17414	4.0
Blood urea increased	21,556	4.9	Dehydration	16455	3.8
Tubulointerstitial nephritis	16,832	3.9	Dyspnoea	15109	3.5
Glomerular filtration rate decreased	9049	2.1	Pyrexia	15062	3.5
Oliguria	8292	1.9	Fatigue	14984	3.4
Anuria	7047	1.6	Pain	14890	3.4

TABLE 1: Most reported main and concomitant MedDRA terms in spontaneous notifications of drug-associated acute kidney disease

Anatomical therapeutics classification	Number of notifications	Percentage of notifications
ATC: A Alimentary tract and metabolism	113,472	26.0
ATC: L Antineoplastic and immunomodulating agents	110,485	25.3
ATC: J Antiinfectives for systemic use	110,376	25.3
ATC: C Cardiovascular system	89,394	20.5
ATC: S Sensory organs	73,711	16.9
ATC: D Dermatologicals	55,891	12.8
ATC: M Musculo-skeletal system	45,121	10.4
ATC: N Nervous system	45,118	9.8
ATC: B Blood and blood-forming organs	36,904	8.5
ATC: G Genito urinary system and sex hormones	28,532	6.5
ATC: R Respiratory system	25,560	5.9
ATC: V Various	19,282	4.2
ATC: H Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	14,632	3.3
ATC: P Antiparasitic products, insecticides and repellents	2862	0.7

TABLE 2: Most reported ATC classes (WHO drug classification) in spontaneous notifications of drug-associated acute kidney disease

ATC - Anatomical Therapeutics Classification

Reported active ingredients (WHODrug)	Number of notifications	Percentage of notifications
Omeprazole	29,919	6.9
Esomeprazole	28,671	6.6
Lansoprazole	26,163	6.0
Pantoprazole	23,174	5.3
Emtricitabine + tenofovir disoproxil	15,541	3.6
Tenofovir disoproxil	14,128	3.2
Dexlansoprazole	12,733	2.9
Vancomycin	10,808	2.5
COVID-19 vaccine	10,763	2.5
Furosemide	9322	2.1

TABLE 3: Most reported active ingredients (WHO Drug classification) in spontaneous notifications of drug-associated acute kidney disease (top 10)

However, it is crucial to emphasize additional drugs that, although not among the most frequently reported, exhibit a high risk of association with AKD based on the IC_{025} disproportionality index and ROR. Noteworthy examples among those with the highest disproportionality score include the drug combination cobicistat + elvitegravir + emtricitabine + tenofovir disoproxil (IC_{025} of 8.7; ROR 786.96), emtricitabine + tenofovir disoproxil (IC_{025} of 7.9; ROR 432.36), inotersen (IC_{025} of 7.6; ROR 604.57), tenofovir disoproxil (IC_{025} of 6.0;

ROR 90.72), colistin (IC₀₂₅ of 5.7; ROR 66.70), and sodium phosphate (IC₀₂₅ of 5.7; ROR 57.80; refer to Table 1). Drugs most frequently reported such as omeprazole (IC₀₂₅ of 4.8; ROR 6.91), esomeprazole (IC₀₂₅ of 6.8; ROR 184.23), pantoprazole (IC₀₂₅ of 6.3; ROR 109.86), and the combination emtricitabine + tenofovir disoproxil (IC₀₂₅ of 7.9; ROR 432.36) also displayed high IC₀₂₅ indices, indicating a substantial association with AKD (Table 4).

Active ingredient	ATC Class	Number of reports	Phenotype	IC ₀₂₅	ROR	BS
Esomeprazole	A	9198	Renal injury	6.8	184.23	4
Pantoprazole	A	3403	TIN	6.3	109.86	4
Tenofovir disoproxil	J	6461	Renal failure	6.0	90.72	4
Efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil	J	4359	Renal failure	5.9	76.08	4
Colistin	J	956	PCr increased	5.7	66.70	4
Furosemide	C	5935	AKI	3.9	17.72	4
Tacrolimus	L	2115	PCr increased	3.6	13.12	4
Omeprazole	A	456	TIN	6.0	6.91	4
Ibuprofen	M	625	TIN	2.6	6.76	4
Emtricitabine + tenofovir disoproxil	J	7781	Renal injury	7.9	432.36	3
Sodium Phosphate	A	728	AKI	5.4	57.8	3
Basiliximab	L	85	TIN	4.7	41.53	3
Spirolactone	C	2644	AKI	4.3	22.28	3
Vancomycin	J	3395	PCr increased	5.8	20.73	3
Canagliflozin	A	1801	AKI	4.0	18.48	3
Acyclovir	J	2097	AKI	3.6	13.68	3
Lenalidomide	L	3507	Renal failure	1.7	3.5	3
Methotrexate	L	2654	AKI	1.5	2.93	3
Inotersen	N	182	GFR decreased	7.7	604.57	2
Ciclosporine	L	1495	PCr increased	3.4	11.86	2
Rivaroxaban	L	3425	AKI	2.1	4.64	2
Cobicistat + elvitegravir + emtricitabine + tenofovir disoproxil	J	3105	Renal Injury	8.7	786.96	1
Metformine	A	5232	AKI	3.5	9.92	0
COVID-19 vaccine	J	5407	AKI	-2.0	0.24	0

TABLE 4: Main drugs reported by number of notifications, disproportionality indexes (IC₀₂₅ and ROR), and bibliographic score (BS)

AKI - acute kidney injury; BS - bibliographic score; GFR - glomerular filtration rate; PCr - plasma creatinine; TIN - tubulointerstitial nephritis

Regarding the outcomes, 336,140 (77.1%) of the notifications were classified as 'serious,' with this classification primarily based on the development of 'other medically important conditions' with 192,267 (44.1%) notifications, as detailed in Table 5. The 'fatal' outcome occurred in 59,680 (13.7%) notifications, predominantly affecting male patients (51.2% of notifications), especially those over 75 years old (23.2%). The ATC class L - Antineoplastic and Immunomodulating Agents - was the most reported in notifications with a fatal outcome, accounting for 19,454 (32.7%) of such cases (Table 6). Individually, drugs such as omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, and pantoprazole continued to be the most frequently reported suspects in fatal cases, accounting for 3805 (6.4%), 3742 (6.3%), 3617 (6.1%), and 3277 (5.5%) of the

notifications respectively (Table 7).

Seriousness criteria	Number of notifications	Percentage of notifications
Other medically important condition	192,267	44.1
Caused/prolonged hospitalization	176,754	40.5
Death	50,019	11.5
Life-threatening	28,696	6.6
Disabling/incapacitating	11,222	2.6
Congenital anomaly/birth defect	533	0.1

TABLE 5: Severity criteria used for classifying reported notifications

Drug (WHO Drug)	Number of notifications	Percentage of notifications
ATC: L Antineoplastic and Immunomodulating Agents	19,454	32.7
ATC: A Alimentary Tract and Metabolism	14,051	23.6
ATC: C Cardiovascular System	10,895	18.3
ATC: J Antiinfectives for Systemic Use	10,266	17.3
ATC: B Blood and Blood Forming Organs	9206	15.3
ATC: S Sensory Organs	8861	14.9
ATC: D Dermatologicals	7521	12.6
ATC: N Nervous System	7298	12.3
ATC: M Musculo-Skeletal System	6028	10.1
ATC: R Respiratory System	3843	6.5
ATC: G Genito Urinary System and Sex Hormones	3477	5.8
ATC: H Systemic Hormonal Preparations, excl. Sex Hormones and Insulins	3237	5.4
ATC: V Various	2720	4.6
ATC: P Antiparasitic Products, Insecticides and Repellents	453	0.8

TABLE 6: Most reported ATC classes (WHO Drug classification) in fatal spontaneous notifications of drug-associated acute kidney disease

ATC - Anatomical Therapeutics Classification

Active ingredient	Number of notifications	Percentage of notifications
Omeprazole	3805	6.4
Esomeprazole	3742	6.3
Lansoprazole	3617	6.1
Pantoprazole	3277	5.5
COVID-19 vaccine	2331	3.9
Dexlansoprazole	1863	3.1
Lenalidomide	1715	2.9
Aprotinin	1715	2.9
Rivaroxaban	1391	2.3
Paracetamol	1280	2.2

TABLE 7: Most reported active ingredients (WHO Drug classification) in fatal spontaneous notifications of drug-associated acute kidney disease (top-10)

Discussion

This analysis of the WHO pharmacovigilance database suggests an association between several medications and AKD based on notifications collected over a period of 54 years.

The results highlight the common occurrence, higher reporting, or lower underreporting rates of drug-associated AKD in VigiBase, accounting for nearly 1.3% of all notifications over the collected period. These data also underscore the serious outcome of these conditions, where 77.1% were considered serious notifications, with a notable mortality rate associated with drug-associated AKD, reported in 13.7% of notifications.

For this analysis, we conducted a descriptive analysis and utilized two disproportionality indices to confirm results, using ROR as a confirmation for IC025 values.

In addition to using these disproportionality indices for the main reported medications, we evaluated these medications using a bibliographic score to assess the degree of nephrotoxicity among them.

Most of the medications identified had their nephrotoxicity supported by clinical studies, case reports, or cohorts, along with reports from institutions such as the European Medicines Agency (EMA). Indeed, the majority of the evaluated medications had a BS greater than three, indicating that they are already well-established nephrotoxic drugs.

Among these, with the highest ROR and IC025 values, are proton pump inhibitors (PPIs), specifically esomeprazole and pantoprazole, which had IC025 values of 6.8 and 6.3, and ROR values of 184.23 and 109.86, respectively. Proton pump inhibitors (PPIs) are indeed one of the most commonly prescribed drug classes worldwide [14]. They have numerous references confirming their well-established nephrotoxic role, particularly tubulointerstitial nephritis, which more commonly presents as acute kidney disease [15].

Several combinations of antivirals also showed non-significant disproportionality indices. Among these, we highlight efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil and emtricitabine + tenofovir disoproxil with IC025 of 5.9 and 7.9, and ROR of 76.08 and 432.36, respectively. The former, Atripla®, is a known nephrotoxin with acute kidney injury developing due to drug overload, similar to the latter, commercially known as Truvada®, which is a well-established nephrotoxin, used in both pre-exposure prophylaxis and HIV infection treatment. These combinations are associated with various adverse effects, including rare instances of renal toxicity, primarily attributed to tenofovir [16]. A Brazilian study aimed at evaluating glomerular filtration rate (GFR) evolution in patients over 18 years old receiving daily pre-exposure prophylaxis (PrEP) administration revealed that, as early as the fourth week of administration, over 23% of participants experienced a reduction in GFR exceeding 10 ml/min/1.73 m² [17].

Among the various well-known nephrotoxic medications (BS>3) with the highest disproportionality indices found, notable examples include colistin (IC025 5.7, ROR 66.70), basiliximab (IC025 4.7, ROR 41.53), spironolactone (IC0254.3, ROR 22.28), vancomycin (IC025 5.8, ROR 20.73), canagliflozin (IC025 4.0, ROR

18.48), acyclovir (IC025 3.6, ROR 13.68), among others, highlighting the predominant role of ATC classes L and J in drug-associated AKD.

However, it is among the medications with lower BS that we find those with higher IC025 and ROR. On one hand, there is cobicistat + elvitegravir + emtricitabine + tenofovir disoproxil (Stribild®), with an IC025 of 8.7 and ROR of 786.96 for the term 'renal injury'. This is another drug used in the treatment of HIV infection that presents similar limitations and toxicities to emtricitabine + tenofovir disoproxil. However, its high IC025 ROR suggests a strong association with AKD, which is corroborated by its BS of 5.

Another identified drug with a high association was Inotersen, with an IC025 of 7.7 and ROR of 604.57, which has adverse reactions that have prompted the FDA to issue a black box warning for known toxicities. Within the scope of nephrotoxicity, glomerulonephritis and renal failure are recognized entities associated with this molecule [18], and it has recently been linked to the development of segmental and focal glomerulosclerosis [19].

In this study, among the main drugs evaluated with BS, only two drugs showed a BS of 0 - metformin and the COVID-19 vaccine. Metformin, a widely used oral anti-diabetic medication, showed an IC025 of 3.5 and ROR of 9.92 for the development of acute kidney injury, demonstrating a moderate association with this reaction. Indeed, metformin is known to be linked to metformin-associated lactic acidosis (MALA), even when used at normal daily doses [20]. Given the known role of metformin in protecting renal tubular cells from inflammation, apoptosis, reactive oxygen species, etc. [21], studies are being developed to evaluate its potential role as a preventive therapy for acute kidney injury associated with sepsis [22]. In this sense, several authors have questioned the direct involvement of metformin in the development of acute kidney injury [23], although its association with lactic acidosis is well recognized.

From the perspective of the COVID-19 vaccine, it has been shown that its association with increased plasma creatinine is much lower compared to other drug adverse reactions, demonstrating an IC025 of -2.0. However, despite our BS being null, reports can be found regarding the assessment of this vaccine's administration with the development of AKI, as seen in the Taiwanese study that evaluated 27 AKI patients with renal biopsy, showing a high Naranjo score, 16 of whom had associated glomerular disease [24]. These findings have been echoed by others with larger populations, such as the study by Luo et al., demonstrating an increased incidence of AKI following the COVID-19 vaccine, primarily Pfizer, and predominantly in elderly patients [25].

Despite all these medications being associated with the development of acute kidney disease, they were reported using different MedDRA terms. Indeed, with the MedDRA term 'acute kidney injury,' the main reported medications were Sodium phosphate (IC025 5.4), pantoprazole (IC025 5.3), esomeprazole (IC025 5.1), hydrochlorothiazide + olmesartan (IC025 5.0), and omeprazole (IC025 4.8). For the MedDRA term 'anuria,' the main associated medications were gentamicin (IC025 3.6), noradrenaline (IC025 3.6), metformin (IC025 3.5). For the terms 'glomerular filtration rate decreased' and 'creatinine renal clearance decreased,' medications such as Inotersen (IC025 7.5), remdesivir (IC025 4.7), emtricitabine + tenofovir disoproxil (IC025 4.6) were reported for the first, and medications like deferasirox (IC025 5.3), tenofovir disoproxil (IC025 5.0), and dabigatran (IC025 3.5) were reported for the latter. Finally, associated with tubulointerstitial nephritis, in addition to the well-known proton pump inhibitors, mesalazine (IC025 5.0), flucloxacillin (IC025 4.9), and basiliximab (IC025 4.7) were highlighted.

Overall, among the most involved medications and those classified regarding their nephrotoxicity, no apparent relationship was observed between IC025 and BS. AKD is an entity that, in this study, was characterized either by a high average IC025, ROR, and BS.

A multitude of other drugs have shown a high prevalence in the notifications of drug-associated AKD, with several demonstrating a notable reporting disproportion in association with this condition. An in-depth exploration of these alleged associations with AKD is beyond the scope of this article due to its extensive nature.

This study can be compared to a French study from 2021, which also evaluated the most frequently associated drugs with drug-induced (DI)-AKI. Interestingly, the results were entirely different from those found in this work, with drugs from ATC classes C and J being significantly more involved (over 20% of notifications in both), highlighting that drugs from ATC class A (the dominant class in our data) did not account for even 5% of notifications [26].

Research into acute kidney injury (or the more reductive form of acute renal injury) associated with medication use took its first organizational step with Mehta et al.'s study [1], which defined the structured phenotypes to be evaluated in population studies. Some authors are already studying and developing predictive models to forecast acute kidney injury in short time frames, allowing for the identification of high-risk patients and risk factors and the implementation of preventive strategies [27]. Other authors have been advancing in the identification of biomarkers that enable early recognition of this type of injury, culminating in the early cessation of the suspected agent [27], while the development of propensity scores

has been another explored approach [28].

The comprehensive and global nature of the collected data reinforces the validity of our findings, as they reflect real-world clinical practices and mitigate biases inherent in localized reporting methods. The database's reliance on the MedDRA and WHO Drug dictionaries ensures standardized data processing, minimizing the potential for author bias in data interpretation. The application of the IC025 disproportionality index facilitated the use of robust analytical tools, reducing the likelihood of computational errors or manipulation biases. Covering over 50 years of notifications from more than 180 countries, this extensive dataset enables the identification of a wide array of reported drugs, thereby enhancing the reliability of the IC025 index.

Despite its insights, this study is not without limitations. Firstly, it is based on clinical practice and spontaneous reporting. Therefore, data reflect the nature of these spontaneous notifications, which are contributed by both healthcare professionals and non-professionals, and they do not conclusively establish a cause-and-effect relationship between drug use and ADR. Secondly, given that the database comprises spontaneous notifications, there is no absolute certainty that the observed AKD conditions are definitively attributable to ADR. The data may be subject to reporting biases, potentially skewing towards less anticipated or more severe reactions. Thirdly, the potential underreporting of ADR and the common occurrence of multiple drugs being used concurrently add layers of complexity to the interpretation of our results.

Despite its limitations, this article provides a detailed analysis of the main medications identified as suspects in spontaneous reports of drug-associated AKD. It also highlights the key drugs most strongly linked to the development of this phenotype through the evaluation of disproportionality scores (IC025 and ROR) while suggesting potential new nephrotoxic medications. Knowledge of these drugs and their association with AKD enables clinicians to make more informed prescribing decisions and understand the nephrotoxicity potential of the medications they prescribe, thereby significantly enhancing patient safety.

Conclusions

This study, which evaluated adverse drug reaction notifications gathered in VigiBase over 54 years, demonstrates not only the frequent occurrence of acute kidney disease (AKD) as an adverse reaction during this period but also its association with high mortality rates. This study enabled the identification of the medications most frequently associated with AKD, as well as those exhibiting higher disproportionality (via IC025 and ROR), utilizing one of the world's largest databases of adverse drug reactions. These investigations facilitate the recognition of nephrotoxins and enhance understanding of the severity and outcomes of drug-associated reactions. This enables clinicians to prescribe with greater knowledge, thereby improving patient safety and reducing the incidence of AKD associated with medication use. It is crucial for all clinicians to recognize the importance of reporting ADRs and to actively engage in their notification.

Additional Information

Author Contributions

All authors have reviewed the final version to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Concept and design: Alexandre Baptista, Ana Macedo, André Coelho

Drafting of the manuscript: Alexandre Baptista

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Ana Marreiros

Critical review of the manuscript for important intellectual content: Ana Marreiros, Ana Macedo, André Coelho

Supervision: Ana Marreiros, Ana Macedo, André Coelho

Disclosures

Human subjects: Consent was obtained or waived by all participants in this study. Ethics Committee of Algarve Biomedical Center issued approval N/A. **Animal subjects:** All authors have confirmed that this study did not involve animal subjects or tissue. **Conflicts of interest:** In compliance with the ICMJE uniform disclosure form, all authors declare the following: **Payment/services info:** All authors have declared that no financial support was received from any organization for the submitted work. **Financial relationships:** All authors have declared that they have no financial relationships at present or within the previous three years with any organizations that might have an interest in the submitted work. **Other relationships:** All authors have declared that there are no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References

1. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, et al.: Phenotype standardization for drug-induced kidney disease . *Kidney Int.* 2015, 88:226-34. [10.1038/ki.2015.115](https://doi.org/10.1038/ki.2015.115)
2. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ: Acute kidney injury . *Nat Rev Dis Primers.* 2021, 7:52. [10.1038/s41572-021-00284-z](https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z)
3. Liu C, Yan S, Wang Y, et al.: Drug-induced hospital-acquired acute kidney injury in China: a multicenter cross-sectional survey. *Kidney Dis (Basel).* 2021, 7:143-55. [10.1159/000510455](https://doi.org/10.1159/000510455)
4. Ghane ShahrbaF, Assadi F: Drug-induced renal disorders . *J Renal Inj Prev.* 2015, 4:57-60. [10.12861/jrip.2015.12](https://doi.org/10.12861/jrip.2015.12)
5. Welch HK, Kellum JA, Kane-Gill SL: Drug-associated acute kidney injury identified in the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database. *Pharmacotherapy.* 2018, 38:785-93. [10.1002/phar.2152](https://doi.org/10.1002/phar.2152)
6. The importance of pharmacovigilance . (2002). Accessed: 31/5/2024: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-42493>.
7. Kim Y, Choi CY, Sunwoo Y, et al.: A real-world data derived pharmacovigilance assessment on drug-induced nephropathy: implication on gaps in patient care. *Healthcare (Basel).* 2023, 12:95. [10.3390/healthcare12010095](https://doi.org/10.3390/healthcare12010095)
8. About Vigibase. (2024). Accessed: 31/05/2024: <https://who-umc.org/vigibase/>.
9. European Medicines Agency . (2024). Accessed: 31/05/2024: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/summary-product-characteristics>.
10. UpToDate. (2024). Accessed: 1/05/2024: <https://www.uptodate.com>.
11. Drugs.com. (2024). Accessed: 31/05/2024: <https://www.drugs.com>.
12. Clauson KA: Drug-induced diseases: prevention, detection, and management . *Am J Pharm Educ.* 2006, 70:148.
13. Side Effects of Drugs Annual 38 - A Worldwide Yearly Survey of New Data in Adverse Drug Reactions . Ray SD (ed): Elsevier , Amsterdam, Netherlands; 2016.
14. Luo H, Fan Q, Xiao S, Chen K: Changes in proton pump inhibitor prescribing trend over the past decade and pharmacists' effect on prescribing practice at a tertiary hospital. *BMC Health Serv Res.* 2018, 18:557. [10.1186/s12913-018-3358-5](https://doi.org/10.1186/s12913-018-3358-5)
15. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JC: The relationship between proton pump inhibitors and renal disease . *J Bras Nefrol.* 2018, 40:501-6. [10.1590/2175-8239-jbn-2018-0021](https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0021)
16. Kalyesubula R, Perazella MA: Nephrotoxicity of HAART. *AIDS Res Treat.* 2011, 2011:562790. [10.1155/2011/562790](https://doi.org/10.1155/2011/562790)
17. Petruccelli KC, Baia-da-Silva DC, Val F, et al.: Kidney function and daily emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate pre-exposure prophylaxis against HIV: results from the real-life multicentric demonstrative project PrEP Brazil. *AIDS Res Ther.* 2022, 19:12. [10.1186/s12981-022-00437-4](https://doi.org/10.1186/s12981-022-00437-4)
18. Wu H, Wahane A, Alhamadani F, et al.: Nephrotoxicity of marketed antisense oligonucleotide drugs . *Curr Opin Toxicol.* 2022, 32:100373. [10.1016/j.cotox.2022.100373](https://doi.org/10.1016/j.cotox.2022.100373)
19. Law S, Arnold J, Rauf MU, et al.: Focal segmental glomerulosclerosis complicating therapy with Inotersen, an antisense oligonucleotide inhibitor: a case report. *Am J Kidney Dis.* 2023, 81:606-10. [10.1053/j.ajkd.2022.08.018](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.08.018)
20. Ariga M, Hagita J, Soda M, Oida Y, Teramachi H, Kitaichi K: Daily dose of metformin caused acute kidney injury with lactic acidosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2023, 17:393. [10.1186/s13256-023-04136-0](https://doi.org/10.1186/s13256-023-04136-0)
21. Song A, Zhang C, Meng X: Mechanism and application of metformin in kidney diseases: an update . *Biomed Pharmacother.* 2021, 138:111454. [10.1016/j.biopha.2021.111454](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111454)
22. Saraiva IE, Hamahata N, Huang DT, et al.: Metformin for sepsis-associated AKI: a protocol for the Randomized Clinical Trial of the Safety and Feasibility of Metformin as a Treatment for sepsis-associated AKI (LiMIT AKI). *BMJ Open.* 2024, 14:e081120. [10.1136/bmjopen-2023-081120](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-081120)
23. Momenzadeh M, Lakkakula BV: Metformin induced acute kidney injury; a systematic review . *J Nephropharmacol.* 2020, 9:15. [10.34172/npj.2021.13](https://doi.org/10.34172/npj.2021.13)
24. Chen CC, Yang SS, Hsu YJ, et al.: Acute kidney disease following COVID-19 vaccination: a single-center retrospective study. *Front Med (Lausanne).* 2023, 10:1189243. [10.3389/fmed.2023.1189243](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1189243)
25. Luo H, Li X, Ren Q, Zhou Y, Chen G, Zhao B, Li X: Acute kidney injury after COVID-19 vaccines: a real-world study. *Ren Fail.* 2022, 44:958-65. [10.1080/0886022X.2022.2081180](https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2081180)
26. Rolland AL, Garnier AS, Meunier K, Drablier G, Briet M: Drug-induced acute kidney injury: a study from the French medical administrative and the French national pharmacovigilance databases using capture-recapture method. *J Clin Med.* 2021, 10:168. [10.3390/jcm10020168](https://doi.org/10.3390/jcm10020168)
27. Yousif Z, Awdishu L: Drug-induced acute kidney injury risk prediction models . *Nephron.* 2023, 147:44-7. [10.1159/000526267](https://doi.org/10.1159/000526267)
28. Yu C, Guo D, Yao C, Zhu Y, Liu S, Kong X: Development and validation of a nomogram for predicting drug-induced acute kidney injury in hospitalized patients: a case-control study based on propensity-score matching. *Front Pharmacol.* 2021, 12:657853. [10.3389/fphar.2021.657853](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.657853)



CAPÍTULO 7.

DESORDENS GLOMERULARES

7.1. Introdução

Os medicamentos e as toxinas estão associados ao desenvolvimento de vários tipos de DRA e DRC. Apesar dos medicamentos serem causas amplamente conhecidas de dano tubulointersticial, a lesão glomerular associada ao uso de medicamentos, embora não esteja bem esclarecida, tem a sua importância (195).

A doença glomerular associada ao uso de medicamentos poderá manifestar-se por proteinúria, hematúria e retenção azotada. Os padrões histológicos glomerulares presentes na doença glomerular associada ao uso de medicamentos podem passar pela doença da lesão mínima, nefropatia membranosa, glomerulosclerose segmentar e focal, vasculite, lúpus, vasculite IgA e microangiopatia trombótica (196). Resultante desses estudos baseados em análises histológicas renais, alguns medicamentos têm sido descritos e associados como potenciais agentes causais. São exemplos de medicamentos associados ao desenvolvimento de lesão glomerular o interferão, bifosfonatos, anti-inflamatórios não esteroides, agentes antiplaquetários e medicamentos antiangiogénicos (197). Contudo, a identificação destes agentes e a sua relação com as características histológicas implica que os clínicos estejam na posse de informações que, geralmente, só estão disponíveis (se é que chegam a estar) numa fase mais avançada de avaliação (ex. biópsia renal), atrasando o diagnóstico e a instituição da terapêutica correta que, neste caso, passa pela suspensão do medicamento em causa.

Isto tudo num contexto em que a atenção a doenças renais além LRA, como é o caso das doenças glomerulares, é parca, ao ponto de recentemente, Izzedine e colaboradores terem vindo a público chamar a atenção para as doenças glomerulares induzidas por medicamentos (198).

Nesse sentido, os autores propõem-se a esclarecer os principais fenótipos de doença glomerular associada ao uso de medicamentos, os medicamentos mais frequentemente descritos e mais associados aos fenótipos em causa, além de avaliar o prognóstico associado a estas notificações.

7.2. Resultados

Entre 1968 e 2022, foi possível colher um total de 106.775 notificações que cumpriam os filtros de busca para este cluster (correspondente a 0,32% de todas as notificações).

O número de notificações sobre estas RAM tem vindo a incrementar ao longo dos anos, com uma taxa média anual de crescimento de 13,39%, atingindo o pico em 2021 com 10.619 casos, correspondendo a 9,9% de todas as notificações reportadas no período em análise.

Estas notificações foram oriundas, de novo, dos EUA, seguido da Itália e da Alemanha. Portugal foi o 19º país que mais contribuiu para este cluster de notificações, num total de 114 países notificadores (Gráfico 34).

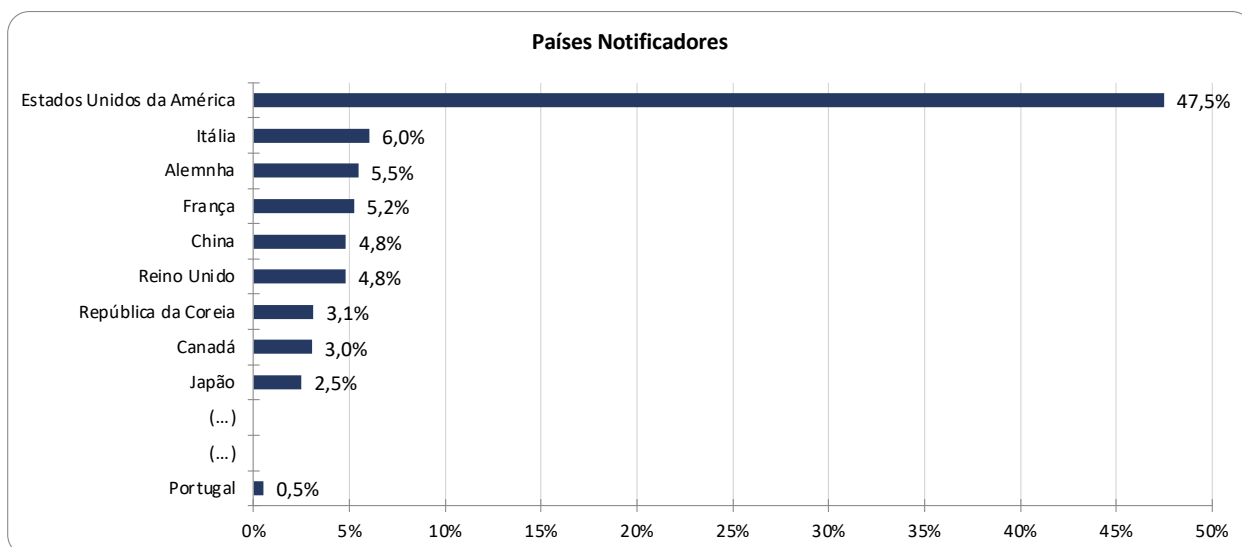


Gráfico 34 Principais países notificadores de RAM expressas no cluster “Desordens Glomerulares”

Os médicos foram os principais elementos notificadores, seguidos pelos consumidores, outros profissionais de saúde e farmacêuticos, sendo bastante significativa a percentagem de notificações em que não foi reportado a qualificação do notificador (Gráfico 35).

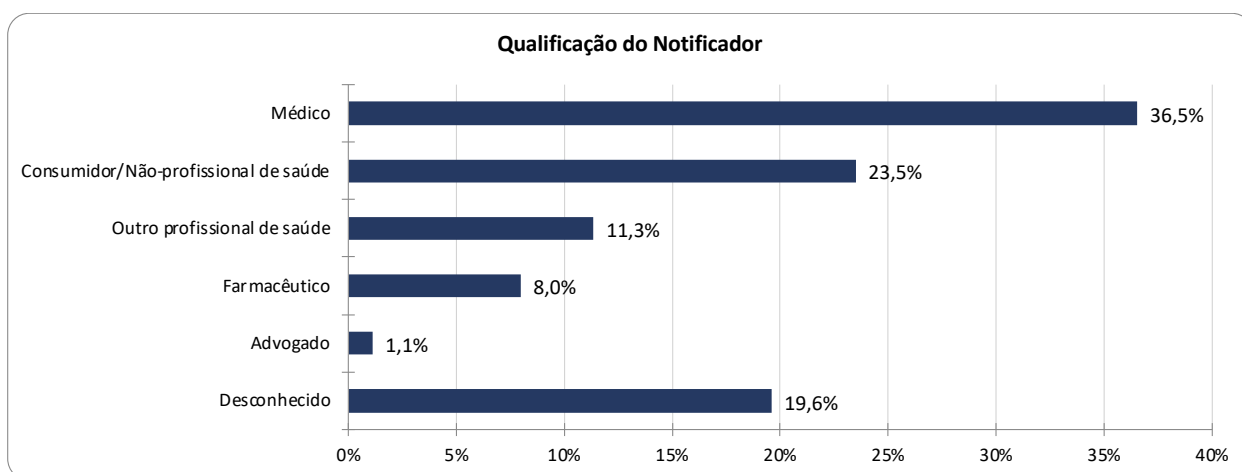


Gráfico 35 Qualificação dos agentes notificadores das RAM pertencentes ao cluster “Desordens Glomerulares”

As notificações de doença glomerular associada ao uso de medicamentos reportaram maioritariamente elementos do sexo masculino com 52,9%, seguido de elementos do sexo feminino com 42,2%. Em 4,8% das notificações não foi possível obter o sexo do consumidor afetado pela reação adversa.

O escalão etário mais atingido, tal como na população global deste trabalho, foi o escalão dos 45 aos 64 anos, apresentando este cluster uma idade média de $58,39 \pm 22,23$ anos. Este escalão etário foi seguido pelos consumidores com mais de 75 anos e entre 65-74 anos (Gráfico 36).

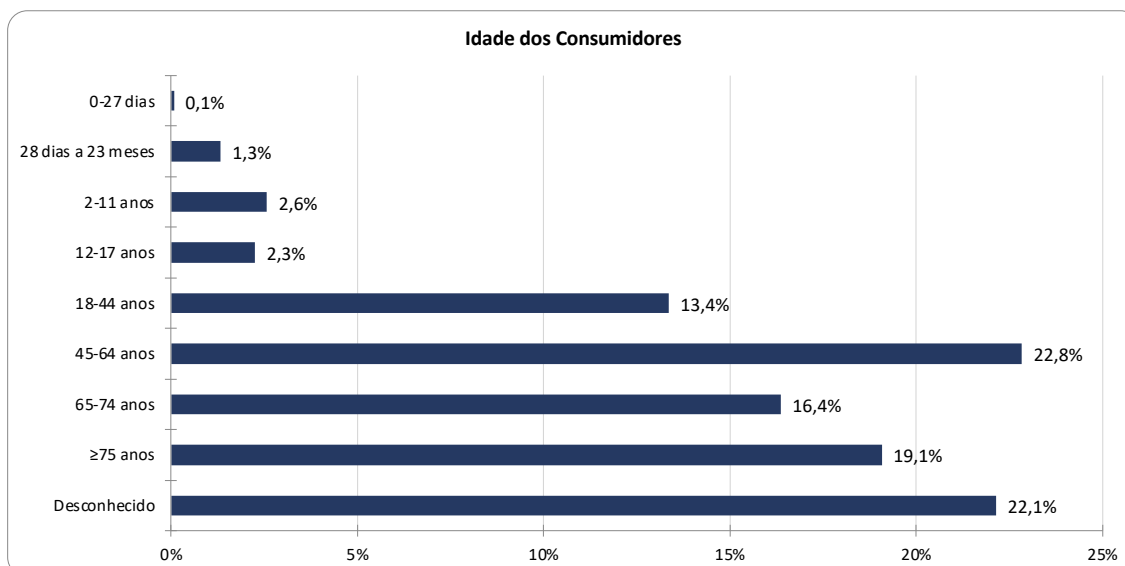


Gráfico 36 Distribuição das notificações por escalões etários dos consumidores com RAM descritas no cluster “Desordens Glomerulares”

Dentro dos termos MedDRA usados na filtragem das notificações de desordens glomerulares associadas ao uso de medicamentos, os principais termos reportados nessas notificações foram o termo MedDRA “Hematúria”, seguido pelo termo “Presença de sangue na urina”, bem como pelo termo “Proteinúria”. Estes termos principais foram acompanhados pelo reporte de outros termos MedDRA associados como foi o caso do termo “Pirexia”, do termo “Fadiga” e do termo “Náusea” como os termos co-reportados mais frequentes (Tabela XXV).

Tabela XXV Principais termos MedDRA reportados e co-reportados no fenótipo “Desordens Glomerulares” associadas ao uso de medicamentos

Principais Termos MedDRA		Termos MedDRA Co-Reportados	
Hematúria	52,5%	Pirexia	6,3%
Presença de sangue na urina	17,4%	Fadiga	5,8%
Proteinúria	13,3%	Náusea	4,7%
Síndrome nefrótica	6,5%	Infeção do trato urinário	4,4%
Presença de proteína na urina	3,8%	Cefaleia	4,2%
Albuminúria	3,1%	Diarreia	4,2%
Leucócitos na urina positivos	2,3%	LRA	4,0%
Cultura na urina negativa	1,5%	Vómitos	3,8%
Sangue na urina	1,4%	Anemia	3,8%
Proteína na urina	1,3%	Dor	3,8%

Legenda: LRA – Lesão renal aguda

Na avaliação quantitativa não se identificaram diferenças na prioridade de termos reportados, quando a avaliação foi efetuada entre consumidores do sexo feminino e masculino.

Para esta sintomatologia contribuiu a medicação suspeita descrita, com os medicamentos da classe ATC: B a serem a classe mais frequentemente descrita nas notificações colhidas, seguida da classe ATC: L e ATC: J, mudando ligeiramente o paradigma quanto ao cluster “Doença Renal Aguda” (Tabela XXVI).

Tabela XXVI Classes medicamentosas - ATC (WHODrug) envolvidas nas notificações do fenótipo “Desordens Glomerulares” associadas ao uso de medicamentos.

Classes Medicamentosas (WHODrug)	
ATC: B Sangue e Órgãos Hematopoiéticos	29,6%
ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	25,1%
ATC: J Anti-Infeciosos de Uso Sistêmico	20,9%
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	14,4%
ATC: M Sistema Músculo-Esquelético	12,4%
ATC: S Órgãos dos Sentidos	12,1%
ATC: N Sistema Nervoso	11,8%
ATC: C Sistema Cardiovascular	10,6%
ATC: D Fármacos usados em Dermatologia	8,5%
ATC: G Sistema Genito-Urinário e Hormonas Sexuais	6,6%
ATC: R Aparelho Respiratório	4,3%
ATC: H Fármacos Hormonais Sistêmicos, com exclusão das Hormonas Sexuais e Insulinas	2,9%
ATC: V Vários	2,7%
ATC: P Antiparasitários, Insecticidas e Repelentes	0,8%

Do ponto de vista dos princípios ativos e de um modo geral, o agente “Rivaroxabano” foi o principal agente reportado, seguido da “Vacina Covid 19”. Após estes dois agentes salientamos os medicamentos “Varfarina” e “Ácido Acetilsalicílico” como agentes descritos, atendendo também à sua relevância. Concomitantemente aos medicamentos acima descritos como “suspeitos”, a grande maioria das notificações descrevia também medicação concomitante, tal como descrito na Tabela XXVII.

Tabela XXVII Principais princípios ativos "Suspeitos" e "Concomitantes" descritos nas notificações espontâneas do fenótipo "Desordens Glomerulares" associadas ao uso de princípios ativos

Principais Princípios Ativos "Suspeitos"			Principais Princípios Ativos "Concomitantes"		
Rivaroxabano	ATC: B	7,5%	Ácido Acetilsalicílico	ATC: B	5,2%
Vacina Covid-19	ATC: J	7,1%	Furosemida	ATC: C	4,6%
Varfarina	ATC: B	5,4%	Atorvastatina	ATC: C	3,7%
Ácido Acetilsalicílico	ATC: B	5,2%	Metoprolol	ATC: C	3,2%
Bevacizumab	ATC: L	2,9%	Levotiroxina	ATC: H	3,1%
Dabigatran	ATC: B	2,5%	Amlodipina	ATC: C	3,0%
Apixabano	ATC: B	2,4%	Paracetamol	ATC: N	2,9%
Clopidogrel	ATC: B	2,1%	Omeprazol	ATC: A	2,7%
Enoxaparina	ATC: B	1,7%	Metformina	ATC: A	2,6%
Adalimumab	ATC: L	1,3%	Pantoprazol	ATC: A	2,5%

Novamente o AAS e a Furosemida foram os dois princípios ativos mais reportados entre a medicação concomitante, à semelhança do que ocorreu no cluster da DRA. Aliás outros medicamentos existiram que também foram descritos em ambos os clusters, repetindo-se 8 dos 10 medicamentos concomitantes descritos. Aliás, se compararmos com as "Desordens Renais e Urinárias" a sobreposição é de 9 em 10 dos princípios ativos aqui reportados como concomitantes.

Quanto à distribuição dos principais medicamentos tidos como "suspeitos", não se identificou qualquer alteração significativa quando interpretada por sexo, com uma ligeira exceção para a vacina Covid-19, a qual foi relativamente mais reportada no sexo feminino (9,4%) do que no sexo masculino (5,8%), passando do 1º medicamento mais reportado no primeiro grupo para o 4º mais reportado no segundo (Tabela XXVIII).

Tabela XXVIII Distribuição dos principais princípios ativos "suspeitos", por sexo, descritos nas notificações espontâneas do fenótipo "Desordens Glomerulares" associadas ao uso de medicamentos

Sexo Feminino		Sexo Masculino	
Vacina Covid-19	9,4%	Rivaroxabano	8,8%
Rivaroxabano	5,8%	Ácido acetilsalicílico	7,2%
Varfarina	4,4%	Varfarina	6,5%
Bevacizumab	3,4%	Vacina Covid-19	5,8%
Ácido acetilsalicílico	3,2%	Dabigatran	3,0%

Apesar do obtido até à data, importa perceber que medicamentos suspeitos mais foram reportados em cada classe medicamentosa, considerando apenas as classes mais descritas (Tabela XXIX).

Tabela XXIX Principais princípios ativos reportados nas notificações do fenótipo "Desordens Glomerulares" por classe ATC (WHODrug)

ATC: B		ATC: L		ATC: J		ATC: A		ATC: M	
Rivaroxabano	25,2%	Bevacizumab	11,4%	Tozinameran	21,1%	AAS	32,4%	AAS	37,8%
AAS	15,8%	Adalimumab	5,2%	Elasomeran	7,8%	Omeprazol	7,1%	Ibuprofeno	6,2%
Varfarina sódica	13,9%	Eculizumab	5,0%	Vacina antipneumocócica	3,2%	Lansoprazol	7,0%	Penicilinamina	3,7%
Apixabano	8,1%	Etanercept	3,1%	Emtricitabine+Tenofovir disoproxil	3,1%	Esomeprazol	4,9%	Rofecoxib	3,5%
Dabigatrano mesilato	7,5%	Sunitinib	2,6%	Vacina Covid-19	3,0%	Prednisone	4,1%	Alendronato sódio	3,1%

Legenda: AAS – Ácido acetilsalicílico

Avaliando a clínica principal subjacente a cada classe medicamentosa ATC ou dos principais medicamentos “suspeitos”, constatamos que, relativamente aos principais termos reportados nas notificações das desordens glomerulares associadas ao uso de medicamentos, estas maioritariamente traduzem uma elevada percentagem de hematúria (ou termos sobreponíveis), excetuando o caso do Bevacizumab cujos termos reportaram principalmente proteinúria (ou termos sobreponíveis).

De qualquer modo, há que salientar que entre os 10 medicamentos mais notificados, sete deles são anticoagulantes ou antiagregantes, pelo que não se pode excluir que parte da clínica reportada por termos MedDRA possam não ser verdadeiras reações adversas.

Da avaliação da Tabela XXX, constata-se que a grande maioria das classes na tabela representadas (e que constituem o Top-5 das mais notificadas), apresentaram a hematúria e alguma forma de proteinúria como os termos MedDRA mais reportados. De facto, realça-se a ausência de uma caracterização sindrômica própria típica de alguma classe.

Desordens Glomerulares

Tabela XXX Principais termos MedDRA reportados nas notificações do fenótipo “Desordens Glomerulares” associadas ao uso de medicamentos, por classe ATC

ATC: B		ATC: L		ATC: J		ATC: A		ATC: M	
Hematúria	82,4%	Hematúria	33,3%	Hematúria	43,7%	Hematúria	60,2%	Hematúria	63,6%
Sangue presente urina	13,5%	Proteinúria	26,1%	Sangue presente urina	16,2%	Proteinúria	13,8%	Sangue presente urina	11,1%
Proteinúria	1,9%	Sangue presente urina	21,4%	Proteinúria	14,0%	Sangue presente urina	13,4%	Síndrome nefrótica	9,9%
Síndrome nefrótica	0,8%	Síndrome nefrótica	8,5%	Síndrome nefrótica	8,5%	Síndrome nefrótica	7,4%	Proteinúria	7,7%
Sangue urina	0,8%	Proteínas presentes urina	5,8%	Urocultura negativa	6,9%	Albuminúria	3,1%	Albuminúria	7,2%

Da avaliação dos termos concomitantes (Tabela XXXI) também não se torna evidente o destaque de algum tipo de manifestação preponderante em cada classe, verificando-se sim o reporte de um ou outro termo naturalmente associado à classe em questão, como ocorre com o predomínio de termos hemorrágicos na classe B, o termo “Pirexia” na classe J ou “Lombalgia” na classe M.

Tabela XXXI Termos MedDRA co-reportados nas notificações do cluster “Desordens Glomerulares” associadas ao uso de medicamentos, por classe ATC

ATC: B		ATC: L		ATC: J		ATC: A		ATC: M	
INR Elevado	4,7%	Fadiga	11,6%	Pirexia	16,4%	LRA	9,0%	LRA	5,5%
Anemia	4,6%	Diarreia	8,1%	Fadiga	7,8%	DRC	7,7%	Hemorragia gastrointestinal	5,1%
Hemorragia gastrointestinal	4,2%	Náusea	7,7%	Cefaleia	7,5%	Insuficiência renal	5,9%	Anemia	4,9%
Epistaxes	4,2%	Hipertensão	7,4%	Vômitos	6,6%	Disúria	4,7%	Lombalgia	4,7%
Hemorragia	3,1%	Pirexia	6,8%	Dor	6,5%	Compromisso renal	4,7%	Hipertensão	4,2%

Legenda: DRC – Doença renal crônica; INR – International normalized ratio; LRA – Lesão renal aguda

Porque as “Desordens Glomerulares”, ao contrário do cluster “Doença Renal Aguda” ou “Nefrolitíase”, apresentam vários fenótipos descritos, importa esclarecer e estratificar os principais princípios ativos que mais frequentemente são descritos em associação a esses termos MedDRA (Tabela XXXII).

Tabela XXXII Principais princípios ativos notificados para os principais termos MedDRA reportados

Termo MedDRA reportado	Princípios Ativos notificados (Percentagem notificações)
Hematúria	Rivaroxabano (11,0%) Ácido Acetilsalicílico (9,1%) Varfarina (9,0%) Vacina Covid-19 (4,6%) Dabigatrano (3,6%)
Presença de sangue na urina	Vacina Covid-19 (10,8%) Rivaroxabano (8,2%) Apixabano (3,7%) Adalimumab (3,4%) Dabigatrano (2,4%)
Proteinúria	Bevacizumab (14,9%) Vacina Covid-19 (5,3%) Lansoprazol (4,2%) Omeprazol (3,5%) Emtricitabina + Tenofovir disoproxil (3,2%)
Síndrome Nefrótica	Vacina Covid-19 (13,0%) Bevacizumab (4,2%) Penicilamina (2,3%) Subitinib (2,2%) Diclofenac (2,1%)
Presença de proteína na urina	Vacina Covid-19 (8,4%) Bevacizumab (7,1%) Inotersen (4,4%) Adalimumab (2,5%) Alemtuzumab (2,3%)

7.4. Prognóstico

Em 56,5% das notificações verificou-se a interpretação da RAM como sendo grave, maioritariamente assim classificada pela necessidade de hospitalização ou prolongamento da hospitalização já existente ou pelo aparecimento de outra condição clínica medicamente importante, além de outros critérios menos frequentemente nomeados como é possível constatar no Gráfico 37.

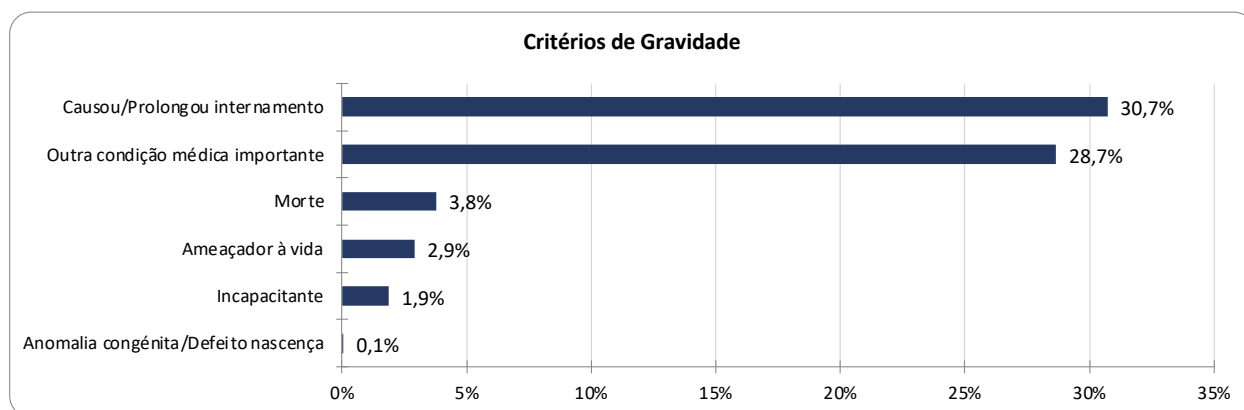


Gráfico 37 Principais critérios de gravidade das notificações espontâneas do fenótipo "Desordens Glomerulares" associadas ao uso de medicamentos.

No que se refere ao *outcome* fatal, este foi descrito em 4,5% das notificações obtidas, com afeção primordial de doentes do sexo masculino (58,1%), e com idades superiores a 75 anos (31,2%).

Neste contexto, também o termo "Hematúria" foi o mais reportado, salientando-se o termo "Lesão renal aguda" como o descrito mais frequentemente como sintoma acompanhante, sem contar com o termo "morte" (Tabela XXXIII).

Tabela XXXIII Termos MedDRA reportados nas notificações fatais nas "Desordens Glomerulares"

Principais Termos MedDRA		Termos MedDRA Co-reportados	
Hematúria	60,0%	Morte	24,2%
Proteinúria	12,8%	Lesão renal aguda	13,3%
Sangue na urina	12,5%	Anemia	11,4%
Síndrome nefrótica	6,2%	Dispneia	10,2%
Proteína na urina	4,3%	Astenia	9,1%

Para estes termos contribuíram, principalmente, a classe ATC: B (35,6%), seguido pelas classes ATC: L, ATC: A e seguintes. Do ponto de vista dos princípios ativos, o Rivaroxabano, à semelhança das notificações já reportadas nas "Desordens Glomerulares", também foi o agente mais descrito nas notificações fatais, seguido do Ácido Acetilsalicílico (Tabela XXXIV).

Tabela XXXIV Princípios ativos suspeitos e classes ATC mais frequentemente inscritas nas notificações fatais referentes ao fenótipo "Desordens Glomerulares"

Classes Medicamentosas (WHODrug)		Principais Princípios Ativos "Suspeitos"	
ATC: B Sangue e Órgãos Hematopoiéticos	35,6%	Rivaroxabano	16,2%
ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	32,4%	AAS	9,6%
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	20,5%	Bevacizumab	5,5%
ATC: M Sistema Músculo-Esquelético	16,7%	Vacina Covid-19	4,6%
ATC: N Sistema Nervoso	16,0%	Dabigatran	4,2%

Legenda: AAS – Ácido acetilsalicílico

No entanto, apesar das classes ATC: B e ATC: L terem sido as classes mais reportadas nas notificações fatais (bem como no cluster), é certo que, individualmente, foram duas classes com baixa mortalidade associada. De facto, foi a classe ATC: C e ATC: A que maior mortalidade transportaram nas notificações das "Desordens Glomerulares", com as classes ATC: B e L a ocuparem os lugares mais baixos na mortalidade descrita por classes (Gráfico 38).

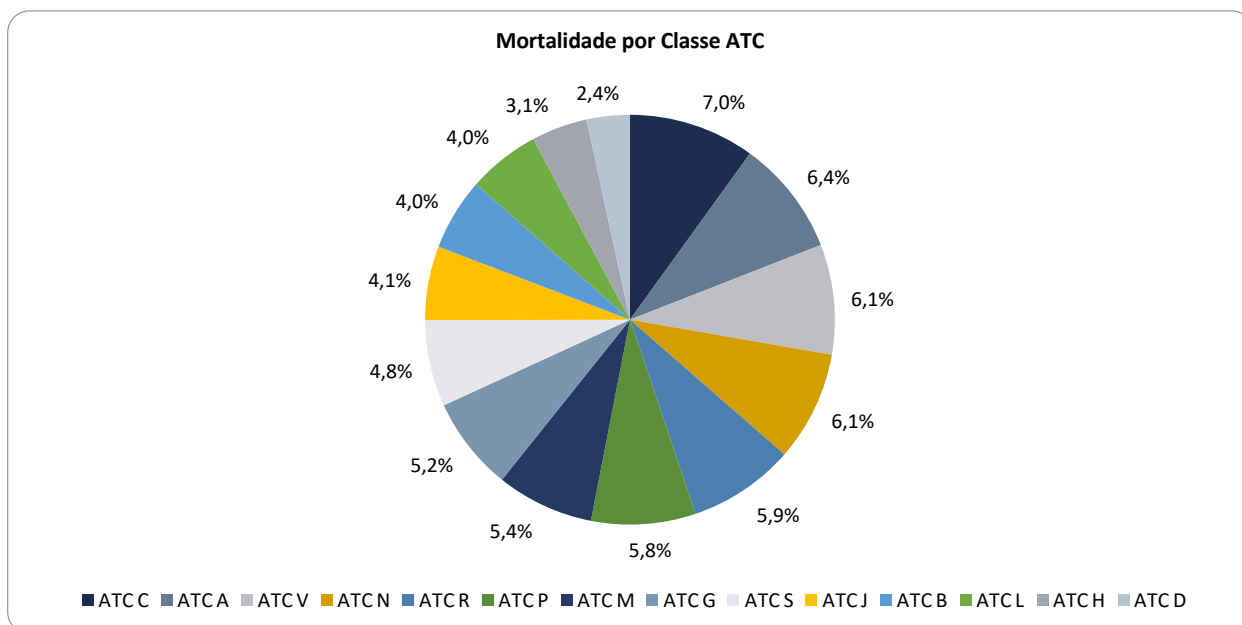


Gráfico 38 Mortalidade em cada classe ATC nas notificações do cluster "Desordens Glomerulares"

7.3. Índices de Desproporcionalidade e Score Bibliográfico

Para os principais princípios ativos reportados seguiu-se com a avaliação da desproporcionalidade e do score bibliográfico.

Entre os principais medicamentos avaliados, salienta-se uma maior prevalência de fenótipos associados à proteinúria. No entanto, na apreciação das classes medicamentosas, foi a classe ATC: B que além de ser a mais representada foi também a classe que apresentou maior associação aos diversos fenótipos avaliados ($IC_{025} 4,21 \pm 0,43$), seguido da classe ATC: N ($IC_{025} 3,87 \pm 4,01$) e classe ATC: L ($IC_{025} 3,23 \pm 1,96$). Aliás, ainda sobre os fenótipos encontrados entre os principais medicamentos avaliados para a desproporcionalidade, é de destacar que só 27,5% das notificações reportaram hematuria. O maior número de notificações reportou quer proteinúria (45%) quer síndrome nefrótica (20%).

Quanto aos princípios ativos destaca-se o Inotersen, medicamento da classe ATC: N, como aquele que apresentou maior grau de desproporcionalidade, com um IC_{025} de 8,3 (ROR 25070) (para “Síndrome nefrótica”). Outros também existiram que se destacaram pela elevada ligação dentro deste cluster como foi o caso da Penicilamina para “Síndrome nefrótica”, do Bevacizumab e do Lenvatinib para “Proteinúria”, ou o Acenocumarol para “Hematuria”, entre outros com índices de desproporcionalidade elevados.

Para os principais medicamentos reportados na tabela abaixo, foi ainda possível determinar o seu SB. Para este distúrbio foi possível constatar que a maioria dos medicamentos avaliados foram, de acordo com a classificação elaborada, considerados ou novas ou potenciais nefrotoxinas, destacando-se o número de medicamentos classificados como potencialmente nefrotóxicos (SB 1-2; 50,0%), seguido de 27,5% de medicamentos que poderão tratar-se de novos nefrotóxicos (SB 0). Do total dos medicamentos avaliados para este SB, relevantes apenas 22,5% apresentaram um $SB \geq 3$ – logo considerados como nefrotóxicos conhecidos (Tabela XXXV).

Desordens Glomerulares

Tabela XXXV Principais princípios ativos reportados quer por número de notificações, quer por índice de desproporcionalidade, avaliados de acordo com o fenótipo associado e por score bibliográfico nas “Desordens Glomerulares” Associadas ao Uso de Medicamentos,

Princípios Ativos	Notificações	Classe ATC	ROR	IC ₀₂₅	Fenótipo	SB
Everolimus	564 (0,5%)	L	52,10 [46,40-58,49]	3,7	Proteinúria	4
Sirolimus	291 (0,3%)	L	16,07 [11,81-21,85]	3,4	Síndrome nefrótica	4
Bevacizumab	3105 (2,9%)	L	73,58 [70,23-77,09]	5,9	Proteinúria	3
Celecoxib	395 (0,4%)	M	3,53 [2,75-4,54]	1,4	Síndrome nefrótica	3
Emtricitabina + Rilpivirina + Tenofovir disoproxil	151 (0,1%)	J	33,36 [27,50-40,48]	4,6	Proteinúria	3
Ibuprofeno	826 (0,8%)	M	4,47 [4,35-4,61]	0,3	Proteinúria	3
Lenvatinib	423 (0,4%)	L	50,36 [44,70-56,74]	5,4	Proteinúria	3
Naproxeno	704 (0,7%)	M	1,62 [1,46-1,81]	0,5	Hematúria	3
Penicilamina	517 (0,5%)	M	225,00 [193,12-264,28]	6,8	Síndrome nefrótica	3
Apixabano	2556 (2,4%)	B	8,69 [8,29-9,10]	3,5	Hemorragia renal	2
Clopidogrel	2242 (2,1%)	B	15,75 [15,05-16,48]	4,0	Hematúria	2
Deferasirox	396 (0,4%)	B	17,40 [14,98-20,20]	3,8	Proteinúria	2
Diclofenac	586 (0,5%)	M	3,77 [3,22-4,43]	1,8	Síndrome nefrótica	2
Edoxaban	713 (0,7%)	B	27,42 [25,24-29,79]	4,6	Hematúria	2
Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	16 (0,0%)	J	31,24 [28,57-34,15]	4,7	Proteinúria	2
Inotersen	287 (0,3%)	N	25069,52 [20169,58-31159,85]	8,3	Proteinúria	2
Pazopanib	432 (0,4%)	L	10,23 [7,90-13,25]	2,9	Síndrome nefrótica	2
Sunitinib	744 (0,7%)	L	19,24 [16,40-22,58]	3,4	Síndrome nefrótica	2
Tenofovir disoproxil	579 (0,5%)	J	33,53 [30,39-37,00]	2,8	Proteinúria	2
Acenocoumarol	846 (0,8%)	B	34,88 [32,50-37,43]	4,9	Hematúria	1

Desordens Glomerulares

Ácido Micofenólico	784 (0,7%)	L	14,06 [12,72-15,55]	3,6	Proteinúria	1
Agalsidase beta	91 (0,1%)	A	17,08 [13,07-22,34]	3,4	Proteinúria	1
Dabigatrano	2644 (2,5%)	B	17,32 [16,57-18,09]	4,0	Hematúria	1
Esomeprazol	794 (0,7%)	A	8,68 [8,06-9,78]	0,9	Hematúria	1
Etanercept	838 (0,8%)	L	0,44 [0,36-0,53]	-1,3	Proteinúria	1
Lítio	143 (0,1%)	N	9,58 [7,46-12,30]	2,8	Síndrome nefrótica	1
Rivaroxabano	7964 (7,5%)	B	27,16 [26,45-27,90]	4,5	Hematúria	1
Selumetinib	21 (0,0%)	L	5,53 [3,20-9,58]	3,4	Proteinúria	1
Varfarina	5762 (5,4%)	B	28,54 [27,72-29,38]	4,7	Hematúria	1
Lansoprazol	1080 (1,0%)	A	25,17 [23,28-27,30]	4,4	Proteinúria	1
Omeprazol	1106 (1,0%)	A	10,09 [9,27-10,98]	3,1	Proteinúria	1
AAS	5583 (5,2%)	B	16,20 [15,73-16,69]	3,9	Hematúria	0
Ácido Folínico	338 (0,3%)	V	19,42 [17,02-22,16]	3,9	Proteinúria	0
Adalimumab	1403 (1,3%)	L	4,67 [3,73-5,84]	1,9	Nefropatia IgA	0
Enoxaparina	1833 (1,7%)	B	19,06 [18,14-20,03]	4,2	Hematúria	0
Heparina	1020 (1,0%)	B	10,25 [9,60-10,94]	4,2	Hematúria	0
Onasemnogene abeparvovec	17 (0,0%)	M	15,71 [8,43-29,26]	2,9	Proteinúria	0
Riluzole	9 (0,0%)	N	9,89 [3,71-26,39]	0,5	Síndrome nefrótica	0
Vacina Antipneumocócica	1016 (1,0%)	J	10,41 [4,18-25,92]	0,9	Sedimento urinário anormal	0
Vacina Covid-19	7574 (7,1%)	J	0,4 [0,32-0,49]	1,9	Proteinúria	0

Legenda: AAS – Ácido acetilsalicílico

7.5. Realidade Portuguesa

As RAM nacionais integradas no fenótipo “Doença Glomerular” contabilizaram um total de 541 casos no período compreendido entre 2009 e 2022, envolvendo principalmente consumidores do sexo masculino (50,6%) e com idades compreendidas entre os 18 e 44 anos, seguido muito proximamente por aqueles com idades entre 45-64 anos, fazendo com que a população nacional descrita nas notificações se situe entre as mais novas de todo este trabalho (Gráfico 39). Curiosamente, a idade média da população portuguesa notificada situou-se nos $53,45 \pm 22,47$ anos, ligeiramente abaixo da idade média da população global deste cluster.

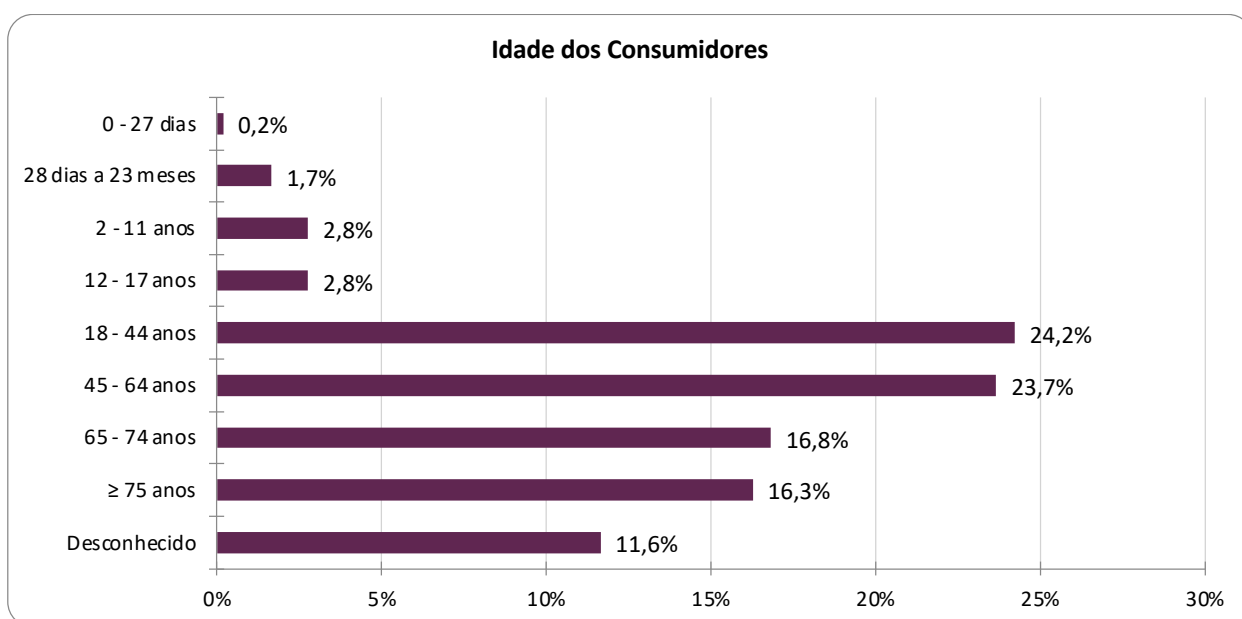


Gráfico 39 Distribuição das notificações portuguesas do fenótipo “Desordens Glomerulares” distribuídas por escalões etários dos consumidores

Uma significativa proporção das notificações reporta o termo “Hematúria”, seguido de “Proteinúria”, além do termo “Síndrome nefrótica” a encerrar o top-3. O termo “Lesão renal aguda” foi o termo que mais foi descrito em companhia com os principais termos MedDRA reportados (Tabela XXXVI).

Tabela XXXVI Termos MedDRA reportados nas notificações portuguesas das “Desordens Glomerulares”

Principais Termos MedDRA		Termos MedDRA Co-reportados	
Hematúria	46,2%	Lesão renal aguda	10,7%
Proteinúria	31,8%	Anemia	6,3%
Síndrome nefrótica	11,8%	Infeção do trato urinário	6,3%
Sangue na urina	5,9%	Febre	6,1%
Proteína na urina	5,0%	Fadiga	4,4%

Para estas notificações e respetivas reações adversas contribuíram medicamentos suspeitos pertencentes às classes ATC descritas na Tabela XXXVII, sendo que os medicamentos que mais contribuíram para o desenvolvimento deste fenótipo em Portugal foram as vacinas Covid-19 e o Bevacizumab (respetivamente na 2ª e 5ª posição na população mundial).

Tabela XXXVII Principais classes medicamentosas ATC e princípios ativos "suspeitos" descritos nas notificações portuguesas do fenótipo "Doença Glomerular"

Classes Medicamentosas (WHODrug)		Principais Princípios Ativos "Suspeitos"	
ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	33,1%	Vacina Covid-19	6,7%
ATC: J Anti-Infeciosos de Uso Sistémico	24,8%	Bevacizumab	5,4%
ATC: B Sangue e Órgãos Hematopoiéticos	21,3%	Dabigatran	4,3%
ATC: S Órgãos dos Sentidos	19,4%	Enoxaparina	4,3%
ATC: C Sistema Cardiovascular	17,4%	Ciclosporina	4,3%

Finalmente em Portugal e no fenótipo "Desordens Glomerulares", 82,1% das notificações foram consideradas graves, sendo que para tal contribuiu o desenvolvimento de uma condição médica importante (58,4%) ou por ter causado ou prolongado o internamento (38,1%).

Estas notificações apresentaram uma mortalidade descrita de 5,5% (vs 4,5% na população mundial), acometendo principalmente consumidores do sexo masculino (56,7%), bem como aqueles com idades compreendidas entre 45-64 anos (40%). Nestas, o termo "Hematúria" foi descrito em 50% das notificações, acompanhado principalmente pelo termo "Vómitos", como termo concomitante (23,3%).

A classe ATC L foi a classe mais descrita. Relativamente aos princípios ativos, os números casuísticos são demasiado pequenos para poder assumir conclusões.

7.6. Discussão

O diagnóstico de glomerulopatias é, quiçá, um dos mais desafiantes em Nefrologia. A sua apresentação mais paradigmática – a glomerulonefrite aguda, pode testemunhar o aparecimento súbito de hematúria ou proteinúria com cilindros eritrocitários (199) (praticamente patognomónicos desta condição), podendo-se também associar ao desenvolvimento de retenção azotada ou oligoanúria (200), traduzindo-se num amplo espectro de manifestações renais. Doenças glomerulares distintas podem produzir síndromes distintas de disfunção renal, mas múltiplas doenças glomerulares podem produzir as mesmas síndromes (201). Esta assunção justifica o quão difícil é realizar o diagnóstico de uma patologia glomerular

sem recorrer ao seu *gold standard* – a biópsia renal (202), independentemente da forma de apresentação que apresente .

A doença glomerular pode resultar de condições que se expressam apenas no rim (ex. glomerulosclerose segmentar e focal) ou condições em que o rim é um dos órgãos afetados pela condição em questão (ex. lúpus eritematoso sistémico) (203). São várias as causas de doença glomerular, entre as quais se destacam os medicamentos (204). De facto, falar de nefrotoxicidade é sinónimo de se falar de afeção tubular – necrose tubular aguda, ou intersticial – nefrite intersticial aguda, sendo o glomérulo frequentemente esquecido. No entanto, os medicamentos podem afetar o glomérulo, quer seja a nível da célula epitelial visceral (podócito), lesão celular endotelial ou por lesão da célula mesangial (197). Vários são os medicamentos que têm sido implicados na lesão glomerular iatrogénica, como ocorre com o interferão, os bifosfonatos, os AINEs, os agentes antiplaquetários ou com os medicamentos antiangiogénicos (197). Estes medicamentos podem causar afeção glomerular quer seja por ação direta (lesão direta do glomérulo) quer por ação indireta (ex. alteração do sistema imunitário com consequente afeção renal) (197), à semelhança do que ocorre também com os restantes mecanismos não iatrogénicos da doença glomerular onde a afeção imunológica é a responsável pela maioria dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes às doenças renais (205). Os padrões histológicos já identificados em contexto de lesão glomerular induzida por medicamentos incluem a doença da lesão mínima, a nefropatia membranosa, a glomerulosclerose segmentar e focal, a vasculite, o lúpus induzido por medicamentos, e a microangiopatia trombótica (196).

O sexo, como tão bem explanado por Michelle O’Shaughnessy, tem uma influência marcante no tipo de glomerulopatia manifestada (206), sendo que o sexo feminino tem sido, geralmente, um fator protetor na doença renal em geral (207). Aliás, as glomerulonefrites agudas afetam os homens com uma proporção de 2:1 comparativamente às mulheres (208), tal como tão bem demonstrado num estudo ocorrido em adolescentes, onde os doentes do sexo masculino representavam 71.19% da coorte e as do sexo feminino apenas 28.81% (209). Apesar de não existirem dados referentes à doença renal glomerular associada ao uso de medicamentos, foi possível constatar pelos nossos dados que os consumidores do sexo masculino foram também os mais afetados, comparativamente aos do sexo feminino, suportando o achado genérico de as doenças glomerulares serem mais frequentes no sexo masculino (ou que o sexo feminino parece ser protetor para o seu desenvolvimento).

Também na idade, apesar de não existirem dados sobre as doenças glomerulares associadas ao uso de medicamentos, se tem constatado um aumento da idade média em que as doenças glomerulares, mais frequentemente, se manifestam, sendo que Yan Li reportou uma idade média de diagnóstico de glomerulopatias primárias aos 41,39 anos (210), idade claramente inferior à encontrada nas notificações que constituíam o nosso cluster ($58,39 \pm 22,23$ anos). Para esse diferencial pode-se alegar contribuir o

início mais tardio de medicação crónica de ambulatório, apesar da idade média da primeira prescrição estar a diminuir em alguns países (211).

Relativamente às manifestações renais associadas ao uso de medicamentos, os termos “Hematúria” ou “Presença de sangue na urina” foram os mais reportados, respetivamente com uma frequência de 52,5% e 17,4% nas notificações obtidas, podendo-se alegar que tal predomínio nas notificações também pode resultar da maior facilidade de reconhecimento visual da hematúria comparativamente à proteinúria. Este dado, contudo, tem de ser interpretado com cuidado, uma vez que a manifestação clínica de hematúria pode, em si, não traduzir uma RAM, mas sim um efeito acessório da medicação. Aliás, a presença de 7 anticoagulantes e/ou antiagregantes presentes no top-10 pode contribuir para essa manifestação, sendo que a literatura apresenta uma incidência de hematúria associada ao uso de anticoagulantes de 26,7%, descendo para 1,1% quando se trata de profilaxia de eventos trombóticos, sendo que os antiagregantes apresentam 76 vezes menos probabilidade de causar hematúria comparativamente aos anticoagulantes (136).

Focando-nos no historial nefrotóxico dos principais medicamentos avaliados, é de salientar a baixa percentagem daqueles que têm a sua nefrotoxicidade bem definida, sendo que apenas 22,5% dos principais medicamentos classificados puderam ser, com base na literatura, considerados como nefrotóxicos conhecidos (SB 3-5). Significativas foram as percentagens de medicamentos que apresentaram uma classificação como potenciais nefrotoxinas (SB 1-2), envolvendo 55,0% dos medicamentos estudados. Aqueles em que, na avaliação nefrotóxica sumária (SB 0), não se retornou evidências científicas de nefrotoxicidade, constituíram também 22,5% dos principais medicamentos avaliados.

Atendendo a estes últimos medicamentos, mesmo com um SB de 0, o seu índice de desproporcionalidade não permaneceu muito atrás, em média, dos restantes medicamentos. Para isso importa destacar um IC_{025} médio de $2,70 \pm 1,45$ para os medicamentos com SB 0, $3,55 \pm 1,77$ para aqueles com SB 1-2, e $3,56 \pm 2,38$ para os medicamentos com SB 3-5.

Começando pelos últimos, só o Everolimus e o Sirolimus recolheram quatro referências bibliográficas respeitantes ao seu SB, sendo os únicos a alcançar um SB 4.

Já entre os medicamentos considerados como potenciais nefrotóxicos (SB 1-2), os IBP foram um dos grupos medicamentosos identificados (Lansoprazol com IC_{025} 4,4 e ROR 25,17 para proteinúria, Omeprazol IC_{025} 3,1 e ROR 10,09 para proteinúria). A literatura descreve associações entre o Lansoprazol e a nefrite intersticial (212), bem como com a LRA (213). No entanto, não há referências diretas ao desenvolvimento de proteinúria. É possível especular que, numa fase inicial, a proteinúria possa estar relacionada com a proteinúria tubular associada ao desenvolvimento de nefrite intersticial (214,215). Novamente, tal como explanado no início desta secção, múltiplas doenças glomerulares podem-se traduzir na mesma manifestação (o exemplo mais paradigmático será a retenção azotada e de como esta

pode ter origem pré-renal, renal e pós-renal, como classicamente descrito). O mecanismo subjacente ao desenvolvimento de nefrite intersticial e, conseqüentemente, à proteinúria associada ao Lansoprazol, pode ser semelhante ao de outros medicamentos. Isso envolve a ligação do medicamento à membrana basal tubular (MBT), onde atua como hapteno ou mimetiza um antigénio normalmente presente na MBT ou no interstício, desencadeando uma resposta imune (181). Pensamento semelhante pode ser efetuado para o Omeprazol.

Dentro dos medicamentos com SB 0, comecemos por aqueles associados ao desenvolvimento de proteinúria. Consideremos o ácido folínico (IC_{025} 3,9 e ROR 19,42 para “Proteinúria”), o Onasemnogene Abeparvovec (IC_{025} 2,9 e ROR 15,71 para “Proteinúria”) e as Vacinas Covid-19 (IC_{025} 1,9 e ROR 0,4 para “Proteinúria”).

Começando pelo ácido folínico, um derivado do ácido fólico e uma forma ativa da Vitamina B9, é usado como antídoto para os antagonistas do ácido fólico – metotrexato e pirimetamina (216). Mesmo após consulta de fontes alternativas ao nosso SB, não foi possível encontrar relação entre o ácido folínico e o desenvolvimento de proteinúria. No entanto, o ácido folínico, sendo usado no tratamento da toxicidade do metotrexato (217), poderá ver nesta associação ácido folínico – proteinúria uma origem enviesada. De facto, o metotrexato tem sido associado ao desenvolvimento de lesão renal quando usado em altas doses (218), além de ser conhecido o desenvolvimento de proteinúria transitória durante a sua administração, altura em que também se verifica um aumento dos marcadores KIM-1 e NAG (219). Assim, se por um lado não nos é possível excluir este medicamento como uma nova nefrotoxina, o certo é que a alegada associação com a proteinúria poderá resultar de confundidores.

O Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma[®]) é um medicamento de terapêutica genética que expressa a proteína humana de sobrevivência do neurónio motor, usado para a atrofia muscular espinhal. Nestes dados existe a sugestão de associação com a proteinúria, mas não foi possível encontrar suporte literário que comprove a mesma, nem o seu RCM a menciona. No entanto, foi possível obter estudos pós-comercialização que demonstraram uma associação entre este medicamento e a microangiopatia trombótica, a qual se pode manifestar, entre outros, por proteinúria (220). Dito isto, com base também no exposto, podemos considerar que esta associação se possa considerar resultante da presença de confundidores, com os notificadores alegadamente a reportarem o desenvolvimento de proteinúria em doentes medicados com este agente, na incapacidade de na altura identificarem o desenvolvimento de microangiopatia trombótica, a qual poderá ser a verdadeira causa para o desenvolvimento da proteinúria. Aliás o risco de MAT associado ao Zolgensma é tão significativo que em 2021 a própria Novartis, comercializadora do medicamento, efetuou uma comunicação direta aos profissionais de saúde a comunicar tal associação (221). Nesse sentido, só poderemos especular se esta poderá ser, novamente, uma associação com alguns confundidores, ou se poderá ser uma potencial nova nefrotoxina.

O Riluzol é um derivado benzotiazol usado no tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA). Está indicado para prolongar a vida ou atrasar a instituição da ventilação assistida em doentes com ELA (222). Apesar do mecanismo protetor ser ainda desconhecido, parece reduzir a ação neuroexcitatória do ácido glutâmico ao bloquear a sua transmissão (223). Relativamente aos eventos adversos, o Riluzole tem sido associado à pneumonia intersticial bem como a contextos de disfunção hepática manifestada através da elevação das enzimas hepáticas, além de outras queixas mais inespecíficas como náusea, anorexia, tonturas, mal estar, parestesias da língua ou urgência urinária (224). A ligação entre o Riluzole e a síndrome nefrótica, apesar de fraca nos nossos dados, parece difícil de identificar entre a bibliografia consultada. Efetivamente é possível associar este medicamento à disfunção tubular renal (225), o que justificaria a proteinúria, mas esta geralmente não é causa de síndrome nefrótica (214). Dito isto, com base na literatura consultada, não é possível excluir o Riluzol como potencial nova nefrotoxina.

Entre os medicamentos com um SB de 0, destacamos também o Adalimumab, um fármaco que, na nossa amostra, se associou ao desenvolvimento de Nefropatia IgA, apesar de apresentar uma associação fraca com o fenótipo “proteinúria” atendendo ao seu IC_{025} de 1,9 e ROR 4,67. No entanto, foi possível encontrar alguma bibliografia que descreve tal associação (226,227). O Adalimumab é um agente anti-TNF fazendo parte das novas gerações de agentes biológicos usados no tratamento de várias condições autoimunes como a artrite reumatóide, psoriática, espondilite anquilosante e doença de Chron. De facto, estas são todas condições que têm sido associadas a doença renal com as suas diversas formas de manifestação (228) sendo, por exemplo, estimada que as complicações renais estejam presentes em até 6% dos doentes com doença inflamatória intestinal (229) ou até 25% dos doentes com artrite reumatóide (230). No entanto, a presença do Adalimumab e a sua respetiva suspensão tem também sido associada à reversão da proteinúria (231). De facto, é atualmente sabido que o adalimumab é uma causa de lesão renal (232), tendo já sido associado a condições como a Nefropatia IgA (227) ou nefrite intersticial granulomatosa (233). Com base no exposto, a proteinúria associada ao Adalimumab terá sempre de ser interpretada na sua origem, podendo ser uma RAM do fármaco ou uma consequência da doença que está a tratar.

Focando-nos agora no fenótipo “Hematúria” e entre os medicamentos com um SB 0 – todos da classe ATC: B – destacamos o ácido acetilsalicílico, com um IC_{025} de 3,9 e ROR 16,2. Este medicamento, embora seja um inibidor da função plaquetária, não tem sido associado ao aumento de hematúria microscópica dependente do seu uso (234), sugerindo que a hematúria associada ao AAS possa resultar de mecanismos diferentes. No entanto, essas conclusões são contestadas por outros autores que demonstram um aumento significativo nas complicações associadas à hematúria (235). Essa associação também foi descrita em estudos populacionais, com o ácido acetilsalicílico a relacionar-se com o desenvolvimento de hematúria em 24,54% dos consumidores idosos (236). De facto, numa avaliação de séries de casos, os distúrbios uroteliais foram uma das principais causas de hematúria associada ao uso de ácido acetilsalicílico, incluindo condições tumorais ou cistite hemorrágica (237). Com base nestes factos, a

hematúria concomitante com um agente antiplaquetário deve sempre desencadear uma investigação apropriada para identificar a causa da hematúria, não se devendo, à priori, considerá-la diretamente como resultado do efeito acessório do ácido acetilsalicílico.

A Enoxaparina, um anticoagulante bem conhecido e amplamente usado, é um medicamento que apresenta ampla literatura na associação como desenvolvimento de hematúria, tal como parece ser suportado pela avaliação da desproporcionalidade (IC_{025} 4,2 e ROR 19,06). Este fármaco tem sido associado ao desenvolvimento de hematúria na presença de várias condições médicas (238) (239), sendo que um estudo recente e comparativo entre vários medicamentos antiagregantes e antiplaquetários identificou a Enoxaparina como o ingrediente ativo com maior *adjusted rate ratio* para o desenvolvimento de hematúria (240). Não obstante, a Associação Americana de Urologia, nas suas diretrizes sobre hematúria, classifica a força das evidências para essa relação como Grau C (241).

Mas outros medicamentos existiram no nosso estudo que demonstraram um grau associativo a fenótipos glomerulares bem superior ao demonstrado pela Enoxaparina. Em primeiro lugar, começamos por destacar o Inotersen (IC_{025} de 8,3 e ROR 25070). Este é um oligonucleótido antisense indicado para o tratamento da polineuropatia em doentes afetados pela amiloidose hereditária por transtirretina (hATTR) (157), condicionando a translação e produção de proteínas (242). O Inotersen apresenta uma das maiores associações registadas na VigiBase, neste caso em associação ao “Aumento na razão proteína/creatinina”. Para este medicamento, o SB = 2, sugerindo a sua potencial nefrotoxicidade. As referências na literatura indicam o desenvolvimento reversível de proteinúria bem como associações com glomerulosclerose segmentar e focal (FSGS) (159) – embora esta última tenha sido observada em apenas 3% dos consumidores (158). A proteinúria associada a oligonucleotídeos antissense também pode resultar da sua acumulação tubular, afetando a reabsorção tubular de proteínas sem causar lesão tubular associada (158). De facto, a revisão de estudos clínicos e pré-clínicos tem esclarecido a nefrotoxicidade associada aos oligonucleotídeos antisense, demonstrando traduções renais que passam pela degeneração tubular renal, glomerulonefrite e pelo aumento dos níveis de proteínas urinárias (158).

Entre os medicamentos com maior desproporcionalidade e tida como “potencial nefrotoxina” (SB 1-2), a Penicilamina apresentou também uma forte associação com as desordens glomerulares, especificamente com um IC_{025} de 6,8 e ROR 225 para Síndrome nefrótica. O RCM do medicamento indica que a sua associação com o aparecimento de Síndrome nefrótica é muito comum (>1 em 10 doentes) (243) particularmente em doentes do sexo feminino e geralmente após sete meses de tratamento (Habib et al., 2006), ocorrendo em aproximadamente 5-30% dos consumidores (244). De facto, os mecanismos pelos quais a Penicilamina está associada ao desenvolvimento de proteinúria resultam da indução de glomerulonefrite membranosa por este medicamento (Borrego García et al., 2020; Theodoni et al., 2012). A associação entre a penicilamina e o aparecimento de proteinúria é conhecida já há muitos anos, com

descrições tão antigas como o artigo de Dische em 1976 (245) mantendo-se, contudo, tão atual como manifestado no artigo português publicado por Catarina Fernandes e colaboradores (246) em 2022.

Entre os restantes medicamentos com desproporcionalidade elevada constam o Bevacizumab (discutido abaixo), o Lenvatinib e o Acenocoumarol (discutido mais à frente).

O Lenvatinib, um agente antineoplásico usado no tratamento de várias atipias, revelou-se, de acordo com o nosso score bibliográfico, um nefrotóxico conhecido (SB 3), apresentando uma elevada ligação ao fenótipo “proteinúria” (IC_{025} de 5,4 e ROR 50,36), uma condição já referida no seu RCM (247) bem com outras referências bibliográficas (248). Aliás a proteinúria associada ao uso de Lenvatinib é um dos eventos adversos mais frequentes, sendo que os vários graus de proteinúria podem estar presentes em até 31% dos tratamentos, com 10% dos tratamentos a poderem mesmo ser complicados por proteinúria nefrótica ($\geq 3,5$ gr/dia). Estas complicações, curiosamente, estão mais presentes na população japonesa (248). Os mecanismos desta ligação parecem ser similares à da proteinúria pós-exercício, com rutura do eixo de sinalização entre o podócito e o VEGF endotelial, com microangiopatia trombótica subaguda, e desregulação da proteína juncional do podócito (249).

A associação antiviral Emtricitabina+Tenofovir disoproxil, já descrita nos capítulos anteriores, também é descrita com significância neste cluster, ao qual se associa com significativa desproporcionalidade (IC_{025} 4,7, ROR 31,24), especificamente para o fenótipo “Proteinúria”. A associação fisiopatológica desta combinação remonta à sua metade molecular do Tenofovir, o qual vê a descrição da proteinúria reportada em 27% dos doentes tratados com este medicamento (250). Aliás, cada ano de uso está associado a um aumento de 34% no risco de desenvolver proteinúria (251) (252). Essa proteinúria, novamente de origem tubular, resulta da toxicidade direta do Tenofovir, principalmente no túbulo proximal. Embora o mecanismo não esteja totalmente elucidado, pode resultar de disfunção mitocondrial (G. Hall & Wyatt, 2021).

Além dos medicamentos que revelaram maior associação com as desordens glomerulares, também houve medicamentos que se destacaram pela frequência com que foram reportados. De facto, no top 10 dos medicamentos identificados, a esmagadora maioria pertence à classe ATC: B e daí, com associação ao fenótipo da hematúria. Os restantes medicamentos do top-10 e que não pertencem a esta classe, estão associados quer à proteinúria ou nefropatia IgA como manifestação renal associada ao seu uso, destacando-se as Vacinas Covid-19 (7,1%), o Bevacizumab (2,9%) e o Adalimumab (1,3%).

Começando por estes últimos (com exceção do Adalimumab já discutido acima), o Bevacizumab (anticorpo monoclonal dirigido contra o VEGF) além de ser já um nefrotóxico estabelecido (de acordo com o nosso SB), foi não só o 3º medicamento com maior grau associativo como também o 5º medicamento mais notificado. Este medicamento apresenta associação quer com o fenótipo proteinúria (IC_{025} de 5,9) e com o fenótipo síndrome nefrótica (IC_{025} 3,9). A proteinúria tem sido um dos efeitos adversos mais comumente observados na literatura em associação a este medicamento (253). Num estudo realizado

em ratos verificou-se um aumento significativo da proteinúria em 21%-63% daqueles medicados com este ingrediente (254). Além disso, parece ser dependente da dose, sendo que a Síndrome nefrótica pode ocorrer entre 0,7-7,0% dos doentes tratados com Bevacizumab (255), sendo sugerido a descontinuação total e definitiva do medicamento em consumidores com esta manifestação (256). A literatura associa-o à microangiopatia glomerular (255) e ao desenvolvimento de graus diferentes de proteinúria (nefrótica e não-nefrótica) (253), com a microangiopatia trombótica a ser o padrão histológico mais característico (257), apesar de alguns poucos casos de vasculite IgA terem sido descritos (258). Na sequência de tal associação, o Eculizumab (anticorpo monoclonal dedicado ao tratamento das microangiopatia trombóticas primárias), tem sido experimentado no tratamento de tal afeção, com algum sucesso (259) (260), apesar dele próprio constar na nossa lista de medicamentos suspeitos da classe ATC: L. A fisiopatologia da proteinúria induzida pelo Bevacizumab é desconhecida. O VEGF desenvolve um papel na manutenção das fenestras endoteliais, as quais formam parte da barreira filtração glomerular. A inibição do VEGF resulta na perda das fenestrações, edema endotelial e perda de suporte, condicionando a perda de integridade (261), condição que poderá ter algum papel na fisiopatologia da proteinúria a si associada a este medicamento.

As vacinas para a covid-19, apesar de terem sido o segundo medicamento mais reportado (7,1% das notificações), apresentaram uma ligação menor ao desenvolvimento de proteinúria (IC_{025} 1,9 e ROR 0,4). Efetivamente, apesar da associação entre a vacina Covid-19 e as desordens glomerulares ser disputada tendo em conta aos resultados do registo internacional IRocGN2 (262) (que refere que o desenvolvimento de doença glomerular após vacinação SARS-CoV-2 é um evento adverso muito raro cuja causalidade não pode ser afirmada), a verdade é que certos autores, em revisões sistemáticas, validaram que a síndrome nefrótica parece poder ser uma potencial complicação da vacina covid-19 (263), além de outras associações a doenças glomerulares que têm surgido em séries de casos como ocorre com a nefropatia IgA (264). Aliás exemplo paradigmático da associação das vacinas Covid-19 com as desordens glomerulares pode ser consultado no artigo de Zhang, Cao e Ye (265), os quais efetuaram a análise de 130 casos, com descrição de 40% de doenças da lesão mínima, 37% de nefropatia IgA, 12% de vasculites ANCA positivas e 9% com afeção tubulointersticial.

Entre os anticoagulantes e antiagregantes que constituíram 70% dos medicamentos mais reportados, destacam-se o Rivaroxabano (IC_{025} 4,5 e ROR 27,16 para "Hematúria"), Acenocoumarol (IC_{025} 4,8 e ROR 34,88 para "Hematúria"), Dabigatranol (IC_{025} 4,0 e ROR 17,32 para "Hematúria"), e Varfarina (IC_{025} 4,6 e ROR 28,54 para "Hematúria"), sendo que todos apresentaram referências literárias com um score bibliográfico de 2, classificando-os como potenciais nefrotoxinas.

Entre estes, a incidência da hematúria é distinta de acordo com o agente que estejamos a considerar, sendo que a taxa de incidência não ajustada de hematúria macroscópica para o Apixabano é de 4,1 por 100 pessoas-anos, do Dabigatranol de 4,3, do Rivaroxabano 6,4 e a da Varfarina de 7,0 por 100 pessoas-

ano (138). Apesar do aparecimento da hematúria ser revertida com a suspensão do anticoagulante, é verdade que se trata de uma RAM de alguma complexidade, uma vez que a mesma apresenta uma mortalidade acrescida descrita a rondar os 9% (137). De qualquer modo, perante um quadro de hematúria em contexto de terapêutica com anticoagulante, mesmo se o INR ≥ 4.0 , o risco de etiologia urológica não sendo nula, existe. De facto, nestes doentes, 30% apresentaram doença urológica causadora de hematúria, e em 10% essa doença era maligna (239).

Finalmente, a doença glomerular associada ao uso de medicamentos anticoagulantes não deve ser confundida com a nefropatia associada aos anticoagulantes (previamente conhecida como nefropatia associada à varfarina), a qual se manifesta pelo desenvolvimento de LRA, maioritariamente irreversível e associado a elevada mortalidade (146).

O fenótipo “Desordens Glomerulares” apresentou uma mortalidade de 4,5%, muito semelhante à da população global e claramente abaixo da mortalidade obtida no cluster “Doença Renal Aguda”. Tal resultado pode ser explicado por três motivos: i) por um lado, é conhecido o impacto do desenvolvimento de DRA na mortalidade, ao contrário do que ocorre nas doenças glomerulares, onde o impacto é significativamente menor⁵ (266,267); ii) outra causa poderá resultar do facto de algumas das notificações serem efeitos acessórios e não verdadeiros efeitos adversos; iii) por fim, porque o número de RAM consideradas graves foi significativamente menor nas doenças glomerulares (56.5%) comparativamente à DRA (77.1%).

Em suma, a estratificação e classificação dos diversos agentes associados ao desenvolvimento de fenótipos glomerulares é complicada pela sobreposição de manifestações renais, que traduzem diferentes formas de doença renal. Não obstante, foi possível compreender que a hematúria foi a principal tradução nas notificações reportadas, mas foi a proteinúria que maiores complicações trouxe, com os princípios ativos a si associados a apresentarem os maiores graus de desproporcionalidade.

7.7. Estudos Comparativos

Não foi possível aos autores encontrar qualquer estudo populacional que tenha explorado os princípios ativos mais reportados ou envolvidos em desordens glomerulares. No entanto, entre os restantes estudos encontrados (268) (269) (270) foi possível corroborar a associação de inibidores da calcineurina (0,7% das notificações), pamidronato (0,2% das notificações), inibidores da mTOR como o Sirolimus (0,3% das

⁵ Estes estudos relatam uma taxa de mortalidade de 4,2 vs. 16,8 por 100 doentes-ano, respetivamente para o desenvolvimento de doenças glomerulares e DRA.

notificações), inotersen (0,1% das notificações) ou AINEs como o Ibuprofeno (0,8% das notificações) com manifestações associadas a desordens glomerulares.

7.8. Direções Futuras

Não existem dúvidas que os mecanismos de iatrogenia glomerular podem resultar quer de dano celular direto (197) quer por dano resultante de mediação imune (83). Resultante deste conhecimento alguns estudos pré-clínicos têm sido realizados para determinar fatores preditivos de nefrotoxicidade. Estes estudos têm sido baseados quer em marcadores resultantes de expressão proteica, genética ou de biomarcadores (271) (272). O conhecimento atempado de quais os doentes com maior probabilidade de desenvolverem desordens glomerulares associadas ao uso de medicamentos, permitiria não só selecionar melhor os doentes para a respetiva terapêutica, como desenvolver estudos farmacológicos tendo em conta tais fatores.

7.9. Conclusão

As desordens glomerulares são das condições renais mais difíceis para se alcançar um diagnóstico definitivo, sendo que na grande maioria das vezes é necessário recorrer à análise histológica para o seu diagnóstico. Tal situação decorre também do facto de estes distúrbios serem, do ponto de vista renal, frequentemente pauci-sintomáticos, traduzindo-se invariavelmente numa combinação entre hematúria e proteinúria, por vezes complicadas por retenção azotada.

A “Doença Glomerular” associada ao uso de medicamentos é uma RAM moderadamente reportada na VigiBase, no que diz respeito a fenótipos renais, tendo ficado em 3º lugar, logo atrás das “Desordens Tubulares”. Descreveram principalmente consumidores do sexo masculino com a segunda idade mais baixa entre os clusters avaliados.

O termo “Hematúria” foi a grande manifestação que resultou da observação destas notificações, presente hegemonicamente em mais de 50% destas, bem à frente do termo “Proteinúria” que apresentou uma prevalência bastante inferior. Este achado não é de estranhar quando os agentes da classe ATC: B foram os mais reportados, com a presença de sete anticoagulantes/antiagregantes entre os dez princípios ativos mais reportados neste cluster. Claro que tal associação levanta questões, nomeadamente no elo associativo entre a hematúria e estes medicamentos, uma vez que este termo MedDRA pode, clinicamente, ser também considerado um efeito acessório daqueles medicamentos, trazendo sombra e dúvida sobre se os termos reportados em associação a esta classe são verdadeiramente reações adversas medicamentosas. No entanto, este nosso trabalho não nos permite aprofundar e esclarecer a imputabilidade apresentada na altura da notificação.

Isto num cluster em que não foi possível associar manifestações/termos a classes medicamentosas específicas, apesar de se reconhecer um aumento dos termos que versam sobre hemorragia na classe ATC: B, termos inespecíficos associados à classe ATC: L, termos de algum modo de retenção azotada na classe ATC: A e, finalmente, alguns termos associados a queixas musculoesqueléticas na classe ATC: M.

De facto, os medicamentos anticoagulantes ou antiagregantes foram os principais medicamentos reportados entre os princípios ativos suspeitos, sendo que o AAS foi ainda o medicamento mais reportados entre as medicações concomitantes, o que destaca bem a prevalência desta classe entre os medicamentos reportados. Aliás, esse predomínio é evidente quando, na avaliação dos principais ingredientes ativos entre as classes medicamentosas mais descritas, todas com exceção da classe ATC L e J, apresentam como medicamento mais reportado algum tipo de anticoagulante ou antiagregante.

Apesar de ter sido a hematuria que mais prevalência apresentou nas notificações observadas, é certo que foi o termo “Proteinúria” que maior ligação apresentou aos ingredientes ativos reportados, num contexto principalmente associado às classes L e J. De facto medicamentos como o Inotersen, a Penicilamina ou o Lenvatinib, dominaram os índices de desproporcionalidade na sua associação quer com o termo “Proteinúria” quer “Síndrome nefrótica”. Estes termos foram, inclusive, os mais reportados na avaliação da desproporcionalidade.

Outro achado interessante pautou-se pela baixa (a menor deste trabalho) percentagem de notificações tidas como graves, fazendo do cluster das “Desordens Glomerulares” aquele com menor prevalência de gravidade, transportando uma mortalidade sobreponível à da “População Global” deste trabalho. Essa mortalidade foi tão mais evidente entre as notificações que reportaram os medicamentos da classe ATC: C e ATC: A os quais, apesar de não apresentarem número significativo de notificações, se traduziram numa mortalidade que obriga os clínicos a estarem atentos.

Na população nacional, também se verificou um predomínio de hematuria, apesar da proteinúria se seguir de forma muito próxima. Aliás basta constatar as diferenças relativamente à situação das classes ATC, com a classe ATC: L e ATC: J nos primeiros lugares, os quais se tendem a associar mais aos termos de “proteinúria” comparativamente a “Hematuria”. O cluster nacional caracterizou-se por apresentar uma prevalência de notificações graves mais elevada, enquanto traduziu menor mortalidade à observada na população mundial do cluster em causa.

7.10. Drug-Related Glomerular Phenotypes: A Global Pharmacovigilance Perspective

Baptista, A.; Macedo, A.M.; Marreiros, A.; Coelho, A.; Perazella, M.A.

J. Clin. Med. 2024, 13, 4869. doi.org/10.3390/jcm13164869

Publicado: 18/8/2024



Article

Drug-Related Glomerular Phenotypes: A Global Pharmacovigilance Perspective

Alexandre Baptista ^{1,2,*}, Ana M. Macedo ^{1,2}, Ana Marreiros ^{1,2} , André Coelho ³ and Mark A. Perazella ⁴

¹ School of Medicine and Biomedical Sciences, Algarve University (UALg), 8005-139 Faro, Portugal; anamoitademacedo@gmail.com (A.M.M.); ammarreiros@ualg.pt (A.M.)

² Algarve Biomedical Centre (ABC), 8005-139 Faro, Portugal

³ Health & Technology Research Center, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa, 1990-096 Lisboa, Portugal; andre.coelho@estesl.ipl.pt

⁴ School of Medicine, Yale University, New Haven, CT 06520, USA; mark.perazella@yale.edu

* Correspondence: ambaptista@ualg.pt

Abstract: **Introduction:** Adverse drug reactions are a significant problem in modern society, stemming from the increase in prescribed medications, over-the-counter drugs, and overall polypharmacy. Glomerular disorders are one of the frequently reported renal conditions associated with medication use. VigiBase is a significant tool for evaluating events associated with drug use, and, to the authors' knowledge, no study has yet assessed this database to identify the primary medications associated with glomerular disorders. **Materials and Methods:** We collected data from VigiBase for 54 years and evaluated data based on global frequencies, disproportionality (IC₀₂₅ values), nephrotoxic potential, and physiopathological mechanisms. **Results:** Over the evaluation period, 33,932,051 spontaneous notifications of adverse drug reactions reported in VigiBase were assessed, from which 106,775 notifications of drug-associated glomerular disorders were extracted. The isolated medications were classified as 'potential nephrotoxins' (47.0%), with 40% of the medications lacking scientific references to report any association with the development of glomerular disorders. Among the evaluated medications, Inotersen (IC₀₂₅ of 8.3), Penicillamine (IC₀₂₅ 6.8), Bevacizumab (IC₀₂₅ 5.9) and Lenvatinib (IC₀₂₅ 5.4) were identified as having the strongest association with these glomerular disorders. For medications classified as 'non-nephrotoxic', a high disproportionality index was observed, suggesting drugs that might be considered as new potential nephrotoxins. **Conclusions:** Drug-induced glomerular disorders were significantly associated with medications that had no established nephrotoxic role but demonstrated a high disproportionality index in VigiBase. These newly alleged nephrotoxic drugs warrant further evaluation in dedicated studies to assess their true nephrotoxic potential.

Keywords: pharmacovigilance; drug therapy; pharmacology; drug-related side effects and adverse reactions; glomerular diseases



Citation: Baptista, A.; Macedo, A.M.; Marreiros, A.; Coelho, A.; Perazella, M.A. Drug-Related Glomerular Phenotypes: A Global Pharmacovigilance Perspective. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 4869. <https://doi.org/10.3390/jcm13164869>

Academic Editor: Magdi Yaqoob

Received: 26 July 2024

Revised: 14 August 2024

Accepted: 16 August 2024

Published: 18 August 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The ability to prescribe medication is a cornerstone of modern medicine, requiring a careful balance between therapeutic benefits and the potential adverse effects arising from drug use [1]. Drug-induced renal diseases are notably prevalent, prompting Mehta et al. to delineate four principal phenotypes of renal manifestations attributable to pharmacological interventions [2].

Among these, various forms of glomerular diseases are increasingly observed as complications of several medications [3]. While the explicit role of drugs in the pathogenesis of glomerular injury is not fully elucidated, their impact is likely substantial [4]. Medications affect various cellular components of the glomerulus, including visceral epithelial cells (podocytes), endothelial cells, and mesangial cells [5]. A variety of pharmaceuticals, such as interferon, bisphosphonates, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet agents,

chemotherapeutic agents, and antiangiogenic drugs, have been implicated in iatrogenic glomerular injury [5].

Pharmacovigilance remains an indispensable tool in the detection, evaluation, understanding, and prevention of adverse drug effects, with active monitoring and reporting of adverse drug reactions being paramount [6].

This study leverages spontaneous notifications from one of the largest global databases of adverse drug reactions to elucidate the drugs most frequently associated with glomerular disorders—VigiBase.

VigiBase was created in 1968 as a result of the thalidomide crisis [7] and serves as a repository of spontaneous notifications regarding adverse drug reactions. It is integrated into the WHO Programme for International Drug Monitoring (WHO PIDM). VigiBase serves its primary users, namely national pharmacovigilance centers and the Uppsala Monitoring Centre, by providing essential information on adverse drug reactions. This role makes VigiBase a vital hub in pharmacovigilance, allowing the generation of new hypotheses regarding drug-related issues and enhancing knowledge about specific characteristics of adverse drug reactions, such as time to onset, progression, associated clinical features, and outcomes. The importance of VigiBase in the core of pharmacovigilance is further highlighted by the fact that it is the largest global source of patient safety data [8].

The data in VigiBase come from the migration of spontaneous adverse reaction reports submitted to each national pharmacovigilance center, which are then migrated to VigiBase. Currently, more than 140 countries contribute to this process. Each notification is evaluated by pharmacists and medical experts who assess the information contained in each report, establishing a potential causal link between the reported manifestation and the suspected drug(s) [9].

We aim to highlight these drugs by their frequency of association, the strength of this association with glomerular disorders, and their recognized nephrotoxic potential, as corroborated by scientific references. This endeavor seeks to contribute foundational data to the broader understanding of drug-associated glomerular disturbances.

2. Materials and Methods

We conducted a descriptive analysis of the world's largest database for adverse drug reaction notifications, VigiBase, following approval from the review board. This comprehensive database aggregates spontaneous reports from a wide array of participating countries, maintaining complete anonymity of data. The dataset spans from 1968 to 2022. Rigorous measures were employed to exclude any duplicate notifications, with each report assigned a unique identification number for precise referencing. The notifications offer extensive details, including anonymized patient information, notifier details, the severity of the adverse reaction, the implicated medication, and a detailed description of the reaction.

Data collection involved filtering notifications using appropriate MedDRA terms (see Supplementary Materials). Each medication was identified by its active ingredient according to WHODrug nomenclature standards and categorized into pharmacological classes based on the WHO's Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. This facilitated a systematic analysis in relation to specific pharmacological categories.

For this study, we employed the World Health Organization's IC_{025} index to identify medications with a disproportionate number of notifications. The IC compares the observed frequency of a specific adverse reaction associated with a medication against its expected frequency in the general population. A positive IC suggests that the adverse reaction is reported more frequently than expected, indicating a potential association. By automatically adjusting for expected frequencies, the IC minimizes random variations and reduces the likelihood of false positives caused by statistical fluctuations, thus only emphasizing statistically significant associations. The IC filters out irrelevant data, distinguishing and disregarding chance associations to reduce false positives. The IC_{025} , representing the lower limit of the 95% confidence interval for the IC, provides a measure of certainty that

an observed medication-adverse reaction association is not occurring by chance. The IC₀₂₅ is already integrated into Vigibase, and the data was extracted directly from it.

Also, each drug was evaluated in 5 different bibliographic sources regarding its role in the formation of kidney stones (two databases [10,11], one website [12], and two reference books [13,14]). A bibliographic score (BS) was developed and considered a surrogate for each drug's lithogenic role (0—not lithogenic; 1–2—potentially lithogenic; and 3–5—lithogenic). For each medication, we counted the number of references mentioning the phenotype as an adverse effect of the drug. The score assigned to each medication corresponded to the total number of sources referencing the adverse event. For example, if a medication had 2 sources mentioning the adverse event, then the BS for that medication would be 2.

With this score in mind, the main medications involved and reported in the obtained notifications were evaluated regarding the pathophysiology of their nephrotoxicity, whenever available.

3. Results

Between 1968 and 2022, Vigibase recorded a total of 33,932,051 spontaneous notifications of adverse drug reactions. Of these, 106,775 notifications pertained to drug-associated glomerular disorders, constituting 0.32% of all reports during the analyzed period. These notifications predominantly involved male consumers (52.9% for males; 42.2% for females; 4.9% of notifications did not report the sex) and individuals aged 45–64 years (22.8%), with this sample presenting a mean age of 48.5 ± 7.42 years. The USA was the main reporter (47.5%), followed by Italy (6.0%) and Germany (5.5%), and the notifications were reported by physicians (36.5%), consumers (23.5%), and other healthcare professionals (11.3%).

Hematuria emerged as the most frequently reported glomerular disturbances, documented in 52.5% of the cases, followed by proteinuria reported in 13.3%, with this presenting as nephrotic syndrome in 6.5% of the notifications. Pyrexia was the most common accompanying complaint, present in 6.3% of the notifications, followed by fatigue (5.8%) and nausea (4.7%) (see Table 1).

Table 1. Main MedDRA terms reported and co-reported in the 'Glomerular Disorders' phenotype associated with drug use.

Reported Preferred Terms (MedDRA)		Co-Reported Preferred Terms (MedDRA)	
Hematuria	52.5%	Fever	6.3%
Blood urine present	17.4%	Fatigue	5.8%
Proteinuria	13.3%	Nausea	4.7%
Nephrotic syndrome	6.5%	Urinary tract infection	4.4%
Protein urine present	3.8%	Headache	4.2%
Albuminuria	3.1%	Diarrhea	4.2%
White blood cells urine positive	2.3%	Acute kidney injury	4.0%
Culture urine negative	1.5%	Vomits	3.8%
Blood urine	1.4%	Anemia	3.8%
Protein urine	1.3%	Pain	3.8%

Among the main drugs assessed, the number of drugs classified as potential new nephrotoxins (BS 0) was very similar to those classified as potential nephrotoxins (BS 1–2) (39.1% for new nephrotoxins and 47.8% for potential nephrotoxins). In fact, only 13.1% of the main drugs evaluated were considered known nephrotoxins based on the bibliographic score (BS 3–5) (see Table 2).

From an absolute perspective, Rivaroxaban, the COVID-19 vaccine (77.6% Tozinameran; 14.6% Elasmomeran; 5.4% ChAdOx1 nCoV-19; 2.4% others), Warfarin, and Acetylsalicylic Acid were described in 7.5%, 7.1%, 5.4%, and 5.2% of the notifications, respectively (see Table S2 of Supplementary Materials). This distribution explains why the ATC class B

was the most frequently reported (29.6%), followed by ATC class L (25.1%), and ATC class J (20.9%) (see Table S1 of Supplementary Materials).

Table 2. Drugs most associated with glomerular disturbances or having a higher disproportionality index and their relationship with the bibliographic score.

Active Ingredient	% Notifications	ATC Class	IC ₀₂₅	Phenotype	BS
Bevacizumab	2.9%	L	5.9	Proteinuria	3
Ibuprofen	0.8%	M	0.3	Proteinuria	3
Lenvatinib	0.4%	L	5.4	Proteinuria	3
Apixaban	2.4%	B	3.5	Renal Hemorrhage	2
Clopidogrel	2.1%	B	4.0	Hematuria	2
Inotersen	0.3%	N	8.3	Proteinuria	2
Penicillamine	0.5%	M	6.8	Nephrotic Syndrome	2
Acenocoumarol	0.8%	B	4.9	Hematuria	1
Dabigatran	2.5%	B	4.0	Hematuria	1
Lithium	0.1%	N	2.8	Nephrotic Syndrome	1
Esomeprazol	0.7%	A	0.9	Hematuria	1
Selumetinib	0.1%	L	3.4	Proteinuria	1
Rivaroxaban	7.5%	B	4.5	Hematuria	1
Warfarin	5.4%	B	4.7	Hematuria	1
Acetylsalicylic Acid	5.2%	B	3.9	Hematuria	0
Adalimumab	1.3%	L	1.9	IgA Nephropathy	0
COVID-19 vaccine	7.1%	J	1.9	Proteinuria	0
Enoxaparin	1.7%	B	4.2	Hematuria	0
Heparin	1.0%	B	4.2	Hematuria	0
Lansoprazole	1.0%	A	4.4	Proteinuria	0
Omeprazole	1.0%	A	3.1	Proteinuria	0
Pneumococcal vaccine	1.0%	J	0.9	Urinary sediment abnormal	0
Tenofovir	0.5%	J	2.8	Proteinuria	0

ATC: Anatomical Therapeutics Class; ATC:A—Alimentary Tract and Metabolism; ATC:B—Blood and Blood forming organs; ATC:J—Antiinfectives of Systemic Use; ATC:L—Antineoplastic and Immunomodulating Agents; ATC:M—Musculo-skeletal system; ATC: N—Nervous System.

Apart from the COVID-19 vaccine, which only had an IC₀₂₅ of 1.9 for proteinuria, the others showed values indicative of a significant association with glomerular disorders, as seen with Rivaroxaban (IC₀₂₅ of 4.5 for Hematuria), Acetylsalicylic Acid (IC₀₂₅ of 3.9 for Hematuria), and Warfarin (IC₀₂₅ of 4.6 for Hematuria). Besides these, we observed the presence of other drugs which, although not as frequently reported, show a significant association with glomerular disorders, such as Inotersen (IC₀₂₅ of 8.3 for increased urine protein/creatinine ratio), Penicillamine (IC₀₂₅ of 6.8 for nephrotic syndrome), Bevacizumab (IC₀₂₅ of 5.9 for proteinuria), and Lenvatinib (IC₀₂₅ of 5.4 for proteinuria), among others (see Table S3 of Supplementary Materials).

Among the main drugs evaluated, we identified Lansoprazole, Heparin, Acetylsalicylic Acid, and Tenofovir as lacking bibliographic references according to our score, suggesting they may be potential new nephrotoxins related to glomerular disorders.

For the medications evaluated, an increasing average IC₀₂₅ was observed as we transitioned from 'non-nephrotoxic' (average IC₀₂₅ of 3.03) to 'potentially nephrotoxic' (average IC₀₂₅ of 3.66) and then to those categorized as nephrotoxic (average IC₀₂₅ of 3.87).

4. Discussion

Our study evaluated Vigibase, one of the largest databases of spontaneous notifications of adverse drug reactions, over a period of 54 years. The aim was to identify, qualify, and compare the principal medications associated with the development of glomerular disorders with bibliographic references, supplemented by the pathophysiological principles considered for such an association.

To the best of the authors' knowledge, this is one of the first studies to utilize such a database for evaluating drug-associated glomerular disturbances. The small proportion of isolated notifications (0.32%) reflects the challenges in identifying this type of renal alteration or in associating them with drug use.

To achieve the outlined objectives, the authors conducted a descriptive evaluation of filtered data from Vigibase, and utilized an integrated disproportionality index (IC_{025}), which enabled the assessment of the 'strength' of the association between drug and disorder. Additionally, a bibliographic score was developed to determine the documented nephrotoxic potential of each principal medication. This approach not only facilitated the identification of already known nephrotoxins but also underscored the nephrotoxic roles of certain drugs (high IC_{025} ; high BS) and pinpointed potential new nephrotoxins (high IC_{025} ; low BS).

The data obtained indicate that individuals aged between 45–64 years were the most frequently reported in notifications of drug-induced glomerular diseases, with the male sex also being predominant. This is in line with data obtained from the literature [15,16].

In relation to renal manifestations associated with medication use and expressed in Vigibase spontaneous notifications, 'PT Hematuria' or 'Presence of blood in urine' were the most frequently reported, with respective frequencies of 52.5% and 17.4% in the notifications obtained. This finding must be interpreted cautiously, as the clinical manifestation of hematuria may not necessarily reflect an adverse drug reaction (ADR), but rather a side effect of the medication. Indeed, the presence of 7 anticoagulants and/or antiplatelet agents within the top 10 could contribute to this manifestation (non-glomerular diseases-related hematuria). Literature reports an incidence of hematuria associated with anticoagulant use at 26.7%, decreasing to 1.1% in thrombotic event prophylaxis, with antiplatelet agents being 76 times less likely to cause hematuria compared to anticoagulants [17].

However, among the top 10 drugs dominated by anticoagulants (refer to Table S2 in the Supplementary Materials), three medications outside the ATC B class are noteworthy: the COVID-19 vaccine (7.1%), Bevacizumab (2.9%), and Adalimumab (1.3%). These drugs are associated with the development of proteinuria, thrombotic microangiopathy, or IgA nephropathy.

We demonstrated that the main drugs evaluated exhibited a significantly elevated average IC_{025} of 3.44, suggesting already a strong preferential association with glomerular disorders compared to other adverse reactions.

Examining the ATC classes, the three most involved ATC drug classes—ATC classes B, L, and J—showed average IC_{025} values of 4.2, 3.0, and 1.87, respectively, illustrating a stronger linkage to glomerular disorders in classes B and L, and a somehow lower association with class J drugs.

Among the principal medications identified, Inotersen (IC_{025} of 8.3), Penicillamine (IC_{025} of 6.8), Bevacizumab (IC_{025} of 5.9), and Lenvatinib (IC_{025} of 5.4) stand out, all of which are strongly associated with the development of proteinuria.

Notably, the association between drugs and glomerular disturbances is distinctly evident in 39.1% of the drugs that exhibit a high association with these disorders (IC_{025} 3.03) but are not supported by any of the evaluated bibliographic sources (BS = 0), potentially identifying these drugs as new nephrotoxins.

Among these top medications whose bibliographic scores were evaluated and are potential new nephrotoxins, we highlight Lansoprazole (IC_{025} 4.4), Omeprazole (IC_{025} 3.1), Tenofovir (IC_{025} 2.8), and Adalimumab (IC_{025} 1.9). Lansoprazole has been associated with the development of interstitial nephritis [18] and, consequently, acute kidney injury [19],

but the literature does not directly associate it with the development of proteinuria. In this case, proteinuria may be associated, in the initial phase, with tubular proteinuria associated with the development of interstitial nephritis [20,21]. The mechanism associated with the development of interstitial nephritis and, thus, proteinuria from Lansoprazole, like other drugs, involves drug binding to the tubular basement membrane (TBM), acting as a hapten or mimicking an antigen normally present in the TBM or interstitium, inducing an immune response [22]. Regarding Tenofovir, although our score suggested it as a potential new nephrotoxin, further targeted investigation revealed that proteinuria has been observed in 27% of patients treated with Tenofovir [23], with each year of use associated with a 34% increased risk of developing proteinuria [24,25]. This proteinuria, again tubular in origin, results from direct toxicity of Tenofovir at this level, mainly in the proximal tubule, although the mechanism is not fully elucidated, it may result from mitochondrial dysfunction [26]. Finally, among medications with a BS of 0 and an increasing association with proteinuria, we also highlight Adalimumab, a drug, in our sample, linked to the development of IgA Nephropathy [27,28]. In fact, this association still seems weak, both because the IC₀₂₅ is only 1.9 and because the few references found are related to isolated clinical cases.

Changing to the hematuria phenotype and focusing now on medications with a BS of 0—all from the ATC B class, we highlight acetylsalicylic acid with an IC₀₂₅ of 3.9. This medication, despite being a platelet function inhibitor, is not associated with an increase in microscopic hematuria depending on its use [29], so hematuria associated with aspirin should result from different mechanisms. These conclusions are contradicted by other authors who demonstrate a significant increase in complications associated with hematuria [30]. This association has also been described in population studies, with aspirin being associated with the development of hematuria in 24.54% of elderly consumers [31]. Indeed, in a case series evaluation, urothelial disorders were one of the main causes associated with aspirin use, namely tumor conditions or hemorrhagic cystitis [32], and, therefore, hematuria concurrent with an antiplatelet agent should always prompt an appropriate investigation for hematuria. Enoxaparin, a well-known anticoagulant, despite the high predicted association with hematuria (IC₀₂₅ 4.2), sees this association as poorly described, even with a more in-depth analysis. In fact, the American Urological Association, in its guidelines on hematuria, considers the evidence strength for this statement as Grade C [33].

Focusing on medications with a higher degree of association with glomerular disorders, we highlight Inotersen (IC₀₂₅ of 8.3) for an increase in the protein/creatinine ratio, one of the highest in the entire VigiBase. For this drug, the BS was 2, suggesting its potential nephrotoxicity, with literature references indicating reversible development of proteinuria [34], and associations with segmental and focal glomerulosclerosis (FSGS) [35], although FSGS has been showed in only 3% of patients receiving this drug [34]. Proteinuria associated with antisense oligonucleotides may also result from their tubular accumulation affecting protein tubular reabsorption without any associated tubular injury [34].

Also, among drugs with 'potential nephrotoxicity', Penicillamine shows a strong association in this drug-reaction pair, with an IC₀₂₅ of 6.8 for nephrotic syndrome. Its summary product characteristics (SPC) indicate that its association with the emergence of nephrotic syndrome is very common (>1 in 10 patients) [36], particularly in female patients and generally after 7 months of therapy [37], occurring in approximately 5–30% of patients [38]. Indeed, the mechanisms by which Penicillamine associates with the development of proteinuria result from induction by this drug of membranous glomerulonephritis [39,40].

Furthermore, Rivaroxaban (IC₀₂₅ 4.5 for hematuria), Acenocoumarol (IC₀₂₅ 4.8 for hematuria), Dabigatran (IC₀₂₅ 4.0 for hematuria), and Warfarin (IC₀₂₅ 4.6 for hematuria) all demonstrated significant associations with the aforementioned glomerular disorders and received a bibliographic score (BS) of 2, classifying them as 'potential nephrotoxins'.

Bevacizumab was identified as the drug with the highest literary evidence of glomerular nephrotoxicity, exhibiting a BS = 3 and an IC₀₂₅ of 5.9 for proteinuria and 3.9 for nephrotic syndrome, reflecting its strong connection to this phenotype. Literature references link it to glomerular microangiopathy [41] and the development of proteinuria [42]

or nephrotic syndrome [43], with thrombotic microangiopathy being the characteristic histological pattern [44], although a few cases of IgA vasculitis with nephritis have been reported [45]. Lenvatinib, already recognized as nephrotoxic (BS = 3), also shows a strong connection to this glomerular disorder with an IC_{025} of 5.4 for proteinuria, a condition noted in its SPC [46] and other references [47]. The mechanisms appear to be similar to those of post-exercise proteinuria, with disruption of the podocyte-endothelial VEGF signaling axis, subacute thrombotic microangiopathy, and podocyte protein junction downregulation [48].

The future of research on adverse drug reactions may lie in pharmacovigilance studies integrated with electronic medical records, enabling retrospective analysis of identified adverse drug reactions [49]. However, prior genetic determination before the administration of drugs could also provide more information and safety in the realization of certain medications [50]. Additionally, artificial intelligence and machine learning will aid in the early identification of these reactions [51], allowing for a significant reduction in toxicity [52].

This study has several strengths. By obtaining its data from an already structured and anonymized database, based on the MedDRA and WHOdrug dictionaries, it significantly reduced biases resulting from the need to be processed by the authors. Its global origin strengthens the results obtained and reduces biases from local clinical practices. The scope of the data allows the results to be considered as potential signals in the identification or reinforcement of possible nephrotoxic medications, enhancing their recognition.

However, this study also has limitations. As it results from data derived from spontaneous notifications, the data exhibit biases of notification, which may reflect rare or atypical manifestations. As an analysis of spontaneous notifications, it is also not possible to establish a causal link between the reported medication and the identified manifestation. Representing the expression of spontaneous notifications, the vast majority with multiple identified manifestations and several drugs involved, it is not possible to assume that either the manifestation or the drug represents the true adverse reaction or the iatrogenic medication. In this sense, some medications may not be inherently nephrotoxic, but the phenotype attributed to them may result from all the aforementioned biases. We should also consider the bibliographic score as a study limitation. The developed bibliographic score, despite attempts to be comprehensive, is limited to the search of only 5 bibliographic sources, which may result in missing some references regarding the adverse reaction in question. This type of study also presents significant biases. These notifications can originate from trained healthcare professionals as well as from consumers or non-medical individuals like family or friends, thus reducing the accuracy of the correct medication–phenotype pair. Underreporting biases are also a concern, as they can lead to an underestimation of the frequency of adverse drug reactions. This may result in medications being falsely portrayed as safer than they actually are or affecting disproportionality indexes. Selective reporting bias is another issue, where newer (Weber effect) or severe adverse reactions, or those linked to well-known medications, are more likely to be reported, creating a skewed perception of risk. Moreover, due to the frequent involvement of multiple medications in the reports collected, determining the true “suspected drug” can be challenging and may lead to misattribution. Lastly, recall and information biases can distort clinical information provided in reports, potentially attributing causality incorrectly to a different medication.

Despite these potential limitations, this study sheds light on the medications most frequently associated with various glomerular disorders, highlighting numerous drugs both for their strong associative links to these glomerular alterations and for identifying potential new nephrotoxic agents. With this study, the authors aim to put into perspective the main medications reported and associated with various types of glomerular disease manifestations, drawing clinicians’ attention to the increased vigilance needed for patients receiving such medications. This, in turn, can help enhance medication safety.

5. Conclusions

Glomerular disease, while infrequently reported globally, stands out among various renal disorders in VigiBase. A significant percentage of the identified and categorized

medications were classified as ‘non-nephrotoxic’ according to our classification system, yet they are notable for their strong association with this type of glomerular disorders. A wide range of pathophysiological mechanisms justifies the association between these evaluated medications and the phenotype in question.

However, these medications require further evaluation to ascertain the true risk of developing glomerular disorders among these potential new nephrotoxins.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm13164869/s1>, Table S1: Most reported ATC classes in spontaneous notifications of drug-associated glomerular disease–WHODrug classification; Table S2: Most reported active ingredients (WHODrug classification) in spontaneous notifications of drug-associated glomerular disease (top-10); Table S3: Active ingredients (WHODrugs) with the highest disproportionality in drug-associated glomerular disease (top-10).

Author Contributions: A.B. wrote the draft, A.M. assisted in data elaboration, and A.M.M. along with A.C. revised the manuscript. M.A.P. revised the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding for its completion. The article processing charges (APC) were funded by the Algarve Biomedical Centre/University of Algarve.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data will be available for consultation if deemed necessary. The data presented in this study were sourced from Vigibase. The interpretation and reporting of these findings are solely the responsibility of the author(s) and should not be construed as an official policy or interpretation of the Uppsala Monitoring Centre.

Acknowledgments: A very special thanks to the Uppsala Monitoring Centre for allowing access to Vigibase for the completion of this work. The authors would like to acknowledge the funding sources, namely, the research grant CAC/0007/2022 from the Portuguese Foundation for Science and Technology (FCT), the Algarve Biomedical Center (ABC) and Câmara Municipal de Loulé.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

- Schroll, J.B.; Maund, E.; Göttsche, P.C. Challenges in coding adverse events in clinical trials: A systematic review. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e411174. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mehta, R.L.; Awdishu, L.; Davenport, A.; Murray, P.T.; Macedo, E.; Cerda, J.; Chakaravarthi, R.; Holden, A.L.; Goldstein, S.L. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* **2015**, *88*, 226–234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Garnier, A.-S.; Laubacher, H.; Briet, M. Drug-induced glomerular diseases. *Therapies* **2023**, *79*, 271–281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Radhakrishnan, J.; Perazella, M.A. Drug-Induced Glomerular Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2015**, *10*, 1287–1290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Markowitz, G.S.; Bomback, A.S.; Perazella, M.A. Drug-induced glomerular disease: Direct cellular injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2015**, *10*, 1291–1299. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Hamid, A.A.A.; Rahim, R.; Teo, S.P. Pharmacovigilance and Its Importance for Primary Health Care Professionals. *Korean J. Fam. Med.* **2022**, *43*, 290–295. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Uppsala Monitoring Centre. Guideline for Using Vigibase Data in Studies. 2021. Available online: <https://www.vigiaccess.org> (accessed on 13 April 2024).
- Vogler, M.; Conesa, H.R.; Ferreira, K.d.A.; Cruz, F.M.; Gasparotto, F.S.; Fleck, K.; Rebelo, F.M.; Kollross, B.; Gonçalves, Y.S. Electronic Reporting Systems in Pharmacovigilance: The Implementation of Vigiflow in Brazil. *Pharm. Med.* **2020**, *34*, 327–334. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Varallo, F.R.; Planeta, C.S.; Herdeiro, M.T.; de Mastroianni, P.C. Imputation of adverse drug reactions: Causality assessment in hospitals. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0171470. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- European Medicines Agency. European Union. Available online: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/summary-product-characteristics> (accessed on 1 May 2024).
- UpToDate. UpToDate. Available online: <https://www.uptodate.com> (accessed on 1 May 2024).
- Drugs.com. Drugs.com. Available online: <https://www.drugs.com> (accessed on 1 May 2024).

13. James, E.T.; Douglas, A.M. *Drug-Induced Diseases*, 3rd ed.; American Society of Health-System Pharmacists: Bethesda, MD, USA, 2018.
14. Ray, S.D. *Side Effects of Drugs Annual 38—A Worldwide Yearly Survey of New Data in Adverse Drug Reactions*; Elsevier B.V.: Amsterdam, The Netherlands, 2016.
15. O’Shaughnessy, M.M.; Hogan, S.L.; Thompson, B.D.; Coppo, R.; Fogo, A.B.; Jennette, J.C. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: Results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2018**, *33*, 661–669. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Pauksakon, P.; Fogo, A.B. Drug-induced nephropathies. *Histopathology* **2017**, *70*, 94–108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Bhatt, N.R.; Davis, N.F.; Nolan, W.J.; Flynn, R.J.; McDermott, T.; Thomas, A.Z.; Manecksha, R.P. Incidence of Visible Hematuria Among Antithrombotic Agents: A Systematic Review of Over 175,000 Patients. *Urology* **2018**, *114*, 27–32. [[CrossRef](#)]
18. Peng, Y.-C.; Lin, C.-L.; Yeh, H.-Z.; Chang, C.-S.; Wu, Y.-L.; Kao, C.-H. Association Between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of ESRD in Renal Diseases. *Medicine* **2016**, *95*, e3363. [[CrossRef](#)]
19. Wu, B.; Li, D.; Xu, T.; Luo, M.; He, Z.; Li, Y. Proton pump inhibitors associated acute kidney injury and chronic kidney disease: Data mining of US FDA adverse event reporting system. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 3690. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Amin, R.; Ahn, S.-Y.; Moudgil, A. Kidney and urinary tract disorders. In *Biochemical and Molecular Basis of Pediatric Disease*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2021; pp. 167–228. [[CrossRef](#)]
21. Perazella, M.A. Clinical Approach to Diagnosing Acute and Chronic Tubulointerstitial Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **2017**, *24*, 57–63. [[CrossRef](#)]
22. Rossert, J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* **2001**, *60*, 804–817. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Kelly, M.D.; Gibson, A.; Bartlett, H.; Rowling, D.; Patten, J. Tenofovir-associated proteinuria. *AIDS* **2013**, *27*, 479–481. [[CrossRef](#)]
24. Chan, L.; Asriel, B.; Eaton, E.F.; Wyatt, C.M. Potential kidney toxicity from the antiviral drug tenofovir. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **2018**, *27*, 102–112. [[CrossRef](#)]
25. Chadwick, D.R.; Sarfo, F.S.; Kirk, E.S.M.; Owusu, D.; Bedu-Addo, G.; Parris, V.; Owusu, A.L.; Phillips, R. Tenofovir is associated with increased tubular proteinuria and asymptomatic renal tubular dysfunction in Ghana. *BMC Nephrol.* **2015**, *16*, 195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Hall, G.; Wyatt, C.M. Mechanisms of Proteinuria in HIV. *Front. Med.* **2021**, *8*, 749061. [[CrossRef](#)]
27. Singh, A.K.B.; Jeyaruban, A.S.; Wilson, G.J.; Ranganathan, D. Adalimumab-induced IgA nephropathy. *BMJ Case Rep.* **2019**, *12*, e226442. [[CrossRef](#)]
28. Mertelj, T.; Smrekar, N.; Kojc, N.; Lindič, J.; Kovač, D. IgA Nephropathy in a Patient Treated with Adalimumab. *Case Rep. Nephrol. Dial.* **2021**, *11*, 233–240. [[CrossRef](#)]
29. Jeong, C.W.; Lee, S.; Byun, S.-S.; Lee, D.H.; Lee, S.E. No Increase in Risk of Microscopic Hematuria with Aspirin Use by Asymptomatic Healthy People. *JAMA Intern. Med.* **2013**, *173*, 1145. [[CrossRef](#)]
30. Wallis, C.J.D.; Juvet, T.; Lee, Y.; Matta, R.; Herschorn, S.; Kodama, R.; Kulkarni, G.S.; Satkunasivam, R.; Geerts, W.; McLeod, A.; et al. Association Between Use of Antithrombotic Medication and Hematuria-Related Complications. *JAMA* **2017**, *318*, 1260. [[CrossRef](#)]
31. Moudi, E.; Hosseini, S.-R.; Bijani, A. Higher rate of microscopic hematuria in elderly patients who take regular doses of aspirin: Result from AHAP Study. *Casp. J. Intern. Med.* **2016**, *7*, 278–282.
32. Avidor, Y.; Nadu, A.; Matzkin, H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. *Urology* **2000**, *55*, 22–24. [[CrossRef](#)]
33. Davis, R.; Jones, J.S.; Barocas, D.A.; Castle, E.P.; Lang, E.K.; Leveillee, R.J.; Messing, E.M.; Miller, S.D.; Peterson, A.C.; Turk, T.M.; et al. Diagnosis, Evaluation and Follow-Up of Asymptomatic Microhematuria in Adults: AUA Guideline. *J. Urol.* **2012**, *188*, 2473–2481. [[CrossRef](#)]
34. Wu, H.; Wahane, A.; Alhamadani, F.; Zhang, K.; Parikh, R.; Lee, S.; McCabe, E.M.; Rasmussen, T.P.; Bahal, R.; Zhong, X.-B.; et al. Nephrotoxicity of marketed antisense oligonucleotide drugs. *Curr. Opin. Toxicol.* **2022**, *32*, 100373. [[CrossRef](#)]
35. Law, S.; Arnold, J.; Rauf, M.U.; Heptinstall, L.; Gilbertson, J.; Rowczenio, D.; Baharani, J.; Langman, G.; Fontana, M.; Gillmore, J.D. Focal Segmental Glomerulosclerosis Complicating Therapy with Inotersen, an Antisense Oligonucleotide Inhibitor: A Case Report. *Am. J. Kidney Dis.* **2023**, *81*, 606–610. [[CrossRef](#)]
36. Electronic Medicines Compendium. Available online: <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.2712.pdf> (accessed on 27 April 2024).
37. Habib, G.S.; Saliba, W.; Nashashibi, M.; Armali, Z. Penicillamine and nephrotic syndrome. *Eur. J. Intern. Med.* **2006**, *17*, 343–348. [[CrossRef](#)]
38. Hall, C.L.; Jawad, S.; Harrison, P.R.; MacKenzie, J.C.; A Bacon, P.; Klouda, P.T.; MacIver, A.G. Natural Course of Penicillamine Nephropathy: A Long Term Study of 33 Patients. *Br. Med. J.* **1988**, *296*, 1083–1086. [[CrossRef](#)]
39. Borrego García, E.; Hernández García, E.; Caba Molina, M.; Navas-Parejo Casado, A.M. Massive proteinuria for minimal change nephropathy secondary to treatment with D-penicillamine in a patient with Wilson’s disease. Case report. *Gastroenterol. Y Hepatol.* **2020**, *43*, 92–93. [[CrossRef](#)]
40. Theodoni, G.; Printza, N.; Karyda, S.; Pantzaki, A.; Papachristou, F. D-penicillamine induced membranous glomerulonephritis in a child with Wilson’s disease. *Hippokratia* **2012**, *16*, 94.

41. Person, F.; Rinschen, M.M.; Brix, S.R.; Wulf, S.; Noriega, M.d.L.M.; Fehrle, W.; Schmitz, J.; Schwarz, A.; Ivanyi, P.; Steinmetz, O.M.; et al. Bevacizumab-associated glomerular microangiopathy. *Mod. Pathol.* **2019**, *32*, 684–700. [CrossRef]
42. Kiyomi, A.; Koizumi, F.; Imai, S.; Yamana, H.; Horiguchi, H.; Fushimi, K.; Sugiura, M. Bevacizumab-induced proteinuria and its association with antihypertensive drugs: A retrospective cohort study using a Japanese administrative database. *PLoS ONE* **2023**, *18*, e0289950. [CrossRef]
43. George, B.A.; Zhou, X.J.; Toto, R. Nephrotic Syndrome After Bevacizumab: Case Report and Literature Review. *Am. J. Kidney Dis.* **2007**, *49*, e23–e29. [CrossRef]
44. Onteddu, N.K.; Vemula, S.S.M.; Areddy, V.R.; Onteddu, J.; Mabbu, T. Bevacizumab-Induced Nephropathy Presenting as Crescentic Glomerulopathy. *Cureus* **2023**, *15*, e48787. [CrossRef]
45. Endo, Y.; Negishi, K.; Hirayama, K.; Suzuki, H.; Shimizu, A. Bevacizumab-induced immunoglobulin A vasculitis with nephritis. *Medicine* **2019**, *98*, e17870. [CrossRef]
46. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report—Lenvatinib. Available online: <https://www.ema.europa.eu/contact> (accessed on 28 November 2023).
47. Shibutani, Y.; Suzuki, S.; Sagara, A.; Enokida, T.; Okano, S.; Fujisawa, T.; Sato, F.; Yumoto, T.; Sano, M.; Kawasaki, T.; et al. Impact of lenvatinib-induced proteinuria and renal dysfunction in patients with thyroid cancer. *Front. Oncol.* **2023**, *13*, 1154771. [CrossRef]
48. Izzedine, H.; Massard, C.; Spano, J.P.; Goldwasser, F.; Khayat, D.; Soria, J.C. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur. J. Cancer* **2010**, *46*, 439–448. [CrossRef]
49. Choi, Y.H.; Han, C.Y.; Kim, K.S.; Kim, S.G. Future Directions of Pharmacovigilance Studies Using Electronic Medical Recording and Human Genetic Databases. *Toxicol. Res.* **2019**, *35*, 319–330. [CrossRef]
50. Swen, J.J.; van der Wouden, C.H.; Manson, L.E.; Abdullah-Koolmees, H.; Blagec, K.; Blagus, T.; Böhringer, S.; Cambon-Thomsen, A.; Cecchin, E.; Cheung, K.-C.; et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: An open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet* **2023**, *401*, 347–356. [CrossRef]
51. Yang, S.; Kar, S. Application of artificial intelligence and machine learning in early detection of adverse drug reactions (ADRs) and drug-induced toxicity. *Artif. Intell. Chem.* **2023**, *1*, 100011. [CrossRef]
52. Syrowatka, A.; Song, W.; Amato, M.G.; Foer, D.; Edrees, H.; Co, Z.; Kuznetsova, M.; Dulgarian, S.; Seger, D.L.; Simona, A.; et al. Key use cases for artificial intelligence to reduce the frequency of adverse drug events: A scoping review. *Lancet Digit. Health* **2022**, *4*, e137–e148. [CrossRef]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



7.11. Drug-Associated Nephrotic Syndrome: A Global Pharmacovigilance Perspective

Alexandre Baptista, Ana M. Macedo, Ana Marreiros, André Coelho
Portuguese Kidney Journal, 2024. <https://doi.org/10.71749/pkj.42>

Publicado: 16/09/2024

Drug-Associated Nephrotic Syndrome: A Global Pharmacovigilance Perspective

Alexandre Baptista^{1,2*}, Ana M. Macedo^{1,2}, Ana Marreiros^{1,2}, André Coelho³

1. Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Algarve (UAlg), Faro, Portugal

2. Algarve Biomedical Centre (ABC), Faro, Portugal

3. Health & Technology Research Center- Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa (H&TRC, ESTeSL-IPL), Lisbon, Portugal

<https://doi.org/>

Abstract

Introduction: Nephrotic syndrome is a rare clinical manifestation, with an estimated incidence of 3 cases per 100 000 population per year, which can be triggered by medications contributing to the development of its histopathological forms. The literature references various drugs such as antibiotics, allopurinol, pamidronate, sirolimus, among others. Pharmacovigilance studies enable the evaluation of the safety of these medications in large populations, identifying drugs most strongly associated with the phenotype under investigation.

Methods: This study involved the detection of notifications related to the development of nephrotic syndrome in VigiBase, and assessed the available data based on frequency, disproportionality, and their nephrotoxic role.

Results: During the selected period and among 37 145 123 available notifications, 7211 notifications related to drug-associated nephrotic syndrome were filtered using the appropriate MedDRA term. These predominantly affected male consumers aged 45-64 years, with the majority of notifications originating from the USA. Medications classified under ATC class L- antineoplastic and immunomodulating agents, were most frequently involved, and with penicillamine showing the highest association with this phenotype (ROR 231.28), followed by inotersen (ROR 24.49) and sunitinib (ROR 20.31), among others. These notifications had a mortality of 4.2%, with proton pump inhibitors being frequently implicated.

Conclusion: This study assessed VigiBase for the primary medications involved in the development of nephrotic syndrome, both in terms of frequency and associative strength. Clinician involvement is crucial in increasing notifications of adverse drug reactions. Understanding the main agents involved in various renal phenotypes helps improve prescription practices and ensures greater patient safety.

Keywords: Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Nephrotic Syndrome/chemically induced; Pharmacovigilance

INTRODUCTION

The nephrotic syndrome is a clinical syndrome defined by significant proteinuria, responsible for hypoalbuminemia with consequent dyslipidemia, edema, and other complications.¹ Its incidence is estimated to be around 3 cases per 100 000/person-year, making it a rare but significant condition.²

Medications, a known cause of renal disease, account for approximately 20% of community and hospital-acquired acute kidney injury episodes,^{3,4} with these figures potentially being much higher among the elderly or in intensive care units.⁵

Medications can cause damage in any renal compartment, from the glomerulus to the tubulointerstitium, resulting in

various renal manifestations such as acute kidney injury, proteinuria, or nephrolithiasis.⁶⁻⁸

Although medications are a known cause of renal disease, drug-induced tubulointerstitial disease is the most frequently reported condition, with glomerular involvement being less described. However, recent studies have deepened our understanding of the pathogenesis of drug-induced glomerular disease, mainly affecting podocytes, endothelial cells, and mesangial cells, considering four main mechanisms of glomerular toxicity: i) cytotoxic injury or alteration of ionic charges of the filtration barrier, ii) immune-mediated injury, iii) toxicity related to xenobiotic accumulation, and iv) glomerulosclerosis.⁹

Received: 20/06/2024 **Accepted:** 24/08/2024 **Published Online:** 16/09/2024 **Published:** -

* **Corresponding Author:** Alexandre Baptista | ambaptista@ualg.pt | Faculty of Medicine and Biomedical Sciences, University of Algarve Campus de Gambelas, Campus de, 8005-139 Faro, Portugal

© Author(s) (or their employer(s)) and PKJ 2024. Re-use permitted under CC BY 4.0. (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

The consequences of these lesions are diverse, ranging from minimal change disease,^{10,11} to focal segmental glomerulosclerosis¹¹ resulting in the development of nephrotic syndrome, with or without association with other renal manifestations such as uremia manifested by acute kidney injury.

Several medications described sporadically in the literature have been associated with the development of some of these lesions, including gemcitabine, interferon, antibiotics, allopurinol, pamidronate, sirolimus, hydralazine, penicillamine, among others.¹²

Pharmacovigilance is essential for medication safety, allowing early identification of adverse reactions through continuous patient safety monitoring,¹³ with pharmaco-epidemiology being responsible for assessing the risks associated with medication use, as well as monitoring its effectiveness.¹⁴ Thus, the evaluation of pharmacovigilance databases aimed at studying the consequences associated with medication use becomes a crucial endeavor, assessing notifications of adverse drug reactions identified in clinical practice. These studies enable the recognition of the affected consumer typology (age, sex), the geographic area of the reaction (country), the main drug classes involved, the most reported active ingredients, the degree of association between a specific drug and the studied phenotype, besides knowing the outcome of the reported adverse reaction.¹⁵ All data is aggregated within each notification obtained, reported by the notifier at the time of reporting to each country's pharmacovigilance system. However, the conclusions drawn from pharmacovigilance studies, including associations or their strength, require validation through clinical studies.

The authors' main objective was to evaluate the WHO's VigiBase, one of the largest databases for collecting spontaneous adverse reaction reports, fully anonymized, to assess the medications most frequently reported in association with the development of nephrotic syndrome. It is noteworthy that Portugal has been contributing data to VigiBase since 1993. To the authors' knowledge, this is one of the first studies to evaluate this database to achieve this objective.

MATERIAL AND METHODS

Our study was conducted after approval from VigiBase to collect data and after approval from the ethics committee for their processing. We gathered data from VigiBase, an extensive database that aggregates spontaneous ADR reports from multiple countries worldwide, ensuring complete data anonymity. The data covers the period from 1968 to 2022. To ensure accuracy, we implemented rigorous procedures to eliminate duplicate notifications and assigned a unique identification number to each report for precise referencing. To achieve this, all notifications with repeated identification numbers were excluded, ensuring

the absence of duplicate notifications. This dataset includes up-to-date information and offers comprehensive details for each notification, including anonymized patient information, notifier details, reaction severity, implicated drug, and a detailed description of the reported ADR.

The notifications were gathered following the selection of appropriate Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) term at the Preferred Terms level.¹⁶ Each drug was identified by its active ingredient, adhering to WHODrug nomenclature standards. Additionally, drugs were categorized into pharmacological groups based on the WHO's Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system. This approach facilitated a systematic analysis of the data based on specific pharmacological classifications.

In our study, disproportionality analysis utilized both the Information Component (IC) and the Reporting Odds Ratio (ROR). The IC compares the observed frequency of a specific adverse reaction associated with a medication against the expected frequency in the general population. A positive IC suggests that the adverse reaction is reported more often than expected, implying a potential association. By adjusting for expected frequencies, the IC minimizes random variations and reduces false positives, highlighting statistically significant associations.

The IC method filters out spurious data, excluding chance associations and thereby reducing false positives. The $IC_{0.025}$, representing the lower limit of the 95% confidence interval (with a positive value required by the Uppsala Monitoring Centre to statistically confirm the detection of a signal¹⁷), indicates the level of certainty that an observed medication-adverse reaction association is not random. This index compares the expected and observed values for a drug-adverse reaction pair, helping, with its positive value, to reduce the identification of false positives for new signals, in case the adverse reaction has a low expected frequency in the database, which would result in a high ROR.

For the main drugs identified either by frequency or their association with this phenotype, provided they had an $IC_{0.025} > 0$, the authors conducted a second assessment using both the ROR and evaluation through a bibliographic score developed by investigational team. The ROR is an index used in case-non-case studies that evaluates the strength of disproportionality, with an ROR value of 1 indicating no signal, meaning in this context that the ADR is reported equally with the drug under evaluation and any other drug.¹⁸ For a signal to be present, an ROR > 1 is required for a specific drug-reaction pair.

For the development of this bibliographic score, each medication was evaluated using five distinct bibliographic sources — two databases,^{19,20} one website,²¹ and two reference books.^{22,23} These sources were chosen for their bibliographic relevance and extensive literature on adverse drug reactions. This score was not validated and was used exclusively as a surrogate for the evidence of references regarding the

nephrotoxicity of each medication. Quantitative classification of drugs was based on the frequency of mentions across these sources to determine their nephrotoxic potential. A bibliographic score (BS) was systematically assigned to each drug, ranging from 0 (non-nephrotoxic) to 5 (nephrotoxic). Drugs were categorized as non-nephrotoxic with a BS of 0, potentially nephrotoxic with a BS of 1 to 2, and fully recognized as nephrotoxic with a BS of 3 or higher.

From the data collected between 1968 and 2023, WHO accumulated a total of 37 145 123 notifications, of which 7211 notifications were identified expressing an alleged nephrotic syndrome associated with medication use. These notifications implicated a total of 1943 medications or medication combinations during the evaluated period and have been increasing since the first 2 cases reported in 1968 at an average annual rate of 12.96%. A significant portion of the notifications originated from the United States (38.1%) and Japan (13.0%), with physicians being the primary reporting agents (49.8%) (see Table 1).

RESULTS

Table 1. Main Countries and Qualification of Reporting Agents

Countries	Number of notifications	Percentage	Reporter qualification	Number of notifications	Percentage
USA	2796	38.2	Physician	3626	49.5
Japan	939	12.8	Other Health Professional	871	11.9
France	533	7.3	Consumer/Non Health Professional	726	9.9
Germany	512	7.0	Pharmacist	360	4.9
UK	497	6.8	Lawyer	61	0.8
			Unknown	1567	33

UK – United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland; USA – United States of America

Most affected consumers were male (50.4%), with the most reported age range being between 45 and 64 years, with 1760 notifications (24.4%), and the average age was 48.79 ± 23.39 years. From the perspective of the clinical manifestation presented by consumers, expressed by the main MedDRA terms, the main terms co-reported with

nephrotic syndrome were acute kidney injury, which was the most frequent with 616 (8.4%) notifications, followed by peripheral edema with 479 (6.5%), and worsening of hypertension with 388(5.3%) notifications (see Table 2).

Table 2. Main MedDRA Terms Co-Reported in Association with Nephrotic Syndrome (top-10)

Co-Reported MedDRA Terms	Number of notifications	Percentage
Acute kidney injury	616	8.4
Edema peripheral	479	6.5
Hypertension	388	5.3
Edema	385	5.3
Renal failure	356	4.9
Renal impairment	286	3.9
Glomerulonephritis	258	3.5
Chronic kidney disease	252	3.4
Albuminuria	243	3.3
Weight increased	243	3.3

MedDRA – Medical Dictionary for Regulatory Activities

The medications classified as ‘Antineoplastic and Immunomodulating Agents’ (ATC L) were the most represented in the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification

system, with 2433 notifications involved (33.2%), followed by ‘Antiinfectives for systemic use’ (ATC J) with 2096 (28.6%) notifications (see Table 3).

Table 3. Main ATC Classes Involved in Drug-Associated Nephrotic Syndrome

ATC Class	Number of Notifications	Percentage of Notifications
ATC: L Antineoplastic and immunomodulating Agents	2433	33.2
ATC: J Antiinfectives for systemic use	2095	28.6
ATC: S Sensory organs	1412	19.3
ATC: M Musculo-skeletal system	1322	18.1
ATC: A Alimentary tract and metabolism	1181	16.1
ATC: D Dermatologicals	1038	14.2
ATC: C Cardiovascular system	832	11.4
ATC: R Respiratory system	661	9.0
ATC: N Nervous system	561	7.7
ATC: G Genito-urinary system and sex hormones	547	7.5
ATC: H Systemic hormonal preparations, excl. sex hormones and insulins	376	5.1
ATC: V Various	278	3.8
ATC: B Blood and blood forming organs	262	3.6
ATC: P Antiparasitic products, insecticides and repellents	65	0.9

ATC- Anatomical Therapeutics Class

Among the most reported active ingredients, the COVID-19 vaccine was the most reported as a suspected medication, involving 954 notifications (13%), followed by bevacizumab with 307 (4.2%) and penicillamine with 167 (2.3%) notifications (see Table 4).

Table 4. Active Ingredients Most Frequently Reported in Association with Drug-Associated Nephrotic Syndrome (top-10)

Active Ingredient	Number of Notifications	Percentage of Notifications
COVID-19 vaccine	954	13.0
Bevacizumab	307	4.2
Penicillamine	167	2.3
Sunitinib	161	2.2
Diclofenac	154	2.1
Ibuprofen	150	2.0
Ciclosporin	150	2.0
Mycophenolic acid	144	2.0
Tacrolimus	142	1.9
Lansoprazole	134	1.8
Omeprazole	130	1.8

Among the medications with a significant disproportionality analysis, there are 37 medications with $IC_{0.25} > 0$ (see Table 5). Among these, we highlight penicillamine with a strong association with the phenotype with an $IC_{0.25}$ of 6.8, followed by sunitinib with an $IC_{0.25}$ of 4.0 and bevacizumab with 3.9. Sirolimus, ciclosporin, and mycophenolic acid,

widely used medications in Nephrology, follow with an $IC_{0.25}$ of 3.4, 3.2, and 3.0, respectively.

Table 5. Medications with a disproportionality index $IC_{0.25} > 0$ (top-10)

Active Ingredient	$IC_{0.25}$
Penicillamine	6.8
Sunitinib	4.0
Bevacizumab	3.9
Sirolimus	3.4
Ciclosporin	3.2
Mycophenolic acid	3.0
Pazopanib	2.9
Lithium	2.8
Dasatinib	2.0
Inotersen	2.0
Omeprazole	2.0

Penicillamine was the medication with the highest disproportionality index, with an ROR of 231.28 and an $IC_{0.25}$ of 6.8, making it the active ingredient most strongly associated with the development of nephrotic syndrome.

Among immunosuppressive medications, by far the most relevant (in number) among those that showed the greatest disproportionality, we highlight sunitinib as the one with the strongest association with nephrotic syndrome (ROR 20.31; $IC_{0.25}$ 4.0), bevacizumab (ROR 18.1; $IC_{0.25}$ 3.9), sirolimus (ROR 16.25, $IC_{0.25}$ 3.4), ciclosporin (ROR 11.36; $IC_{0.25}$ 3.2), and pazopanib (ROR 10.52; $IC_{0.25}$ 2.9). Next were the medications used in the treatment of nervous system

diseases, with Inotersen showing the highest association (ROR 24.49; $IC_{0.25}$ 2.0), followed by lithium (ROR 9.58; $IC_{0.25}$ 2.8) and riluzole (ROR 9.37; $IC_{0.25}$ 0.5).

Finally, medications used in musculoskeletal diseases also showed several examples of significant association with the development of nephrotic syndrome, as occurred with penicillamine showing the strongest ROR of all notified medications associated with the development of nephrotic syndrome (ROR 231.28, $IC_{0.25}$ 6.8), diclofenac (ROR 4.41, $IC_{0.25}$ 1.8), celecoxib (ROR 3.58, $IC_{0.25}$ 1.4), or naproxen (ROR 3.18, $IC_{0.25}$ 1.3) (see Table 6).

Table 6. Disproportionality Analysis for Nephrotic Syndrome According to the Bibliographic Score

Active Ingredient	ATC Class	Number of Notifications	$IC_{0.25}$	ROR	BS
Sirolimus	L	44	3.4	16.25	4
Bevacizumab	L	303	3.9	18.10	3
Naproxen	M	79	1.3	3.18	3
Celecoxib	M	62	1.4	3.18	3
Penicillamine	M	167	6.8	231.28	3
Sutinib	L	161	4.0	20.31	2
Pazopanib	L	59	2.9	10.52	2
Diclofenac	M	62	1.8	3.58	2
Inotersen	N	7	2.0	24.49	2
Ciclosporin	L	150	3.2	11.36	1
Lithium	N	64	2.8	9.58	1
Lansoprazol	A	134	-	10.15	0
Riluzole	N	4	0.5	9.37	0
COVID-19 vaccine	J	916	-0.3	1.03	0
Mycophenolic acid	L	144	3.0	9.85	0
Omeprazol	A	130	2.0	4.76	0

ATC – Anatomical Therapeutics Classification; BS – Bibliographic Score; $IC_{0.25}$ – Bottom end of the 95% confidence interval of the information component (IC); ROR – Reporting Odds Ratio

In our assessment, it was possible to determine that among the main drugs evaluated, 5 of them had no bibliographic references regarding their nephrotoxic role (according to our BS), whereas 6 of the drugs could be considered potentially nephrotoxic based on a BS of 1-2. According to this BS, only 5 of these evaluated drugs have a well-established nephrotoxic role, meeting the criteria of $BS \geq 3$. It is worth noting that 4958 (67.7%) of the reported notifications were considered severe, mainly due to the need

for hospitalization (37.7%). In the end, 311 (4.2%) notifications were fatal, with immunosuppressive medications being involved in more than half of the notifications with fatal outcomes (50.2%). However, omeprazole with 19 (6.1%) notifications (ROR 4.76; $IC_{0.25}$ 2.0) and lansoprazole also with 19 (6.1%) notifications (ROR 10.15; $IC_{0.25}$ not determined) were the active ingredients most reported in these notifications with the worst prognosis (see Table 7).

Table 7. Active Ingredients Most Frequently Reported in Association with Fatal Drug-Associated Nephrotic Syndrome (top-10)

Reported active ingredients (WHODrug)	Number of Notifications	Percentage of Notifications
Omeprazole	19	6.1
Lansoprazole	19	6.1
Bevacizumab	19	6.1
Pantoprazole	17	5.5
COVID-19 vaccine	17	5.5
Esomeprazole	14	4.5
Ciclosporin	12	3.9
Sunitinib	11	3.9
Adalimumab	11	3.5
Axitinib	9	2.9

DISCUSSION

Our study identified and classified the medications most frequently associated with the development of nephrotic syndrome in the world's largest database for collecting reports of adverse drug reactions, over a period of 55 years. These data highlight how rare, underreported, or underdiagnosed this entity is, as the notifications obtained represent only 0.019% of all notifications reported during this period. It is worth noting the low mortality of these notifications, with only 4.2% of them having a fatal outcome. These data were comparable to those found in the general population described in VigiBase, with a mortality rate of 4.1%. Additionally, this study is among the first to evaluate VigiBase to determine the main medications reported in the assessment of nephrotic syndrome. For this evaluation, we used $IC_{0.25}$ for disproportionality analysis, corroborated by calculating the ROR among the main identified medications to strengthen the association with the studied phenotype. This study, resulting from the analysis of the WHO pharmacovigilance database, suggests the association of several medications with the development of nephrotic syndrome, proposing potential new nephrotoxins.

Of the most relevant medications evaluated, approximately 31% could be considered potential "new nephrotoxins" based on their bibliographic score of 0. Among these are 2 proton pump inhibitors- lansoprazole and omeprazole,

which respectively showed an ROR of 10.15 and 4.76, demonstrating some associative strength with nephrotic syndrome, more prominently with lansoprazole. In fact, in a deeper literature review, although there are references suggesting that proton pump inhibitors (PPIs) may be associated with the development of proteinuria,²⁴ possibly due to their tubulointerstitial involvement,²⁵ the authors could not find other previous support describing cases where PPIs may be associated with the development of nephrotic syndrome. Additionally, both omeprazole and lansoprazole were the top 2 medications reported in notifications associated with fatal outcomes.

Riluzole, another identified and classified medication with a BS of 0, despite presenting an $IC_{0.25}$ of only 0.5- suggesting a very tenuous connection with the phenotype in question, showed an ROR of 9.37, which suggests a more significant association. Indeed, the absence of new bibliographic references describing the association between riluzole and nephrotic syndrome suggests that it should also be considered a potential new nephrotoxin, confirmation of which requires targeted studies.

From the perspective of the COVID-19 vaccine, another medication considered by us as a potential new nephrotoxin based on a BS of 0, upon further evaluation beyond the BS, it was possible to find literature associating this vaccine with the development of nephrotic syndrome.²⁶ The pathogenesis seems to result from the activation of

angiotensin-converting enzyme 2 receptors after administration of the vaccine, resulting in podocyte effacement.²⁷ Finally, among the medications that in our bibliographic score did not reveal evidence of nephrotoxicity for nephrotic syndrome, mycophenolic acid stands out, which showed an association with this entity with an $IC_{0.25}$ of 3.0 and an ROR of 9.85. This association, which the authors could not find in a more in-depth literature search, is all the more equivocal given the known role of this medication in the treatment of this entity, where it is known to have a protective role on podocytes.²⁸ Therefore, since it cannot be excluded that this association actually reflects an observer bias,²⁹ the development of targeted studies is required to confirm this medication-phenotype linkage hypothesis.

Other medications with low literary evidence of their association with nephrotic syndrome were those that returned a BS of 1. Among these, cyclosporine stands out, which already has a known nephrotoxic history but associated with tubulointerstitial lesions.³⁰ From the perspective of nephrotic syndrome development, cyclosporine demonstrated a significant association with it both, through an $IC_{0.25}$ of 3.22, but mainly through an ROR of 11.36. The development of cyclosporine nephropathy, mainly after 36 months of continuous CSA usage, is a possibility, mainly through the development of arteriopathy that can occur with or without striped tubulointerstitial lesions.³¹ Lastly, lithium, a widely used drug in the treatment of bipolar disorders,³² demonstrated an association with nephrotic syndrome by presenting an $IC_{0.25}$ of 2.8 and an ROR of 9.58. Although moderate in disproportionality indices, this association is scientifically supported. It complements the already known phenotypes of nephrotoxicity such as nephrogenic diabetes insipidus, renal tubular acidosis, and chronic tubulointerstitial nephropathy.³³ Lithium-induced nephrotic syndrome is a rare condition that can occur even with normal therapeutic lithium serum levels.³⁴ Among the most frequently reported drug classes in our study, the class of antineoplastics and immunomodulators - ATC L, was the most notified and involved in the notifications found, being the class that showed the strongest association with nephrotic syndrome. Among these medications, sunitinib stands out with an $IC_{0.25}$ of 4.0 and an ROR of 20.31, an antineoplastic agent used for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST). Interestingly, the summary of product characteristics (SPC) does not mention nephrotic syndrome as a potential adverse event or complication. However, this phenotype is described as a rare but serious complication of this medication.³⁵ Data from the French registry revealed that patients treated with sunitinib and with nephrotic proteinuria demonstrated segmental and focal glomerulosclerosis, thrombotic microangiopathy, and acute tubular necrosis as associated histological findings.³⁶

Also, bevacizumab showed high associations with this phenotype, notably with its ROR of 19.10. This medication, also indicated for the metastatic treatment of colon cancer, already contains a reference to the development of proteinuria in its summary of product characteristics (SPC). Acting on the VEGF signaling pathway, this medication is associated with the development of nephrotic syndrome in 0.6%-19.7% of patients.^{37,38} Renal biopsies of patients with proteinuria demonstrated the development of thrombotic microangiopathy and membranoproliferative glomerulonephritis in probable relation to the damage that occurs after VEGF inhibition.³⁹ Finally, among the medications showing the highest disproportionality associated with nephrotic syndrome, we consider penicillamine, which exhibits a significantly elevated $IC_{0.25}$ of 6.8 and an exceptionally high ROR of 231.28, demonstrating the very strong linkage of this medication with this phenotype. Indeed, the association of this medication-phenotype pair has been known for many years,⁴⁰ with 60%-70% of patients developing proteinuria with penicillamine reaching nephrotic syndrome levels,⁴¹ in the context of membranous glomerulonephritis development.⁴²

From a mortality perspective, although they appear at the lower end of the top-10 list of most frequently reported medications, proton pump inhibitors (PPIs) were the most reported in notifications that involved fatal outcomes. While the study was not designed to provide reasons for this finding, the authors may speculate that it could be due to the stronger association these medications have with the development of acute kidney injury (AKI), as PPIs are known to be associated with AKI, particularly tubulointerstitial nephritis.⁴³ However, specific studies need to be conducted to establish the actual reason for the more frequent association of PPIs with mortality described in nephrotic syndrome notifications.

Few studies have addressed this topic in a manner that allows for a comparative analysis between our results and those of other studies. One of the studies found reported 4 cases of drug-induced podocitopathies, involving tamoxifen, penicillamine, and pembrolizumab-axitinib.⁴⁴ Indeed, in the data collected by us, penicillamine was the most reported medication, involved in 169 notifications with the high degree of association as reported above. Tamoxifen was reported in only 10 cases, with an $IC_{0.25}$ of -0.1. As for the other 2 medications described in this study, pembrolizumab (without association with axitinib) was reported in 29 cases, and axitinib (alone) in 30 cases, for which it was not possible to obtain the $IC_{0.25}$ value.

The field of glomerular disorders and podocitopathies has been evolving in recent years, particularly in oncology and the renal manifestations associated with its use. As highlighted by Garnier *et al*, the introduction of new anti-cancer medications in recent years has on one hand, somewhat sidelined medications historically associated

with these types of disorders, and brought to the forefront medications such as tyrosine kinase inhibitors or immune checkpoint inhibitors.⁴⁵

This study presents several strengths. By analyzing a database that collects worldwide data, it reinforces the validity of the obtained data, as they reflect realities distributed worldwide, attenuating biases associated with data reports confined to a single region. Moreover, by collecting data based on the MedDRA and WHO drug dictionaries, it ensures standardization of nomenclatures and data processing methods, minimizing biases introduced by researchers. The preferential application of $IC_{0.25}$ ensured the homogeneity of results, as this disproportionality score is integrated into VigiBase, eliminating calculation errors by the authors. Lastly, by covering more than 50 years of data from over 150 countries, it allows for the identification of a wide range of medications, reflecting global prescription practices.

However, this study also comes with limitations. Firstly, it relies on spontaneous notifications which inherently carry biases. These notifications can originate from trained healthcare professionals, as well as from consumers or non-medical individuals like family or friends, thus reducing the accuracy of the correct medication-phenotype pair. Underreporting biases are also a concern, potentially leading to an underestimation of the frequency of adverse drug reactions and falsely portraying medications as safer than they are. Selective reporting bias is another issue, where newer (Weber effect) or severe adverse reactions, or those linked to well-known medications, are more likely to be reported, creating a skewed perception of risk. Moreover, due to the frequent involvement of multiple medications in the reports collected, determining the true “suspected drug” can be challenging and may lead to misattribution. Lastly, recall and information biases can distort clinical information provided in reports, potentially attributing causality incorrectly to a different medication.⁴⁶ Additionally, relying on spontaneous notifications does not guarantee that the observed manifestation is indeed an adverse reaction. The reporting of these manifestations may be subject to reporting biases, with a bias towards reporting reactions that are either more severe or unexpected. Furthermore, with the majority of notifications reporting more than one medication, it is impossible to affirm that the suspected medication is indeed responsible for the reaction.

Finally, the use of a bibliographic score whose composition was decided solely by the authors based on their

relevance to the area in question, without validation, makes this score less credible, even though the authors confirmed the suggestion of the score using bibliographic sources such as PubMed,⁴⁷ Web of Science,⁴⁸ Google Scholar⁴⁹ and Embase.⁵⁰

Despite these limitations, this study reviewed the main medications associated with the development of nephrotic syndrome, as well as those that have a stronger association with this phenotype, attempting to uncover some medications that may be considered as new nephrotoxins.

CONCLUSION

Drug-associated nephrotic syndrome is rare (0.019% of all ADRs in VigiBase from 1968 to 2023), suggesting potential under reporting or under recognition of this condition. The most frequently implicated drug classes are antineoplastic/immunomodulating agents (33.2%) and systemic anti-infectives (28.6%). This study identifies several medications with high $IC_{0.25}$ and RORs, highlighting their significant association with nephrotic syndrome, and identifies others that may be potential new nephrotoxins.

This study emphasizes the necessity for ADR notifications from all clinicians, advocating for a more proactive role in reporting such incidents. Vigilance through pharmacovigilance, including tools like ROR and $IC_{0.25}$, helps in identifying nephrotoxins and understanding their patterns of nephrotoxicity. Such vigilance and reporting are crucial for enhancing medication safety and reducing renal iatrogenesis.

Learning points/Take home messages

- Drug-associated nephrotic syndrome is infrequently reported in VigiBase
- Medications from ATC class L (Antineoplastic and immunomodulating agents) and ATC class J (Antiinfectives for systemic use) are predominantly implicated in reported adverse reactions.
- Medications from ATC class M (Musculo-skeletal system) demonstrate the strongest association with nephrotic syndrome
- Proton pump inhibitors are the most frequently implicated class associated with fatal reports
- Clinicians need to take a more active role in reporting adverse drug reactions.

Data availability statement

The data will be available for consultation if deemed necessary.

Disclaimer

The data presented in this study were sourced from VigiBase. The interpretation and reporting of these findings are solely the responsibility of the author(s) and should not be construed as an official policy or interpretation of the Uppsala Monitoring Centre.

Acknowledgments

A very special thanks to the Uppsala Monitoring Centre for allowing access to VigiBase to complete this work.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Contributorship Statement

AB: Wrote the draft.

AM: Assisted in data elaboration.

AMM and AC: Revised the manuscript.

All authors approved the final version to be published.

REFERENCES

1. Tapia C, Bashir K. Nephrotic Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024
2. Kerlin BA, Ayoob R, Smoyer WE. Epidemiology and pathophysiology of nephrotic syndrome-associated thromboembolic disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:513-20. doi: 10.2215/CJN.10131011.
3. Liu C, Yan S, Wang Y, Wang J, Fu X, Song H, et al. Drug-Induced Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in China: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Kidney Dis.* 2021;7:143-55. doi: 10.1159/000510455.
4. Alkhunaizi AM, Al Shammery M. In-hospital acute kidney injury. *East Mediterr Health J.* 2020;26:967-70. doi: 10.26719/emhj.19.100.
5. Gowa MA, Yamin R, Murtaza H, Nawaz H, Jamal G, Lohano PD. Frequency of Drug Induced Acute Kidney Injury in Pediatric Intensive Care Unit. *Cureus.* 2021;13:e19689. doi: 10.7759/cureus.19689.
6. Matsubara T, Yokoi H, Yamada H, Yanagita M. Nephrotoxicity associated with anticancer agents: perspective on onconephrology from nephrologists. *Int J Clin Oncol.* 2023;28:625-36. doi: 10.1007/s10147-023-02307-z.
7. Petejova N, Martinek A, Zadrazil J, Teplan V. Acute toxic kidney injury. *Ren Fail.* 2019;41:576-94. doi: 10.1080/0886022X.2019.1628780.
8. Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer.* 2010;46:439-48. doi: 10.1016/j.ejca.2009.11.001.
9. Frazier KS, Obert LA. Drug-induced Glomerulonephritis: The Spectre of Biotherapeutic and Antisense Oligonucleotide Immune Activation in the Kidney. *Toxicol Pathol.* 2018;46:904-17. doi: 10.1177/0192623318789399.
10. Borrego García E, Hernández García E, Caba Molina M, Navas-Parejo Casado AM. Massive proteinuria for minimal change nephropathy secondary to treatment with D-penicillamine in a patient with Wilson's disease. *Case report. Gastroenterol Hepatol.* 2020;92-3.
11. Law S, Arnold J, Rauf MU, Heptinstall L, Gilbertson J, Rowczenio D, et al. Focal Segmental Glomerulosclerosis Complicating Therapy With Inotersen, an Antisense Oligonucleotide Inhibitor: A Case Report. *Am J Kidney Dis.* 2023;81:606-10. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.08.018.
12. Izzedine H, Ng JH. Keep in Mind the Spectrum of Drug-Induced Glomerular Diseases. *KidneyNews.* 2021;13:27-8
13. World Health Organization, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The Importance of Pharmacovigilance. Geneva: WHO;2002.
14. Faillie JL, Montastruc F, Montastruc JL, Pariente A. Pharmacoepidemiology and its input to pharmacovigilance. *Therapie.* 2016;71:211-6. doi: 10.1016/j.therap.2016.02.016.
15. Uppsala Monitoring Centre. VigiBase: WHO's global database signalling harm and pointing to safer use. Geneva: WHO; 2002.
16. MedDRA. MedDRA Hierarchy. [accessed Dec 2023] Available at: <https://www.meddra.org/>
17. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Inf J.* 2008;42:409-19.
18. Faillie JL. Case-non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapies.* 2019; 74:225-32.
19. European Medicines Agency. [accessed Dec 2023] Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/summary-product-characteristics>
20. UpToDate. UpToDate [accessed Dec 2023] Available at: <http://www.uptodate.com> (2024).
21. Drugs.com. Drugs.com [accessed Dec 2023] Available at: <http://www.drugs.com> (2024).
22. American Society of Health-System Pharmacists. Drug-Induced Diseases. Bethesda: ASHSP;2018.
23. Side Effects of Drugs Annual 38 - A Worldwide Yearly Survey of New Data in Adverse Drug Reactions. Amsterdam: Elsevier; 2016.
24. Akyol A. Is pantoprazole associated with proteinuria in intensive care patients? *J Anesth Crit Care.* 2020; 12.
25. Sanchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Facing the Challenge of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Nephron.* 2023;147:78-90. doi: 10.1159/000525561.
26. Kobayashi N, Fujisawa H, Kumagai J, Tanabe M. New-onset minimal change disease following the Moderna COVID-19 vaccine. *BMJ Case Rep.* 2023;16:e255144. doi: 10.1136/bcr-2023-255144.
27. Parikh C, Upadhyay H, Patel S, Sundararajan R, Shah D, Anand A, et al. Nephrotic syndrome following COVID-19 vaccination: a systematic review. *J Nephrol.* 2023;36:2431-40. doi: 10.1007/s40620-023-01710-z.
28. Abo Zed SE, Hackl A, Bohl K, Ebert L, Kieckhöfer E, Müller C, et al. Mycophenolic acid directly protects podocytes by preserving the actin cytoskeleton and increasing cell survival. *Sci Rep.* 2023;13:4281. doi: 10.1038/s41598-023-31326-z.
29. Matsuda S, Aoki K, Kawamata T, Kimotsuki T, Kobayashi T, Kuriki H, et al. Bias in spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan. *PLoS One.* 2015;10:e0126413. doi: 10.1371/journal.pone.0126413.
30. O'Connell S, Slattery C, Ryan MP, McMorrow T. Identification of novel indicators of cyclosporine A nephrotoxicity in a CD-1 mouse model. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;252:201-10. doi: 10.1016/j.taap.2011.02.015.
31. Fujinaga S, Kaneko K, Muto T, Ohtomo Y, Murakami H, Yamashiro Y. Independent risk factors for chronic cyclosporine induced nephropathy in children with nephrotic syndrome. *Arch Dis Child.* 2006;91:666-70. doi: 10.1136/adc.2005.080960.
32. Szałach ŁP, Lisowska KA, Cubala WJ, Barbuti M, Perugi G. The immunomodulatory effect of lithium as a mechanism of action in

- bipolar disorder. *Front Neurosci.* 2023;17:1213766. doi: 10.3389/fnins.2023.1213766.
33. Zhang P, Gandhi H, Kassis N. Lithium-induced nephropathy; One medication with multiple side effects: a case report. *BMC Nephrol.* 2022;23:309. doi: 10.1186/s12882-022-02934-0.
 34. Łukawska E, Frankiewicz D, Izak M, Woźniak A, Dworacki G, Niemir ZI. Lithium toxicity and the kidney with special focus on nephrotic syndrome associated with the acute kidney injury: A case-based systematic analysis. *J Appl Toxicol.* 2021;41:1896-909. doi: 10.1002/jat.4167.
 35. Takahashi D, Nagahama K, Tsuura Y, Tanaka H, Tamura T. Sunitinib-induced nephrotic syndrome and irreversible renal dysfunction. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16:310-5. doi: 10.1007/s10157-011-0543-9.
 36. Vigneau C, Lorcy N, Dolley-Hitze T, Jouan F, Arlot-Bonnemains Y, Laguerre B, et al. All anti-vascular endothelial growth factor drugs can induce 'pre-eclampsia-like syndrome': a RARE study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:325-32. doi: 10.1093/ndt/gft465.
 37. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2023;41:3663-9. doi: 10.1200/JCO.2022.02760.
 38. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008;26:5422-8. doi: 10.1200/JCO.2008.16.9847.
 39. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem.* 2003;278:12605-8. doi: 10.1074/jbc.C300012200.
 40. Habib GS, Saliba W, Nashashibi M, Armali Z. Penicillamine and nephrotic syndrome. *Eur J Intern Med.* 2006;17:343-8. doi: 10.1016/j.ejim.2006.03.001.
 41. Theodoni G, Printza N, Karyda S, Pantzaki A, Papachristou F. D-penicillamine induced membranous glomerulonephritis in a child with Wilson's disease. *Hippokratia.* 2012;16:94.
 42. Fernandes C, Duarte M, Ferreira P, Gonçalves C, Serrão AP, Baptista RB. Penicillamine-induced membranous nephropathy in an adolescent with Wilson's disease. *Port J Nephrol Hypert.* 2022;63:84-8. doi: 10.32932/pjnh.2022.06.182
 43. Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: a meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1291-9. doi: 10.2147/DDDT.S130568.
 44. Athanasopoulou D, Lionaki S, Skalioti C, Liapis G, Vlachoyiannopoulos P, Boletis I. Drug-Induced Podocytopathies: Report of Four Cases and Review of the Literature. *Life.* 2023;13:1264. doi: 10.3390/life13061264.
 45. Garnier AS, Laubacher H, Briet M. Drug-induced glomerular diseases. *Therapie.* 2024;79:271-81. doi: 10.1016/j.therap.2023.10.010.
 46. Faillie JL. Case-non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapie.* 2019;74:225-32. doi: 10.1016/j.therap.2019.01.006.
 47. National Institutes of Health. PubMed. [accessed Dec 2023] Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
 48. Clarivate Analytics. Web of Science. [accessed Dec 2023] Available at: <https://access.clarivate.com/login>
 49. Google. Google Scholar. [accessed Dec 2023] Available at: <https://scholar.google.com>
 50. Elsevier. Embase. [accessed Dec 2023] Available at: <https://www.embase.com>



CAPÍTULO 8. NEFROLITÍASE

8.1. Introdução

A litíase renal é a condição mais comum a afetar o sistema urinário, atingindo aproximadamente 8-12% da população mundial (273) (274), maioritariamente indivíduos entre os 20 e os 49 anos (273) – mais precisamente 45 anos para os homens e 41 anos para as mulheres (275), desconhecendo-se dados epidemiológicos sobre a expulsão litiásica associada ao uso de medicamentos. A falta de ingestão adequada de água é o principal fator de risco para o desenvolvimento de litíase renal, além de obesidade, diabetes, hipertensão e síndrome metabólico (275).

Alguns medicamentos têm sido associados ao desenvolvimento de nefrolitíase ou cristalúria. Entre estes podemos considerar os diuréticos de ansa, acetazolamida, topiramato, laxantes, triantereno, indinavir, entre outros (276), os quais têm capacidade de originar litíase de composição distinta, que pode ser identificada por espectroscopia por infravermelhos (277). Também os inibidores da enzima conversão da angiotensina ou os antagonistas dos recetores da angiotensina têm sido apontados como promotores de alterações fisiológicas (ex. hipercalciúria) que favorecem a ocorrência de litíase renal, à semelhança do que ocorre com outros medicamentos (278).

No entanto, o desenvolvimento de litíase renal associada ao uso de medicamentos tem sido considerado um evento raro, representando aproximadamente 1-2% de todos os cálculos renais (82). Esta pode-se desenvolver por duas vias. A primeira, que traduz a fraca solubilidade do medicamento e favorece o aparecimento de cristalúria – modelo que ocorre com medicamentos como o atazanavir ou outros inibidores da protease, ou com a sulfadiazina (279); a segunda, resulta das alterações urinárias condicionadas por esses medicamentos, nomeadamente com as alterações do pH e/ou pela alteração da excreção de cálcio, fosfato, oxalato, citrato, ácido úrico ou outras purinas – sendo os principais exemplos deste mecanismo os suplementos alimentares que contêm vitamina D/cálcio, ou o tratamento com inibidores da anidrase carbónica ou topiramato (280).

No entanto a literatura não responde a questões mais práticas, nomeadamente sobre os medicamentos mais frequentemente descritos, ou os que têm maior ligação ao desenvolvimento de nefrolitíase, tal como também não informa sobre prognóstico desta condição. Nesse sentido, os autores desenvolvem, em seguida, os resultados dos dados obtidos sobre o cluster da “Nefrolitíase” associada ao uso de medicamentos.

8.2. Resultados

No período compreendido foi possível obter um total de 35.008 notificações referentes ao desenvolvimento de nefrolitíase associada ao uso de medicamentos, o que perfaz 0,10% de todas as notificações reportadas na VigiBase durante o período pesquisado.

O número de notificações sobre esta reação adversa tem vindo a incrementar ao longo dos anos, alcançando um pico em 2019, ano em que foram reportadas 3.493 notificações, correspondendo a 10,0% do total de notificações já reportadas. Os EUA foram o principal país notificador destacando-se significativamente do segundo país mais notificador – Canadá, aos quais se seguiram o Reino Unido, Alemanha e França. Portugal situou-se no 26º lugar como país mais notificador, num total de 82 países que contribuíram para este cluster (Gráfico 40).

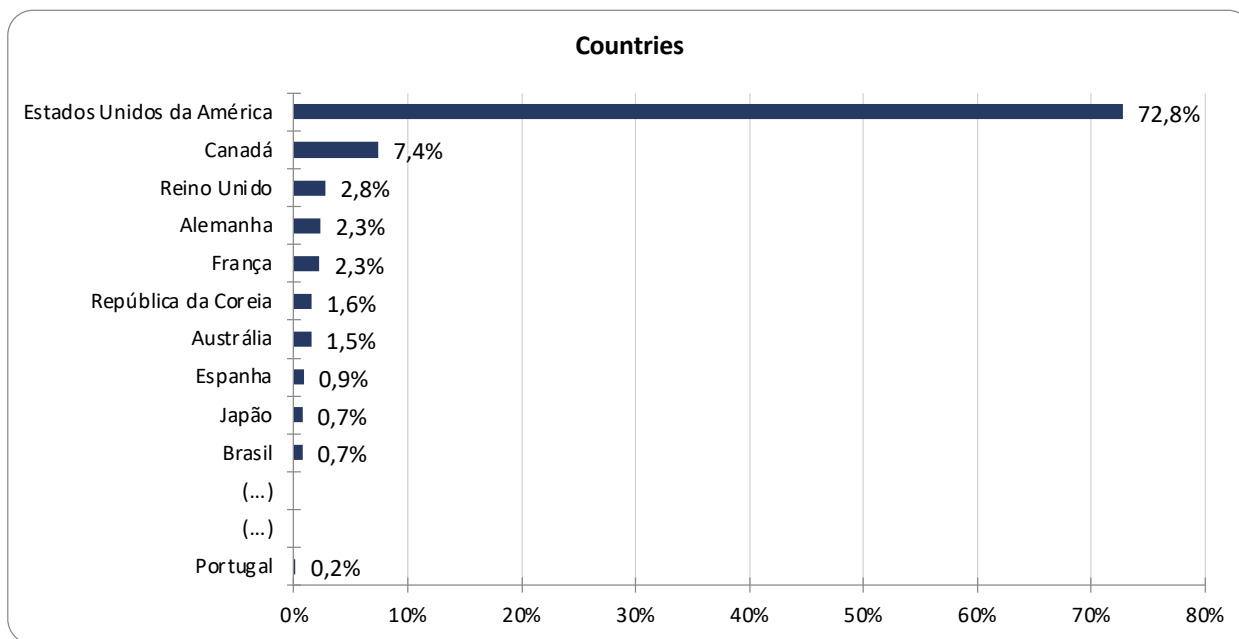


Gráfico 40 Principais países notificadores de RAM expressas no cluster “Nefrolitíase”

Estas notificações foram reportadas de forma dominante pelos consumidores, seguidos pelos médicos e por outros profissionais de saúde. A percentagem de notificadores cuja qualificação era desconhecida pautou-se por uma das menores neste trabalho (Gráfico 41).

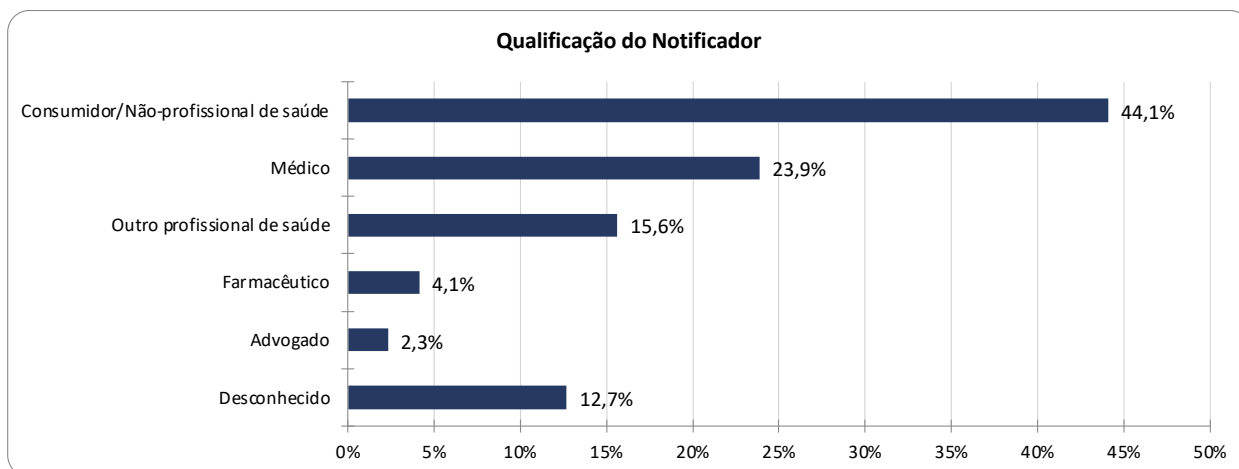


Gráfico 41 Qualificação dos agentes notificadores das RAM pertencentes ao cluster “Nefrolitíase”

As notificações da nefrolitíase associada ao uso de medicamentos reportaram principalmente consumidores do sexo feminino (51,8%), sendo 43,6% do sexo masculino. Em 4,6% das notificações não foi reportado o sexo do doente afetado.

O escalão etário mais atingido foi o compreendido entre os 45-64 anos quase com o dobro do reportado no segundo lugar – 18-44 anos, seguido pelo escalão dos 65-74 anos. De salientar a baixa percentagem dos consumidores com idades superiores a 75 anos, sugerindo a idade mais jovens destes consumidores, tal como demonstrado pela mais baixa idade média encontrada neste trabalho com $53,20 \pm 47,94$ anos (Gráfico 42).

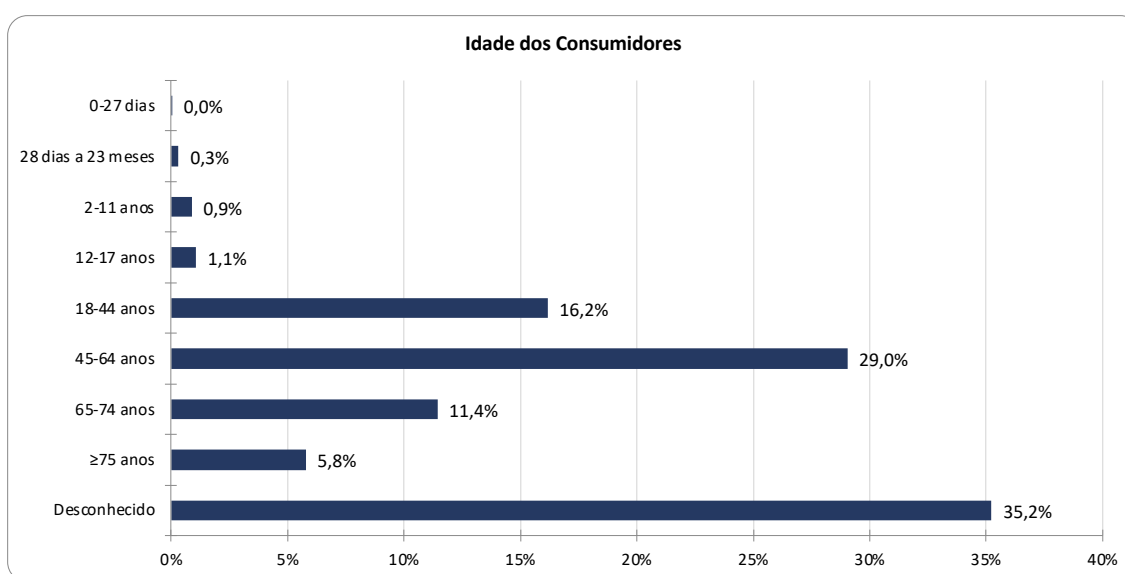


Gráfico 42 Distribuição das notificações por escalões etários dos consumidores com RAM descritas no cluster "Nefrolitíase".

Dos seis termos MedDRA usados para obter o cluster referente ao fenótipo "Nefrolitíase", salienta-se a hegemonia do termo MedDRA "Nefrolitíase", descrito em 94,2% das notificações. Quantos aos termos MedDRA co-reportados, salienta-se o termo "Infeção do trato urinário" e o termo "Dor" como os mais co-reportados, num total de 7.888 termos descritos neste cluster (Tabela XXXVIII).

Tabela XXXVIII Termos MedDRA reportados e co-reportados no fenótipo "Nefrolitíase"

Principais Termos MedDRA	Termos MedDRA Co-Reportados
Nefrolitíase	94,2% Infeção do trato urinário 8,3%
Ureterolitíase	4,2% Dor 7,9%
Cristalúria	1,6% Fadiga 6,4%
Presença de cristais na urina	1,1% Náusea 6,0%
Cristais de medicamentos presentes na urina	0,1% Dorsalgia 6,0%
Análise de cálculo urinário	0,0% Diarreia 4,8%

Entre as classes farmacológicas mais frequentemente reportadas no fenótipo “Nefrolitíase” associada ao uso de medicamentos, salientamos a classe ATC: L, reportada em mais do dobro das notificações que reportaram medicamentos da classe ATC: A ou ATC: J, respetivamente no segundo e terceiro lugar como classes mais reportadas (Tabela XXXIX).

Tabela XXXIX Classes medicamentosas - ATC (WHODrug) envolvidas nas notificações do fenótipo “Nefrolitíase” associadas ao uso de medicamentos

Classes Medicamentosas (WHODrug)	
ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	39,3%
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	14,8%
ATC: J Anti-infecciosos de Uso Sistémico	14,6%
ATC: N Sistema Nervoso	13,0%
ATC: C Sistema Cardiovascular	8,7%
ATC: M Sistema Músculo-Esquelético	7,5%
ATC: D Fármacos Usados em Dermatologia	7,0%
ATC: H Fármacos Hormonais Sistémicos, com Exclusão das Hormonas Sexuais e Insulinas	5,9%
ATC: G Sistema Genito-Urinário e Hormonas Sexuais	5,8%
ATC: S Órgãos dos Sentidos	5,8%
ATC: V Vários	4,9%
ATC: B Sangue e Órgãos Hematopoiéticos	4,8%
ATC: R Aparelho Respiratório	4,5%
ATC: P Anti-Parasitário, Insecticidas e Repelentes	0,4%

Do ponto de vista dos princípios ativos, destacam-se o Adalimumab como aquele que maior número de notificações reuniu, seguido do Infliximab e do Etanercept. Como medicamentos concomitantemente administrados, destacam-se o AAS, a Levotiroxina, o Paracetamol e a Metformina (Tabela XL), voltando-se a repetir alguns dos medicamentos já reportados em clusters anteriores.

Tabela XL Principais princípios ativos “Suspeitos” descritos nas notificações espontâneas do fenótipo “Nefrolitíase” associados ao uso de medicamentos

Principais Princípios Ativos “Suspeitos”			Principais Princípios Ativos “Concomitantes”		
Adalimumab	ATC: L	6,3%	Ácido acetilsalicílico	ATC: C	5,7%
Infliximab	ATC: L	3,7%	Levotiroxina	ATC: H	4,3%
Etanercept	ATC: L	3,7%	Paracetamol	ATC: N	3,8%
Vacina Covid-19	ATC: J	3,3%	Metformina	ATC: A	3,7%
Interferão beta-1a	ATC: L	2,8%	Prednisona	ATC: A	3,5%
Teriparatide	ATC: N	2,6%	Omeprazol	ATC: A	3,5%

Indinavir	ATC: J	2,3%	Atorvastatina	ATC: C	3,4%
Topiramato	ATC: N	2,1%	Metoprolol	ATC: C	3,3%
Oxibato de sódio	ATC: N	1,8%	Gabapentina	ATC: N	3,0%
Lansoprazol	ATC: A	1,7%	Lisinopril	ATC: C	2,7%

Quando separamos estes principais medicamentos por sexo, verificamos ligeiras diferenças nos principais medicamentos “suspeitos” reportados. Apesar do Adalimumab ter sido o mais reportado em ambos sexos, o sexo masculino apresenta maior prevalência do medicamento Infliximab, oposto ao sexo feminino que reportou o Etanercept (Tabela XLI).

Tabela XLI Distribuição dos principais princípios ativos “suspeitos”, por sexo, descritos nas notificações espontâneas do fenótipo “Nefrolitíase” associados ao uso de medicamentos

Sexo Feminino		Sexo Masculino	
Adalimumab	6,9%	Adalimumab	6,0%
Etanercept	4,4%	Infliximab	4,7%
Teriparatide	4,3%	Indinavir	4,1%
Interferon beta-1a	4,0%	Vacina Covid-19	3,3%
Vacina Covid-19	3,5%	Etanercept	2,9%

Conhecendo, agora, as principais classes ATC reportadas bem como os princípios ativos mais frequentemente envolvidos, vejamos como se apresenta a distribuição dos principais medicamentos por classes medicamentosas (

Tabela XLII). Novamente, volta-se a verificar uma repetição, tal como em clusters anteriores, dos princípios ativos da classe ATC: A, classe esta que terá a sua importância destacada mais à frente. Do ponto de vista da classe ATC: C e apesar de na literatura existir destaque dos diuréticos como princípios ativos envolvidos na formação de litíase renal, verifica-se praticamente a ausência destes medicamentos, abafados pelo relato de outros considerados como mais relevantes pelos notificadores.

Tabela XLII Principais princípios ativos reportados nas notificações do fenótipo “Nefrolitíase”, por classe ATC (WHODrug)

ATC: L		ATC: A		ATC: J		ATC: N		ATC: C	
Adalimumab	15,9%	Lansoprazol	11,7%	Indinavir sulfato	13,8%	Topiramato	16,1%	Atorvastatina cálcica	6,0%
Infliximab	9,4%	Omeprazol	11,0%	Tozinameran	12,9%	Oxibato de sódio	13,5%	Acetazolamida	5,0%
Etanercept	9,4%	Esomeprazol	10,4%	Atazanavir sulfato	7,9%	Fampridina	5,3%	Ambrisentan	4,7%
Interferon beta-1a	7,1%	Pantoprazol	5,4%	Elasomeran	6,4%	Pregabalina	3,3%	Rosuvastatina cálcica	4,2%
Natalizumab	4,4%	Exenatide	4,5%	Emtricitabine+Tenofovir disoproxil	6,4%	Acetazolamida	3,3%	Sacubitril+Valsartan	4,0%

No entanto, existem, para cada classe, diferenças nas associações aos principais termos MedDRA que importa explorar, permitindo conhecer para cada classe medicamentosa, a tipologia de termos MedDRA mais associados. Apesar de todas as classes apresentarem um predomínio significativo do termo “Nefrolitíase”, é possível destacar a classe ATC: J com uma redução percentual do termo “Nefrolitíase” para “apenas” 85.8%, dando maior evidência ao termo “Cristalúria” onde alcança quase os 9% de notificações com a sua referência. Os restantes termos apresentam frequências menos significativas, e não foi possível identificar diferenças significativas entre os termos descritos pelas várias classes (Tabela XLIII).

Nefrolitíase

Tabela XLIII Principais termos PT reportados nas notificações do fenótipo “Nefrolitíase” associados ao uso de medicamentos, por classe ATC

ATC: L		ATC: A		ATC: J		ATC: N		ATC: C	
Nefrolitíase	96,3%	Nefrolitíase	95,0%	Nefrolitíase	85,8%	Nefrolitíase	94,3%	Nefrolitíase	93,8%
Ureterolitíase	3,2%	Ureterolitíase	5,5%	Cristalúria	8,9%	Ureterolitíase	3,0%	Ureterolitíase	5,6%
Cristais presentes urina	1,0%	Cristais presentes urina	0,8%	Ureterolitíase	4,0%	Cristais presentes urina	2,8%	Cristalúria	0,9%
Cristalúria	0,3%	Cristalúria	0,7%	Cristais presentes urina	1,7%	Cristalúria	0,9%	Cristais presentes urina	0,6%
Cristais medicamentos presentes urina	0,0%	Cristais medicamentos presentes urina	0,0%	Cristais medicamentos presentes urina	0,5%	Cristais medicamentos presentes urina	0,0%	Cristais medicamentos presentes urina	0,2%

É com os termos MedDRA co-reportados que poderá ser possível isolar ou identificar algumas eventuais síndromes clínicas associadas a uma determinada classe. E neste caso temos duas classes que se podem destacar pela sua diferença com as restantes, nomeadamente a classe ATC: A e a ATC: J.

De facto, tal como também abordado no capítulo do fenótipo “Doença Renal Aguda”, a classe ATC: A associa a Nefrolitíase a uma não desprezível percentagem de algum tipo de retenção azotada. Por outro lado, a classe ATC: J associa-se a uma clínica que parece expressar um quadro sintomático de obstrução/infeção. De qualquer modo, todas estas classes manifestam termos que se associam à descrição de clínica tipicamente associada a “Nefrolitíase”, nomeadamente os termos “Dor” ou “Lombalgia”, bem como outros termos que descrevem sintomas inespecíficos como “Fadiga”, “Náuseas” ou “Dispneia” (

Tabela XLIV).

Tabela XLIV Principais termos PT co-reportados nas notificações do cluster "Nefrolitíase" associados ao uso de medicamentos, por classe ATC

ATC: L		ATC: A		ATC: J		ATC: N		ATC: C	
ITU	11,4%	DRC	12,9%	Dor	9,5%	Dor	8,1%	ITU	7,4%
Fadiga	8,3%	LRA	10,9%	LRA	9,5%	ITU	7,9%	Fadiga	7,0%
Dor	7,6%	Insuficiência renal	9,3%	Fadiga	7,3%	Náusea	6,9%	Dor	7,0%
Náusea	6,1%	ITU	7,0%	Lombalgia	6,7%	Fadiga	5,4%	Dispneia	6,5%
Diarreia	6,1%	Dor	6,7%	Hematúria	6,5%	Ineficácia medicamentosa	5,3%	Lombalgia	6,5%

Legenda: DRC – Doença renal crónica; ITU – Infecção trato urinário; LRA – Lesão renal aguda

8.3. Prognóstico

Em 77,3% dos casos as notificações reportadas de nefrolitíase associada ao uso de medicamentos foram consideradas graves, ao contrário de 15% em que não o foram. Em 7,8% não foi reportada a classificação relativamente à gravidade da reação adversa notificada. O principal critério para que uma notificação tenha sido considerada como grave foi o desenvolvimento de uma condição medicamente importante, seguida da necessidade de hospitalização ou o prolongamento hospitalar (Gráfico 43).

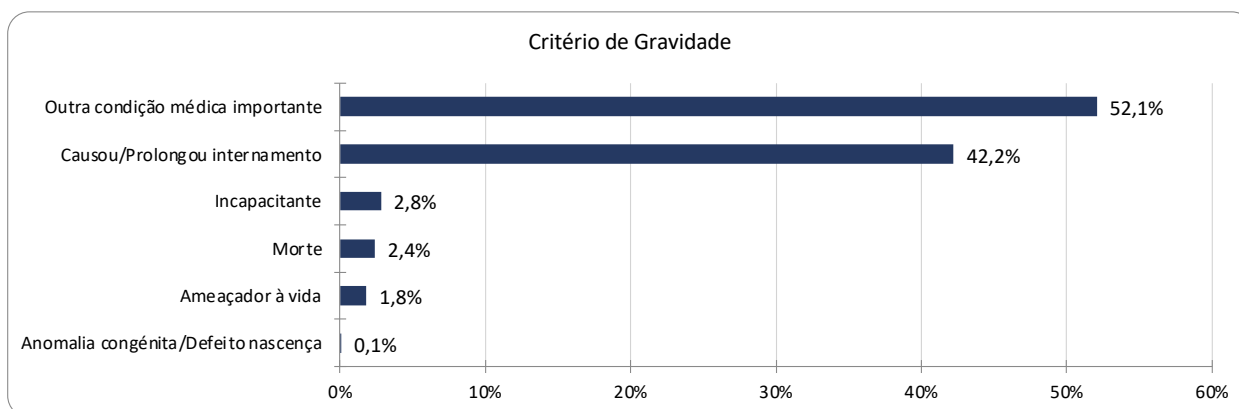


Gráfico 43 Principais critérios de gravidade das notificações espontâneas do fenótipo "Nefrolitíase" associado ao uso de medicamentos

No total das notificações reportadas, 2,6% foram fatais, sendo que estas ocorreram principalmente no sexo masculino (54,5%), principalmente no escalão etário entre 45-64 anos de idade (22,5%).

Nestas notificações, o termo MedDRA "Nefrolitíase" foi o hegemónico, com 91,4% das notificações a conterem tal termo, sendo que o termo "Lesão renal aguda" foi o que mais acompanhou os principais termos notificados a seguir ao termo "Morte" (Tabela XLV).

Tabela XLV Termos MedDRA reportados nas notificações fatais referentes à "Nefrolitíase"

Principais termos MedDRA	Termos MedDRA Concomitantes		
Nefrolitíase	91,4%	Morte	31,5%
Ureterolitíase	8,0%	Lesão renal aguda	17,6%
Cristalúria	1,4%	Infeção Trato Urinário	14,7%
Cristais na urina	1,3%	Pneumonia	14,6%
Cristais de medicamentos na urina	0,3%	Hipertensão	14,5%

A classe ATC: A foi a classe mais frequentemente reportada nas notificações fatais, seguida de muito próximo pela classe ATC: L. O princípio ativo mais notificado no *outcome* fatal foi a Sitagliptina – a única envolvida em mais de 10% das notificações, seguida pelo Lansoprazol e do Ácido Zolendróico (Tabela XLVI).

Tabela XLVI Principais classes medicamentosas ATC e princípios ativos "Suspeitos" reportadas nas notificações fatais do fenótipo "Nefrolitíase" associado ao uso de medicamentos

Classes Medicamentosas (WHODrug)		Principais Medicamentos "Suspeitos"	
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	31,9%	Sitagliptina	10,8%
ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	29,6%	Lansoprazol	7,1%
ATC: M Sistema Músculo-Esquelético	13,0%	Ácido zolendrónico	6,3%
ATC: N Sistema Nervoso	11,5%	Omeprazol	6,0%
ATC: C Sistema Cardiovascular	11,2%	Pantoprazol	5,4%

De facto, a classe ATC: A foi não só a que mais frequentemente esteve implicada nas notificações fatais, como aquela que também maior mortalidade transportou, seguida da classe ATC: M, ao contrário da classe ATC: G que menor mortalidade viu ser reportada nas notificações em que esteve envolvida (Gráfico 44).

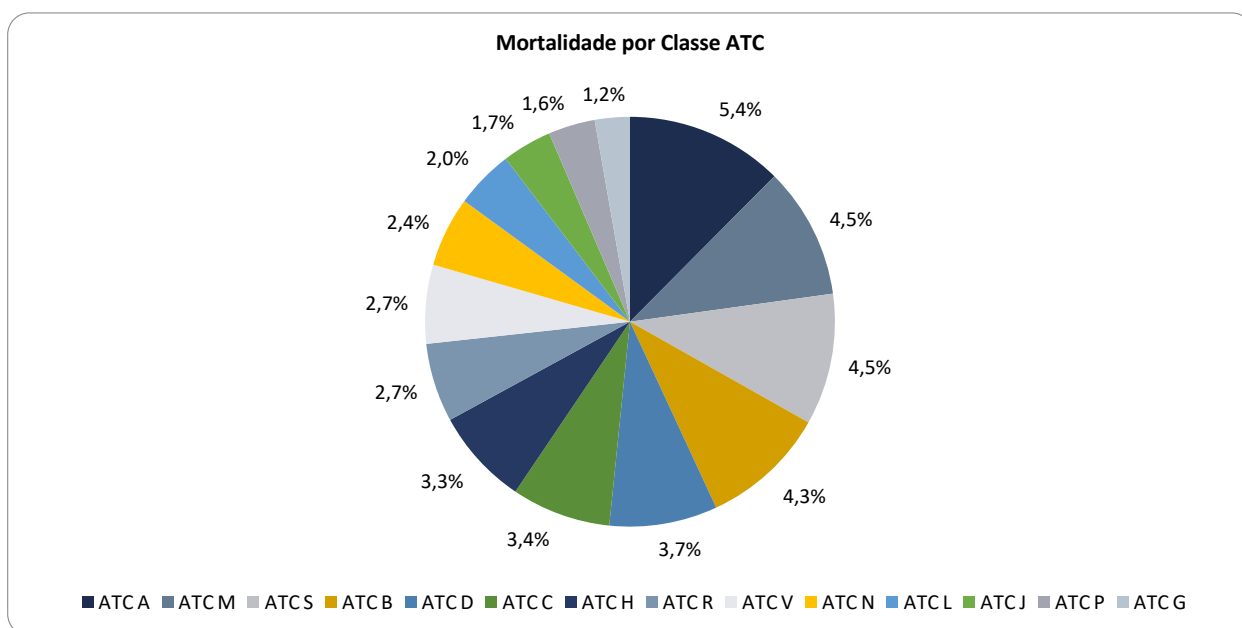


Gráfico 44 Mortalidade associada a cada classe ATC nas notificações da "Nefrolitíase"

8.4. Índices de Desproporcionalidade e Score Bibliográfico

Comparativamente com os capítulos anteriores, os principais medicamentos avaliados neste capítulo pelos índices de desproporcionalidade apresentaram, em média, os valores mais baixos. Avaliando os índices de desproporcionalidade, o princípio ativo com maior desproporcionalidade foi o Indinavir com IC_{025} 6,5 e ROR 111,98 (para “Nefrolitíase”), seguido da Amoxicilina para “Cristalúria”, do Atazanavir, do Topiramato e da associação Ácido Alendrónico+Colecalciferol para “Nefrolitíase”. Ao contrário do que ocorreu com os medicamentos mais frequentemente reportados, a classe ATC: J foi a classe que apresentou maior associação com este distúrbio com um IC_{025} médio de $3,45 \pm 2,68$.

No fenótipo “Nefrolitíase”, o número de medicamentos que se destacaram nesta amostra com poucas ou nenhuma referências bibliográficas foi significativo, donde se destaca que 50% dos principais medicamentos avaliados apresentaram um score bibliográfico nulo, logo fazendo destes medicamentos potenciais novos medicamentos nefrotóxicos / litogénicos.

Destaca-se também neste fenótipo a pequena quantidade de medicamentos tidos, pelo nosso score bibliográfico, como nefrotóxicos ($SB \geq 3$) ou como potencialmente nefrotóxicos (BS 1-2), reforçando, mais uma vez, o elevado número de medicamentos cuja ligação a este distúrbio é desconhecido.

Importa assim expor os medicamentos avaliados para este score bibliográfico, destacando-se claramente a classe ATC: J e a classe ATC: L como as principais classes envolvidas neste fenótipo (Tabela XLVII).

Tabela XLVII Principais princípios ativos reportados quer por número de notificações, quer por índice de desproporcionalidade, avaliados de acordo com o fenótipo associado e por score bibliográfico na “Nefrolitíase” Associada ao Uso de Medicamentos

Princípios Ativos	Notificações	Classe ATC	ROR	IC ₀₂₅	Fenótipo	SB
Indinavir	820 (2,3%)	J	111,98 [105,60-122,58]	6,5	Nefrolitíase	5
Sulfadiazina	95 (0,3%)	J	22,73 [12,81-20,92]	3,4	Nefrolitíase	4
Topiramato	734 (2,1%)	N	21,16 [19,72-22,95]	4,2	Nefrolitíase	4
Amoxicilina	227 (0,6%)	J	118,17 [99,34-140,57]	5,9	Cristalúria	3
Amoxicilina+Ácido Clavulânico	60 (0,4%)	J	10,76 [7,41-15,64]	2,7	Cristalúria	3
Atazanavir	447 (1,3%)	J	47,34 [44,00-53,43]	5,2	Nefrolitíase	3
Ritonavir	202 (0,6%)	J	10,54 [9,27-12,32]	3,2	Nefrolitíase	3
Tocilizumab	238 (0,7%)	L	3,58 [3,14-4,07]	1,6	Nefrolitíase	3
Adalimumab	2193 (6,3%)	L	3,44 [3,43-3,74]	1,7	Nefrolitíase	2
Mesalásina	102 (0,2%)	A	4,48 [3,67-5,46]	1,8	Nefrolitíase	2
Teriparatide	901 (2,6%)	H	5,65 [5,41-6,19]	2,4	Nefrolitíase	2
Etanercept	1287 (3,7%)	L	2,26 [2,24-2,51]	1,1	Nefrolitíase	1
Infliximab	1300 (3,7%)	L	6,96 [6,85-7,66]	2,7	Nefrolitíase	1
Lenalidomida	492 (1,4%)	L	1,57 [1,44-1,72]	-	-	1
Ácido Alendróico + Colecalciferol	106 (0,3%)	M	18,98 [15,05-22,50]	3,7	Nefrolitíase	0
Ácido Fumárico	394 (1,1%)	D	2,61 [2,44-2,98]	1,3	Nefrolitíase	0
Ácido Ibandrónico	89 (0,1%)	M	3,12 [2,52-3,87]	1,6	Nefrolitíase	0
Ácido Zoledrónico	255 (0,5%)	M	4,21 [3,72-4,77]	1,8	Nefrolitíase	0
Colecalciferol	46 (0,1%)	M	6,2 [4,69-8,44]	2,3	Nefrolitíase	0

Nefrolitíase

Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	326 (0,9%)	J	8,07 [7,48-9,33]	2,8	Nefrolitíase	0
Golimumab	165 (0,1%)	L	3,63 [3,11-4,24]	1,6	Nefrolitíase	0
Interferão beta-1a	973 (2,8%)	L	4,70 [4,59-5,22]	2,1	Nefrolitíase	0
Natalizumab	607 (1,7%)	L	3,57 [3,29-3,87]	- -		0
Omeprazol	573 (1,6%)	A	4,13 [3,80-4,48]	- -		0
Oxibato de Sódio	615 (1,8%)	N	10,69 [9,87-11,58]	- -		0
Pantoprazol	399 (1,1%)	A	4,93 [4,46-5,44]	- -		0
Rofecoxib	422 (1,2%)	M	6,22 [5,65-6,85]	- -		0
Tofacitinib	378 (1,1%)	L	3,17 [2,87-3,51]	- -		0
Vacina Covid-19	1141 (3,3%)	J	0,24 [0,23-0,26]	-2,1	Nefrolitíase	0

8.5. Realidade Portuguesa

A realidade portuguesa na notificação espontânea de nefrolitíase associada ao uso de medicamentos é muito limitada com apenas 58 casos descritos (período 2009-2022), os quais apresentam uma distribuição equitativa (sexo masculino 50%; sexo feminino 48,3%) no que respeita ao sexo dos consumidores afetados, com ligeiro predomínio dos que apresentam entre 45-64 anos (n=21) e 18-44 anos (n=15), tal como ocorreu na população global do fenótipo “Nefrolitíase”, sendo que nos dados nacionais esta população apresentou uma idade média de $49,92 \pm 18,31$ anos.

Do ponto de vista das restantes manifestações concomitantes ao termo “Nefrolitíase” (n=53), verificou-se o reporte de “Dor lombar” (n=6), “Aumento creatinina sérica” (n=4), “Fadiga” (n=4), “Dor” (n=4), “Cólica Renal” (n=4) e “Infeção do trato urinário” (n=4), como principais sintomas concomitantes, muito em rumo com as características clínicas reportadas pelas notificações globais deste fenótipo.

Do ponto de vista dos princípios ativos, também as classes medicamentosas ATC: L e ATC: J foram as mais notificadas, sendo de destacar a classe ATC: A que, apesar de se ter revelado na 2ª posição a nível global como classe mais reportada, em Portugal ficou relegada para a 5ª posição.

Em Portugal, o Atazanavir e o Adalimumab foram os principais medicamentos reportados nas notificações espontâneas obtidas (n=7, respetivamente), seguido proximamente do Ritonavir (n=5), Interferão beta-1a (n=5) e da associação Emtricitabina/Tenofovir disoproxil (n=4), numa distribuição ligeiramente distinta da obtida a nível global, mas em consonância com os resultados do índice de desproporcionalidade da população global do fenótipo (Tabela XLVIII).

Tabela XLVIII Principais Medicamentos reportados como “Suspeitos” (Classificação WHODrug), na população Portuguesa, nas notificações espontâneas do fenótipo “Nefrolitíase” associado ao uso de medicamentos

Classe Medicamentosa ATC	(n)	Principais “Suspeitos”	Princípios Ativos	(n)
ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	25	Atazanavir		7
ATC: J Anti-Infeciosos de Uso Sistémico	18	Adalimumab		7
ATC: M Sistema Músculo-Esquelético	5	Ritonavir		5
ATC: G Sistema Genito-Urinário e Hormonas Sexuais	4	Interferão beta-1a		5
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	3	Emtricitabina+Tenofovir disoproxil		4

Uma porção significativa das notificações em Portugal foram consideradas graves (n=53; 91,38%), sendo que apenas uma foi fatal. Responsável por esta gravidade foi o facto de se ter desenvolvido uma condição médica tida como importante (n=40) e/ou por ter sido necessário proceder ao internamento do consumidor (n=20).

8.6. Discussão

Os cálculos urinários podem ser induzidos por um conjunto de medicamentos usados para tratar um sem número de condições, os quais podem condicionar um conjunto de alterações metabólicas que facilitam a formação de litíase renal.

Esta condição não é frequente (276), e concordante com esses dados está o facto de este fenótipo ter sido também aquele que colheu o menor número de notificações espontâneas no período estudado.

Trabalhos efetuados em laboratórios especializados na análise de cálculos renais constataram que a litíase induzida por medicamentos representa 1-2% do total de litíase renal (82).

Entre os resultados por nós obtidos, salienta-se uma elevada percentagem de medicamentos não conhecidos como litogénicos (SB 0) ou apenas potencialmente litogénicos (SB 1-2). Esse achado é verdade quer entre medicamentos frequentemente notificados quer entre aqueles com maior força associativa por análise de desproporcionalidade. Aliás este grupo de notificações apresentou, de um modo geral e comparativamente aos restantes clusters avaliados, baixos valores de desproporcionalidade, com exceção de alguns medicamentos com SB 3-5.

As notificações deste cluster foram uma exceção às restantes descritas neste estudo, uma vez que foram principalmente reportadas por consumidores. Ora, poder-se-ia levantar a questão sobre a qualidade dos dados e sobre a associação medicamento-RAM. No entanto, estudos prévios demonstraram que a qualidade dos relatos das RAM costumam ser detalhados e comparáveis aos dos profissionais de saúde, contribuindo para uma identificação mais precisa de ADRs e para a segurança dos medicamentos (281).

De um modo geral, os homens têm maior predisposição para desenvolverem litíase renal (282), apesar de dados mais recentes parecerem querer demonstrar uma mudança na epidemiologia, com as mulheres a serem mais afetadas comparativamente aos homens (283). Nos dados por nós colhidos, os consumidores do sexo masculino foram ainda os mais notificados (51,8%), comparativamente aos do sexo feminino (43,6%), não suportando os achados epidemiológicos mais recentes, apesar desses dados não versarem sobre litíase associada a medicamentos. Aliás, não foi possível encontrar, na literatura, dados epidemiológicos específicos sobre a nefrolitíase associada ao uso de medicamentos.

A litíase renal ocorre mais frequentemente em idades jovens, sendo que, em média, o início da doença litiásica sintomática ocorre pelos 45 anos nos homens, e 41 anos nas mulheres (284), apesar de certos autores referirem que o primeiro episódio de cólica renal poder ocorrer em torno dos 30 anos (285). Apesar de não serem dados epidemiológicos específicos para a litíase associada ao uso de medicamentos, os mesmos estão próximos dos dados obtidos na nossa amostra que revelou uma idade média logo abaixo dos 50 anos.

O diagnóstico etiológico da litíase renal é facilmente estabelecido se o início da cólica renal ocorrer pouco após a introdução de um medicamento num doente sem história prévia de litíase renal. O diagnóstico torna-se mais difícil se a litíase renal ocorrer anos após a introdução do medicamento ou se estiverem a ser considerados vários agentes. O diagnóstico torna-se ainda mais complexo se a manifestação inicial se traduzir no desenvolvimento de cristalúria, um achado que além de assintomático e microscópico, dependente de uma análise de urina específica e requisitada por um médico.

Como não podia deixar de ocorrer, a sintomatologia concomitante descrita nestas notificações descreve também a sintomatologia concomitante da cólica renal, como é o caso da “dor” (7,9%), “fadiga” (6,4%), “náusea” (6,0%) ou “lombalgia” (6,0%) sendo, contudo, a “infecção do trato urinário” o termo mais frequentemente reportado com 8,3%. Este último poderá ser interpretado quer como uma complicação da existência da cólica renal, quer como diagnóstico diferencial (286) quer como agente etiológico, principalmente se associado a agentes produtores de urease (287).

Não obstante, tais termos podem também representar efeitos adversos da medicação administrada. Um exemplo bem conhecido são as “náuseas” em contexto pós-quimioterapia (288). Neste cluster de notificações, não é possível aos autores estabelecerem grupos sindromáticos às diversas classes ATC envolvidas nas notificações, uma vez que todas as classes apresentam fortes semelhanças entre os termos MedDRA notificados.

É claro que qualquer doente poderá passar anos a ser medicado com um agente litogénico e só uma proporção limitada de doentes desenvolverá cristalúria, cólica renal ou LRA resultante de obstrução do trato urinário. Do ponto de vista dos agentes litogénicos conhecidos e descritos na literatura, os principais medicamentos envolvidos na formação de litíase renal têm sido antibióticos, inibidores das proteases ou da transcriptase reversa (82) (276), além de outros agentes descritos em menores frequências, como os diuréticos ou laxantes (276). Como iremos ver de seguida, este nosso estudo demonstrou que esse leque é bastante mais abrangente.

O cluster da nefrolitíase foi, entre os quatro clusters estudados aquele que revelou maior percentagem de potenciais novas nefrotoxinas, num total de 50% dos principais medicamentos avaliados com o score bibliográfico a apresentarem um SB 0.

A associação ácido alendrónico + colecalciferol foi, entre este grupo com SB 0, aquela que apresentou maior ligação ao fenótipo “Nefrolitíase” (IC_{025} 3,5). De facto, é compreensível que esta associação não seja considerada uma nefrotoxina, pois a presença de dois medicamentos antagónicos entre si para a geração de litíase renal não faria antever o aumento da probabilidade de daí resultar litíase renal. O ácido alendrónico, por um lado, não só reduz a eliminação de cálcio urinário (289) como reduz também a cristalização do complexo cálcio-fosforo (290) (291) para criação da litíase. Por outro lado, como com qualquer derivado da vitamina D, é bem conhecida a associação do colecalciferol com a nefrolitíase (292).

Já para a associação em causa e apesar de se ter efetuado pesquisa bibliográfica além das referências do SB, não foi possível encontrar literatura que subscreva esta associação.

Outro medicamento tido como potencial nova nefrotoxina é a associação antiviral Emtricitabina + Tenofovir disoproxil, o qual apresentou uma ligação a este fenótipo com um IC_{025} de 2,8. Se por um lado é conhecida a associação da combinação Emtricitabina + Tenofovir disoproxil + Ritonavir na litíase renal (293), mesmo sendo um achado pouco frequentemente associado ao Ritonavir, não foi possível encontrar referências literárias que associem esta associação dual ao desenvolvimento de nefrolitíase pelo que a mesma poder-se-á tratar de uma nova nefrotoxina, mesmo quando se pesquisam fontes de revisão de nefrolitíase resultante de medicação para VIH (294).

Entre estes medicamentos com SB 0 encontra-se também o interferão beta 1-alfa. Este é um medicamento usado nos doentes com esclerose múltipla (295), que apresentou uma ligação moderada ao fenótipo da nefrolitíase com um IC_{025} de 2,1. Efetivamente este medicamento, além do resultado do SB, numa avaliação literária mais profunda também não retornou referências que suportem minimamente esta associação, pelo que este medicamento poderá tratar-se de uma potencial nova nefrotoxina, a ser explorada em futuros estudos. Aliás uma revisão recente da nefrotoxicidade dos interferões descreve a glomerulonefrite, o lupus-like e a microangiopatia trombótica, mas não faz referência à litíase como efeitos adversos desta medicação (296). Ainda num estudo mais recente, volta a ser referida a glomerulosclerose segmentar e focal bem como a microangiopatia trombótica, mas sem qualquer referência à nefrolitíase (297).

Outros medicamentos foram identificados com um SB 0, apesar de não lhes ter sido possível atribuir uma força associativa à nefrolitíase através do IC_{025} . Entre estes medicamentos consideramos o Natalizumab, também frequentemente envolvido no tratamento da esclerose múltipla. Como corroborado por Hoepner, a literatura não apresenta evidências que o permitam associar a tal fenótipo (298). Mesmo em trabalhos mais recentes e na avaliação de biossimilares, não foi possível considerar a nefrolitíase como uma RAM do Natalizumab (299).

O ácido Ibandronico, outro medicamento tido pelo SB como não litogénico, é um bifosfonato que tem sido considerado como uma opção terapêutica para a redução de formação de litíase renal (300). Contudo, foi possível encontrar 83 notificações que reportam associação com este fenótipo (IC_{025} 1,6 e ROR 3,12). Entre estas notificações, cinco delas têm o Adalimumab descrito como medicamento concomitante, sugerindo que a atribuição de causalidade ao ácido Ibandrónico possa ter sido um viés de competição. Além disso, porque o ácido Ibandrónico é um dos mais potentes inibidores da cristalização (300), esta associação pode ser influenciada por outros viéses. Uma constatação semelhante pode ser utilizada na avaliação da associação entre o ácido Zolendrónico e a nefrolitíase, o qual também consta na nossa lista de medicamentos não litogénicos. Também para estes medicamentos não foi possível encontrar referências bibliográficas numa avaliação mais abrangente que os liguem ao desenvolvimento

de nefrolitíase, pelo que será de todo pertinente a confirmação destes dados através de estudos clínicos dirigidos.

No entanto, entre os medicamentos com um SB 0, houve aqueles em que foi possível, numa avaliação literária mais profunda, encontrar referências que expressam a sua ligação a este fenótipo. Por exemplo, tenhamos em conta o Omeprazol e o Pantoprazol. Estes, como esperado e à semelhança do Esomeprazol, associam-se ao aumento do risco da nefrolitíase num modo dose dependente (301). O *National Health and Nutrition Examination Survey*, realizado com dados colhidos entre 2007 e 2018, publicado no ano de 2023, demonstrou uma associação significativa entre os IBP e a litíase renal com um OR 1,31 e com um aumento de 4% na prevalência de litíase renal por cada ano adicional do uso de IBP (302).

O Rofecoxib também consta na lista de potenciais novos agentes litogénicos. Considerado um potente anti-inflamatório não esteróide seletivo para os COX-2 (Vioxx[®]), ganhou preponderância na altura no tratamento da artrite e outras condições associadas a algum tipo de dor aguda ou crónica. Contudo, de forma voluntária a Merck (detentora da AIM) retirou o Vioxx da comercialização por haver aumento do risco de síndromes coronárias agudas e acidentes vasculo-cerebrais associados ao uso prolongado e com o uso de doses mais elevadas (303), mas também na consequência do estudo VIGOR (304). Apesar de ter um período de comercialização em torno de 10 anos, não nos foi possível encontrar referências que expressassem a sua relação com a Nefrolitíase. No entanto efetuando a pesquisa para uma análise a outras moléculas da mesma família não foi, ainda assim, identificada qualquer associação a tal fenótipo.

Por fim, o Tofacitinib, um potente inibidor seletivo das Janus kinase (JAK), nomeadamente da JAK 1,2 e 3, que atenua a sinalização das interleucinas e interferões, modulando as respostas imunitárias e inflamatórias, tem a sua indicação no tratamento de adultos com artrite reumatóide, psoriática ou colite ulcerosa. É um medicamento que apresenta aumento conhecido da TVP (dose dependente), com aumento da mortalidade associada a eventos cardiovasculares, infeção e neoplasias malignas (305). Não obstante a associação entre o tofacitinib e a nefrolitíase torna-se num assunto de maior penumbra. Isto porque se existem estudos que o associam ao desenvolvimento de nefrolitíase (306), também é verdade que outros estudos associaram a inibição da JAK2 à reversão da litíase renal (307).

O Oxibato de Sódio, um hipnótico, é usado no tratamento da narcolepsia. A este medicamento têm sido associados efeitos adversos, sendo que é estimado que 50% dos doentes apresentem, pelo menos, um efeito adverso durante o seu uso e que 26,6% tenham mesmo de suspender a medicação (308). No entanto, mesmo estudos clínicos de fase 3 recentes não determinaram a litíase renal como um efeito adverso deste medicamento (309). Nem este nem uma pesquisa alargada da evidência retornaram associações entre o oxibato de sódio e a nefrolitíase.

Também o ácido fumárico se apresentou como uma potencial nefrotoxina no nosso score. Este, usado no tratamento da psoríase, tem sido associado a complicações renais, como é o caso da LRA ou da Síndrome

de Fanconi (310). No entanto, o mesmo também já foi associado ao desenvolvimento de nefrolitíase, sendo que o mecanismo ocorre através da inibição do NADPH oxidase através da modulação Nrf2, afetando a formação de litíase (311).

O Golimumab, um agente biológico usado no tratamento da doença inflamatória intestinal não apresentou a nefrolitíase como uma complicação associada ao seu uso, mesmo após três anos de estudo das condições de segurança deste medicamento (312). De facto, mesmo recentemente foi publicado um artigo para avaliar o risco de nefrolitíase em doentes com doença inflamatória intestinal sob tratamento biológico e o mesmo, apesar de fazer referência ao Golimumab, não apresentou significância estatística quando o excesso de nefrolitíase foi ponderado ao uso deste medicamento. Aliás, novamente, esta associação medicamento-RAM poderá ter confundidores pois é conhecida a associação das doenças inflamatórias intestinais ao desenvolvimento de nefrolitíase (313), resultante da presença de vários fatores de risco como a diarreia, hiperparatiroidismo secundário, deficiência de citrato, hiperuricosúria e hipercalcúria (314).

Na descrição dos resultados da nefrolitíase associada ao uso de medicamentos, constatamos que existiram medicamentos que foram reportados de uma forma muito mais significativa que os restantes. Entre estes destaca-se o Adalimumab (6,3% das notificações), o qual apresentou um SB de 2, demonstrando ser já um medicamento com alguma evidência de nefrotoxicidade. Este medicamento é um anticorpo monoclonal que bloqueia o TNF-alfa (315), usado no tratamento de doenças como a Doença de Chron e a Espondilite Anquilosante e que tem alguns casos anedóticos que o associam a este fenótipo (316). Contudo, sendo a nefrolitíase uma aparente manifestação extra-articular da doença (317) e sendo o Adalimumab usado para o tratamento destas, é crível que possa haver, novamente, vieses associados à atribuição da nefrolitíase ao Adalimumab. Aliás, recentemente num estudo que avaliou o *odds ratio* dos tratamentos biológicos e da nefrolitíase, o Adalimumab apresentou um OR de 1,1, mas sem significado estatístico ($p > 0,05$) (318).

No entanto, a história é um pouco diferente para o Infliximab. Este, um anticorpo monoclonal antiTNF-alfa (319), foi descrito nas notificações espontâneas reportadas (3,7%). De facto, estudos de prevalência da litíase renal em doentes medicados com antiTNF têm demonstrado uma significativa associação entre esta classe de medicamentos e o aumento do risco da nefrolitíase (320). Esta associação foi ainda recentemente reforçada num estudo populacional dinamarquês, o qual expressou o aumento do risco de nefrolitíase em doentes sob este tipo de medicamentos (321). Esta associação é suportada pelos nossos resultados, com este medicamento a apresentar um IC₀₂₅ de 2,7 para o fenótipo da nefrolitíase, apesar de no SB este medicamento ter pontuado apenas em 1 ponto. Estes achados contraditórios entre dois medicamentos da mesma classe terapêutica demonstram o quanto é necessário desenvolver estudos que esclareçam estas situações.

Finalmente, o Etanercept, uma proteína de fusão do recetor p75FC do fator necrose tumoral humano obtido por tecnologia de DNA recombinante, usado no tratamento da artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondilite anquilosante, etc. (322), foi o terceiro medicamento mais reportado nas notificações de litíase renal associada ao uso de medicamentos, estando envolvido em 3,7% das notificações obtidas. A sua ligação ao fenótipo da nefrolitíase, de acordo com os nossos resultados, foi considerada muito fraca. Por um lado, é um medicamento que apresentou um IC₀₂₅ de apenas 1,1 e um SB de 1. No entanto, poder-se-à encontrar algum substrato fisiopatológico para esta associação uma vez que o Etanercept tem sido associado ao desenvolvimento de hipercalcémia (323) (324), o qual é um forte fator de risco para o desenvolvimento de litíase renal (325). Não obstante, não foi possível encontrar estudos que associem o Etanercept ao aumento da incidência de nefrolitíase. Mais uma vez, e como acontece com grande parte das doenças inflamatórias – ex. espondilite anquilosante, existem relatos que associam estas doenças ao aumento do risco do desenvolvimento de nefrolitíase (317), pelo que nunca se poderá excluir a presença de confundidores na associação Etanercept-Nefrolitíase.

Já entre os medicamentos que apresentaram maior ligação à nefrolitíase (pelo seu elevado índice de desproporcionalidade), começamos por salientar o Indinavir (IC₀₂₅ de 6,5), um medicamento com ampla bibliografia versada sobre esta associação Indinavir-nefrolitíase. De facto, estima-se que aproximadamente 20% dos doentes a efetuarem esta medicação, apresentem algum tipo de cristalização urinária ou mesmo já a presença de litíase renal (326), sendo estimado que a presença isolada de litíase renal tenha uma incidência entre 4-13% (327) (328). A formação da litíase renal resulta da excreção do Indinavir na urina, o qual apresenta baixa solubilidade urinária, o que condiciona a formação de cristais (329), determinando que até 67% dos doentes tratados com Indinavir apresentem cristalúria assintomática, com sintomas em 8% e nefrolitíase em 3% (330).

Outro medicamento com elevada ligação a este fenótipo é a Amoxicilina (IC₀₂₅ 5,9). De facto, a associação da Amoxicilina com a litíase renal é bem conhecida, principalmente quando usada em elevadas doses endovenosas (331). Não obstante este efeito litogénico, parece também que esta associação é uma característica da sua classe farmacológica, em muito associada à eliminação da colonização de *Oxalobacter formigenes* (332), condicionando a degradação fecal de oxalato. O *Oxalobacter formigenes* ao degradar, a nível intestinal, o oxalato, origina menor concentração de oxalato urinário, sendo assim protetor para a litíase de oxalato de cálcio.

Também o Atazanavir, outro medicamento para o tratamento da infeção VIH, apresentou elevada ligação à nefrolitíase (IC₀₂₅ 5,3). sendo geralmente usado conjuntamente com outros antivirais, nomeadamente o ritonavir (333). Apesar do seu RCM referir que a nefrolitíase associada ao Atazanavir é “pouco frequente” (334), esta associação foi reportada em contexto pós-comercialização (333) (335). Especificamente, o Azatanavir condiciona o aumento do risco de nefrolitíase de modo mais significativo que outros regimes que envolvem outros inibidores da protéase (336). O Azatanavir, ao alcançar elevadas concentrações

urinárias despoleta o surgimento de cristais de azatanavir (337), mas só após períodos longos de exposição ao medicamento (338), sendo esse o mecanismo da sua associação com a nefrolitíase. Aliás, a troca do azatanavir por outros antivirais é recomendada em doentes que tenham desenvolvido litíase renal (339).

Por fim, o Topiramato, medicamento indicado para a profilaxia da enxaqueca, foi outro medicamento que apresentou elevada ligação a este fenótipo (IC₀₂₅ 4,2). Uma das primeiras referências da associação entre o Topiramato e a nefrolitíase foi no ano 2000 (340) e desde então têm sido publicadas as várias alterações condicionadas por este medicamento, quer em idades pediátricas (341), quer nos mecanismos fisiopatológicos urinários subjacentes à formação da litíase renal (342), donde a litíase renal resulta do desenvolvimento de hipocitratúria e elevação do pH urinário, com elevada formação de litíase de fosfato de cálcio. É estimado que doentes a cumprirem uma dose média de 300 mg/dia e com uma duração média de 48 meses de tratamento apresentem uma prevalência de nefrolitíase sintomática de 10,7% (343), apesar de tal associação ser disputada por alguns autores (344).

8.7. Estudos comparativos

São poucos os estudos populacionais ou de coorte publicados. Um desses estudos traduz o aumento significativo da incidência anual da nefrolitíase, a um ritmo médio de 1%, quer em crianças quer em adultos, para a qual alegadamente tem também concorrido o aumento dos medicamentos existentes no mercado (345). Outro estudo utilizou uma base de dados de farmacovigilância especificamente para avaliar o desenvolvimento de LRA em contexto de nefrolitíase, mas exclusivamente em doentes sob inibidores do cotransportador 2 da glicose sódica (SGLT-2) (346). Estudos semelhantes também avaliaram bases de dados de farmacovigilância para avaliar a nefrolitíase como RAM, mas fizeram-no exclusivamente para classes específicas como os IBP (347) e, novamente, inibidores da SGLT-2 (348). Feita esta análise, torna-se mais desafiante comparar os resultados do nosso estudo com outros que tenham abordado a mesma temática.

Debruçando-nos então sobre a literatura existente, os nossos dados suportam medicamentos como o topiramato, a sulfadiazida, o indinavir, o atazanavir e antibióticos entre outros medicamentos frequentemente envolvidos (349) (276) (82), sendo que um dos pontos fortes deste nosso trabalho é o colocar em perspetiva a possibilidade de novos agentes litogénicos.

8.8. Direções Futuras

A investigação na nefrolitíase associada ao uso de medicamentos passa também por evoluir no conhecimento dos mecanismos associados ao desenvolvimento de nefrolitíase, sejam eles fatores de risco

metabólicos, relacionados com recetores, promotores e inibidores, seja por avaliação dos papéis do sistema imune, microbioma ou hormonas sexuais (350). Além deste caminho, a descoberta de novos medicamentos ou novas vias de tratamento ou prevenção da nefrolitíase (351), pode também ajudar a encontrar novas soluções para reduzir ou prevenir o desenvolvimento de nefrolitíase associada ao uso de medicamentos. O aprofundar de novos biomarcadores e a utilização da inteligência artificial trarão, certamente, mais respostas para as incontáveis dúvidas que atualmente se colocam. Os estudos baseados em farmacovigilância, no futuro, quer pelo desenvolvimento de redes conectáveis entre várias bases de dados, quer seja pela introdução do *deep learning*, permitirão melhorar a identificação de sinais e melhorar o conhecimento pós-comercialização dos medicamentos recém introduzidos (352).

8.9. Conclusão

Atendendo à prevalência da litíase renal a nível mundial e tendo conhecimento de que 1-2% da litíase é induzida por medicamentos, a primeira conclusão que podemos retirar, além de considerarmos o viés de muito baixa taxa de notificação, é a certeza que muitas das litíases identificadas de novo pelos clínicos falham em ser identificadas como iatrogenias medicamentosas.

A litíase renal associada ao uso de medicamentos foi uma entidade reportada pouco frequentemente, correspondendo apenas a 0,11% de todas as notificações da VigiBase no período entre 1967 e 2022.

Apesar dos estudos de farmacovigilância não fornecerem conclusões definitivas, permitem olhar para os dados e retirar sugestões para posteriores estudos.

Este grupo de fenótipos é uma manifestação reportada, principalmente pelos consumidores, sendo que estes apresentavam um predomínio do sexo feminino e tinham idades compreendidas entre 45-64 anos. Este facto poderá colocar logo em questão a relação de associação entre os medicamentos prescritos e as RAM reportadas. Estas idades são ligeiramente superiores ao encontrado na literatura mas, novamente, os dados epidemiológicos existentes descrevem expulsões litiásicas primárias, não tendo sido possível encontrar bibliografia que verse sobre litíase renal iatrogénica. Em associação ao desenvolvimento de nefrolitíase, os notificadores reportaram termos MedDRA como infeção urinária, dor, fadiga, náuseas e lombalgia, termos frequentemente usados para descrever o contexto clínico da cólica renal. Estas manifestações ocorreram, principalmente, associadas à administração de medicamentos da classe ATC: L, sendo que também foram descritas com frequência com as classes ATC: J e ATC: N.

Foi com o Adalimumab que mais notificações foram reportadas, sendo que também se encontraram várias notificações associadas ao Infliximab, Etanercept, Vacina Covid-19 e Interferão beta-1a. Contudo, apesar destes medicamentos terem sido os mais frequentemente notificados, será necessário proceder a estudos dedicados para avaliar o real papel litogénico de medicamentos como a associação ácido

alendrónico + colecalciferol, ácido ibandrónico e zoledrónico, emtricitabina + tenofovir disoproxil, INF- β 1alfa e natalizumab, uma vez que estes medicamentos além de SB 0 não retornaram evidência literária em avaliações mais profundas. Aliás, a necessidade desses estudos é tanto mais marcante quanto existirem medicamentos da mesma classe que são totalmente antagónicos na bibliografia que descreve a relação com a nefrolitíase.

De qualquer modo o cluster da “Nefrolitíase” foi aquele que apresentou mortalidade descrita mais baixa, com uma mortalidade pouco acima de 2%, sendo inclusive um prognóstico mais favorável que aquele descrito na “População Global”.

É também necessário que os clínicos mantenham maior grau de suspeição para diagnóstico de nefrolitíase associada ao uso de medicamentos uma vez que ao ser o fenótipo menos reportado, mas atendendo a que 1-2% das nefrolitíases são associadas ao uso de medicamentos, o seu número de reações só poderá ser extremamente elevado.

Em suma, apesar de neste trabalho reportarmos algumas das moléculas mais conhecidamente associadas à litíase renal, o certo é que a abrangência de medicamentos reportados é muito superior à que seria de esperar só com base na literatura. Além disso, a maioria dos medicamentos aqui descritos não contém um princípio ativo facilmente identificado ou associado ao desenvolvimento de litíase renal. De facto, é significativo o número de medicamentos cuja propriedade litogénica não é conhecida e cuja confirmação ficará pendente de estudos clínicos dirigidos. Isto tudo num cluster que se destaca, por um lado, por apresentar a maior percentagem de notificações tidas como graves, a qual choca com a menor percentagem de mortalidade descrita nas notificações colhidas.

8.10. Characterizing Drug-Associated Nephrolithiasis: Insights from Global Adverse Drug Reaction Database

Alexandre Baptista, Ana M. Macedo, Ana Marreiros, André Coelho

European Medical Journal

Submetido: 16/08/2024

European Medical Journal
Characterizing Drug-Associated Nephrolithiasis: Insights from Global Adverse Drug Reaction Database
 --Manuscript Draft--

Section/Category:	EMJ Nephrology
Manuscript Number:	
Article Type:	Research Article
Full Title:	Characterizing Drug-Associated Nephrolithiasis: Insights from Global Adverse Drug Reaction Database
Keywords:	Adverse Drug Reactions (ADRs), Drug-Associated, Nephrolithiasis, Pharmacovigilance
Corresponding Author:	Alexandre Baptista University of Algarve: Universidade do Algarve PORTUGAL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	University of Algarve: Universidade do Algarve
Corresponding Author's Secondary Institution:	
Order of Authors:	Alexandre Baptista Ana Macedo Ana Marreiros André Coelho
Manuscript Region of Origin:	PORTUGAL
Abstract:	<p>Purpose</p> <p>Kidney stones are a common urinary system condition, affecting 8-12% of the global population with 1-2% of all kidney stones being adverse drug reactions (ADR). Vigibase is a powerful tool to evaluate drug-associated events. However, to the authors knowledge, no study has yet analyzed this database to identify the most common drugs associated with nephrolithiasis. The objective of this study was to analyze Nephrolithiasis reports and associated medications in the Vigibase database.</p> <p>Methods</p> <p>We conducted a retrospective pharmacovigilance disproportionality analysis using Vigibase, covering 1968-2022. We employed the WHO's IC025 index to identify drugs with significant disproportion in notification frequency. Identified drugs were assessed using a bibliographic score (BS 0 to 5) to determine their previous role as lithogenic agents.</p> <p>Results</p> <p>Of the 33,932,051 notifications extracted, 35,008 notifications were related to drug-associated nephrolithiasis. Among all identified drugs, Indinavir had the highest disproportionality index (IC025 6.5), followed by Amoxicillin (IC025 5.9) and Atazanavir (IC025 5.3), while Adalimumab (n=2,193), Infliximab (n=1,300), and Etanercept (n=1,287) were the most referenced. Among these drugs, we observed a progressive increase in the BS associated with the IC025, with a IC025 of 1.52 for those BS=0, and a IC025 of 6.5 for those with BS=5. More than 40% of retrieved and evaluated drugs were not considered lithogenic by BS evaluation, so an extensive literature review was conducted to confirm their new potential nephrotoxicity.</p> <p>Conclusion</p>

Powered by Editorial Manager® and Prodxion Manager® from Aries Systems Corporation

	Although drug-associated kidney stones were infrequently reported in VigiBase, our findings suggest potential new lithogenic associations with certain drugs, to be further analyzed.
Suggested Reviewers:	<p>Hipólito Nzwalo Universidade do Algarve nzwalo@gmail.com Expertise on population based studies</p> <p>João Fernandes INFARMED joapaulo.fernandes@infarmed.pt Drug safety expert</p>
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
Please enter word count of your manuscript (main text 3000±10%, excluding abstract and references)	3455
Please enter number of references (maximum 60±10% allowed; if more than 60±10% please give explanation why more are necessary)	58
Please enter number of figures and tables (maximum 3 allowed)	2

Title page (to include author information and abstract only)

1 **Characterizing Drug-Associated Nephrolithiasis: Insights from Global**

2 **Adverse Drug Reaction Database**

3

4 Authors: Alexandre Baptista^{1,2}, Ana Macedo^{1,2}, Ana Marreiros^{1,2}, André Coelho³

5

6 Institutional affiliations:

7 1 – School of Medicine and Biomedical Sciences, Universidade do Algarve (UAAlg)

8 2 – Algarve Biomedical Centre (ABC)

9 3 – Health & Technology Research Center - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de

10 Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa (H&TRC, ESTeSL-IPL)

11

12 Running Title: Drug-Associated Nephrolithiasis

13

14 Keywords: Adverse Drug Reactions (ADRs); Drug-Associated; Nephrolithiasis;

15 Pharmacovigilance

16

17 Word count – Abstract: 248

18 Word count – Text: 3105

19

20 Contact information for corresponding author: ambaptista@ualg.pt; +351 967 147 524;

21

22 Abstract

23 **Purpose.** Kidney stones are a common urinary system condition, affecting 8-12% of the global
24 population with 1-2% of all kidney stones being adverse drug reactions (ADR). Vigibase is a
25 powerful tool to evaluate drug-associated events. However, to the authors knowledge, no study
26 has yet analyzed this database to identify the most common drugs associated with nephrolithiasis.
27 The objective of this study was to analyze Nephrolithiasis reports and associated medications in
28 the VigiBase database.

29 **Methods.** We conducted a retrospective pharmacovigilance disproportionality analysis using
30 VigiBase, covering 1968-2022. We employed the WHO's IC_{025} index to identify drugs with
31 significant disproportion in notification frequency. Identified drugs were assessed using a
32 bibliographic score (BS 0 to 5) to determine their previous role as lithogenic agents.

33 **Results.** Of the 33,932,051 notifications extracted, 35,008 notifications were related to drug-
34 associated nephrolithiasis. Among all identified drugs, Indinavir had the highest
35 disproportionality index (IC_{025} 6.5), followed by Amoxicillin (IC_{025} 5.9) and Atazanavir (IC_{025}
36 5.3), while Adalimumab (n=2,193), Infliximab (n=1,300), and Etanercept (n=1,287) were the
37 most referenced. Among these drugs, we observed a progressive increase in the BS associated
38 with the IC_{025} , with a IC_{025} of 1.52 for those BS=0, and a IC_{025} of 6.5 for those with BS=5. More
39 than 40% of retrieved and evaluated drugs were not considered lithogenic by BS evaluation, so
40 an extensive literature review was conducted to confirm their new potential nephrotoxicity.

41 **Conclusion.** Although drug-associated kidney stones were infrequently reported in VigiBase, our
42 findings suggest potential new lithogenic associations with certain drugs, to be further analyzed.
43

Dear Editor,

Nephrolithiasis is a prevalent condition, affecting an estimated 1 to 2% of cases due to medication use. Pharmacoepidemiology assumes a pivotal role in assessing and overseeing medication safety and efficacy at the population level. This surveillance becomes even more critical as the majority of medication adverse reactions surface post-marketing, underscoring the indispensable nature of pharmacovigilance.

VigiBase stands as one of the largest global repositories, compiling spontaneous reports of medication adverse reactions from over 150 countries. Our aim was to delineate real-world scenarios of medication-associated nephrolithiasis utilizing this database. To this end, we meticulously filtered VigiBase using MedDRA criteria to isolate spontaneous reports linked to nephrolithiasis as an adverse drug reaction. Subsequent to filtration, we discerned the medications most frequently implicated in these reports, as well as those exhibiting the strongest association with this phenotype, leveraging a disproportionality index.

From the array of isolated medications, and particularly among the most pertinent, we subjected them to scrutiny based on a bibliographic scoring system. Our goal was to pinpoint medications already recognized as nephrotoxic, those demonstrating potential nephrotoxicity, and those meriting consideration as potential novel nephrotoxins. The latter underwent further rigorous bibliographic inquiry to validate their potential as new nephrotoxins. Additionally, we conducted an in-depth review of their pathophysiological mechanisms and potential future implications.

To the best of our knowledge, this study represents one of the pioneering endeavors to interrogate this database for insights into medication-associated nephrolithiasis. Our findings reveal a cadre of new nephrotoxic medications, the role of which warrants confirmation through future targeted investigations.

We trust that our research merits publication in your esteemed journal.

Best regards,

The Authors

1 Introduction

2 Kidney stones are the most common condition affecting the urinary system, impacting
3 approximately 8-12% of the global population(1)(2), predominantly individuals
4 between the ages of 20 and 49(1). Drug-associated nephrolithiasis accounts for
5 approximately 1-2% of all kidney stones(3), which can develop through two pathways –
6 i) poor solubility of the drug, leading to crystal formation in the urine(3) – this model is
7 seen with drugs like atazanavir(4) or other protease inhibitors, and with sulfadiazine(5),
8 ii) urinary changes caused by these drugs, particularly modifications in pH and/or
9 changes in the excretion of calcium, phosphate, oxalate, citrate, uric acid, or other
10 purines. Prime examples of this mechanism include dietary supplements containing
11 vitamin D/calcium, or treatment with carbonic anhydrase inhibitors(6) or topiramate(7).
12 Pharmacovigilance is an essential tool for monitoring the safety and efficacy of
13 medicines, and studies based on pharmacovigilance databases help identify the main
14 medications associated with specific adverse reactions, providing insights into drugs
15 strongly linked to these reactions. Vigibase is the pharmacovigilance database for
16 spontaneously and anonymously reported adverse drug reactions worldwide, managed
17 by the Uppsala Monitoring Centre on behalf of the World Health Organization,
18 containing information from notifications generated across more than 150 countries.
19 The author gather data from Vigibase, spanning from 1968 to 2022, on all reported
20 notifications related to “Nephrolithiasis,” and identify medications that were the most
21 frequently involved in those notifications, medications strongly associated with
22 nephrolithiasis and medications considered to be potentially new nephrotoxins.
23 To the authors’ knowledge, no study has yet evaluated which drugs are more frequently
24 reported in Vigibase and associated with drug-associated nephrolithiasis.

25

26 **Materials and Methods**

1
2
3 27 We performed a retrospective pharmacovigilance descriptive analysis of the largest
4
5 28 global database of adverse drug reactions (ADRs) notifications, following approval
6
7
8 29 from the review board. Data for this study were obtained from Vigibase, an extensive
9
10 30 database that compiles spontaneous ADR reports from a wide range of participating
11
12 31 countries, ensuring full anonymity of the data. Covering the period from 1968 to 2022,
13
14 32 stringent protocols were applied to eliminate duplicate notifications, with each report
15
16 33 receiving a unique identification number for accurate referencing. The dataset offers up-
17
18 34 to-date information and includes comprehensive details for each notification, such as
19
20 35 anonymized patient data, notifier information, the severity of the ADR, the implicated
21
22 36 drug, and a description of the identified adverse reaction. Although the data pool was
23
24 37 already anonymized, the study underwent ethical review by the Ethics Committee of the
25
26 38 Faculty of Medicine and Biomedical Sciences of the University of Algarve, which
27
28 39 granted consent for data evaluation.

30
31
32
33
34 40 The compilation of notifications was conducted after filtering for relevant MedDRA
35
36 41 terms. Within these notifications, each drug was recognized by its active ingredient, in
37
38 42 accordance with WHODrug nomenclature standards. Moreover, the drugs were
39
40 43 classified into pharmacological categories following the WHO's Anatomical
41
42 44 Therapeutic Chemical (ATC) classification system. This method enabled a structured
43
44 45 analysis of the data, focusing on distinct pharmacological groupings.

45
46 46 In our study, we employed disproportionality analysis utilizing both the information
47
48 47 component (IC_{025}) and the reporting odds ratio (ROR). The IC_{025} compares the observed
49
50 48 frequency of a specific adverse reaction associated with a medication against its
51
52 49 expected frequency in the general population. The ROR calculates an odds ratio to
53
54 50 evaluate the association between a medication and an adverse event; an $ROR > 1$
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

51 indicates a positive association, suggesting that the medication-induced adverse reaction
52 occurs more frequently than expected. Therefore, while the IC adjusts observed and
53 expected frequencies using a Bayesian approach, the ROR offers a straightforward
54 measure of association based on odds ratios.

55 For the main medications evaluated using IC₀₂₅ and ROR, a bibliographic score was
56 developed to quantitatively determine the degree of nephrotoxicity evidenced in the
57 literature. Each drug was evaluated in 5 different bibliographic sources regarding its
58 role in the formation of kidney stones (two databases (8,9), one website (10), and two
59 reference books (11,12)). A bibliographic score (BS) was developed and considered a
60 surrogate for each drug lithogenic role (0 – not lithogenic; 1-2 – potentially lithogenic;
61 3-5 – lithogenic). The score assigned to each medication corresponded to the total
62 number of sources referencing the adverse event.

64 Results

65 Between 1968 and 2022, VigiBase, the WHO's global database, accumulated a total of
 66 33,932,051 notifications from numerous contributing countries. Out of these, we
 67 extracted 35,008 notifications associated with drug-induced nephrolithiasis, representing
 68 0.1% of all reports during this period. These notifications implicated 3,283 active
 69 ingredients or combinations suspected of causing drug-associated nephrolithiasis.
 70 Most notifications of drug-associated nephrolithiasis were reported by consumers
 71 (44.1%), followed by physicians (23.9%) and other health professionals (15.6%). The
 72 majority of reported cases originated from USA (72.8%), Canada (7.4%) and UK (2.8%).
 73 Female consumers accounted for the highest proportion of notifications (51.8%), with the
 74 most affected age group being 45-64 years old (29%), followed by those aged 18-44 years
 75 (16.2%), and the 65-74 years bracket (11.4%).
 76 The MedDRA term 'Nephrolithiasis' was the most frequently reported, constituting 94.2%
 77 of the notifications. 'Urinary Tract Infection' was the most common concurrent condition,
 78 noted in 8.3% of the cases (Table 1).

80 *Table 1 – Frequencies of either main and concomitant MedDRA terms most frequently reported*

Main MedDRA Terms reported		Concomitant MedDRA Terms reported	
Nephrolithiasis	94.2%	Urinary tract infection	8.3%
Ureterolithiasis	4.2%	Pain	7.9%
Crystalluria	1.6%	Fatigue	6.4%
Crystal urine present	1.1%	Nausea	6.0%
Medication crystals in urine present	0.1%	Back pain	6.0%
Urinary stone analysis	0.0%	Urinary tract infection	4.8%

81
 82 Among the pharmacological classes associated with drug-related nephrolithiasis, the
 83 ATC class L — Antineoplastic and Immunomodulating Agents — was most prevalent,
 84 accounting for 39.3% of the notifications, followed by almost as half of the notifications

85 by class ATC A – Alimentary Tract and Metabolism (14.8%), and by class ATC J –
 86 Antiinfectives of Systemic Use (14.6%).
 87 In terms of specific drugs, those with the highest disproportionality index — medications
 88 reported more frequently in this reaction than expected — included Indinavir (IC₀₂₅: 6.5),
 89 Amoxicillin (IC₀₂₅: 5.9), Atazanavir (IC₀₂₅: 5.3), and Topiramate (IC₀₂₅: 4.2). These drugs
 90 also had a high average bibliographic score of 3.75, within an interval of 3 to 5,
 91 demonstrating their known nephrotoxicity. Conversely, those most frequently reported
 92 (absolute numbers) as Adalimumab (n=2,193), Infliximab (n=1,300), Etanercept
 93 (n=1,287), and the COVID-19 vaccine (n=1,140) (Tozinameran accounted for 56.8% and
 94 Elasmomeran for 27.0% of the cases), showed a low average bibliographic score of 0.75,
 95 with scores ranging from 0 to 2. These scores suggest the possibility of new nephrotoxins.
 96 Of the medications most frequently reported or with the highest disproportionality, 50%
 97 had no bibliographic references indicating a lithogenic role (BS of 0), while 23.3% were
 98 considered potential nephrotoxins (BS 1-2), with another 36.7% of those drugs evaluated
 99 being considered known nephrotoxins (BS 3-5), as detailed in table 2.

100

101 *Table 2 – Drugs most associated with nephrolithiasis or having a higher disproportionality index and their relationship*
 102 *with the bibliographic score.*

Active Ingredient	Notifications	ATC Class	Phenotype	IC ₀₂₅	ROR	BS
Indinavir	820 (2,3%)	J	Nefrolitíase	6,5	111,98	5
Sulfadiazin	95 (0,3%)	J	Nefrolitíase	3,4	22,73	4
Topiramate	734 (2,1%)	N	Nefrolitíase	4,2	21,16	4
Amoxicillin	227 (0,6%)	J	Cristalúria	5,9	1,48	3
Amoxicillin-Clavulanic Acid	60 (0,4%)	J	Cristalúria	2,7	10,76	3
Atazanavir	447 (1,3%)	J	Nefrolitíase	5,2	47,34	3
Ritonavir	202 (0,6%)	J	Nefrolitíase	3,2	10,54	3
Tocilizumab	238 (0,7%)	L	Nefrolitíase	1,6	3,58	3
Adalimumab	2193 (6,3%)	L	Nefrolitíase	1,7	3,44	2
Lansoprazole	607 (1,7%)	A	-	-	8,95	2

1	Mesalazine	102 (0,2%)	A	Nefrolitíase	1,8	4,48	2
2	Teriparatide	901 (2,6%)	H	Nefrolitíase	2,4	5,65	2
3	Etanercept	1287 (3,7%)	L	Nefrolitíase	1,1	2,26	1
4	Infliximab	1300 (3,7%)	L	Nefrolitíase	2,7	6,96	1
5	Lenalidomide	492 (1,4%)	L	-	-	1,57	1
6	Alendronic Acid- Colecalciferol	106 (0,3%)	M	Nefrolitíase	3,7	18,98	0
7	Fumaric Acid	394 (1,1%)	D	Nefrolitíase	1,3	2,61	0
8	Ibandronic Acid	89 (0,1%)	M	Nefrolitíase	1,6	3,12	0
9	Zolendronic Acid	255 (0,5%)	M	Nefrolitíase	1,8	4,21	0
10	Colecalciferol	46 (0,1%)	M	Nefrolitíase	2,3	6,2	0
11	Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	326 (0,9%)	J	Nefrolitíase	2,8	8,07	0
12	Golimumab	165 (0,1%)	L	Nefrolitíase	1,6	3,63	0
13	Interferon beta-1a	973 (2,8%)	L	Nefrolitíase	2,1	4,70	0
14	Natalizumab	607 (1,7%)	L	-	-	3,57	0
15	Omeprazole	573 (1,6%)	A	-	-	4,13	0
16	Oxybate Sodium	615 (1,8%)	N	-	-	10,69	0
17	Pantoprazole	399 (1,1%)	A	-	-	4,93	0
18	Rofecoxib	422 (1,2%)	M	-	-	6,22	0
19	Tofacitinib	378 (1,1%)	L	-	-	3,17	0
20	Covid-19 Vaccine	1141 (3,3%)	J	Nefrolitíase	-2,1	0,24	0

103 *Legend: ATC A – Alimentary Tract and Metabolism, ATC H – Systemic Hormonal Preparations (excluding sex*
 104 *hormones and insulins), ATC J – Antiinfectives for Systemic Use, ATC L – Antineoplastic and Immunomodulating*
 105 *Agents, ATC M – Musculo-Skeletal System, ATC N – Nervous System*

106

107 In 77.3% of the notifications for drug-associated nephrolithiasis, the cases were classified
 108 as serious, primarily due to the development of medically important conditions, which
 109 accounted for 67.4% of these cases and followed caused / prolonged hospitalization
 110 (42.2%). Within the serious outcomes, the ATC class A — Alimentary Tract and
 111 Metabolism — was most frequently implicated in fatal outcomes, reported in 31.9% of
 112 such cases. Sitagliptin emerged as the most frequently reported active ingredient in these
 113 notifications, accounting for 10.8%.

114

65

115 Discussion

1
2
3 116 To the best of the authors' knowledge, this study is one of the first to compile results from
4
5 117 VigiBase, one of the world's largest databases of spontaneous adverse drug reaction
6
7
8 118 (ADR) notifications. It highlights drugs frequently implicated in these notifications, both
9
10 119 by reporting frequency and disproportionality index.

11
12 120 Surprisingly, over 70% of the primary drugs reported, or with a high disproportionality
13
14 121 index, were found to be non-lithogenic or only potentially lithogenic. Drug-associated
15
16
17 122 nephrolithiasis appears to be a rare condition (or underdiagnosed), corroborated by the
18
19
20 123 minimal spontaneous notifications during the study period.

21
22 124 Globally, men are more predisposed to developing kidney stones (13), although recent
23
24 125 data suggest a shifting epidemiology, with an increasing incidence among women (14).

25
26
27 126 Our findings reflect this trend, showing a higher reporting frequency among female
28
29
30 127 consumers (51.8%) compared to males (43.6%), although specific epidemiological data
31
32 128 on drug-associated nephrolithiasis are scarce.

33
34 129 In our analysis and considering the main medications evaluated, half were considered
35
36
37 130 potential new nephrotoxins or lithogenic drugs, considering their BS of 0. Overall, the
38
39
40 131 medications evaluated showed moderate to low disproportionality values, except for
41
42 132 some medications with BS 3-5. This suggests that the association of these medications
43
44 133 with the phenotype in question is not strong.

45
46
47 134 In these potential new nephrotoxins or lithogenic agents, some come to our attention.

48
49 135 One of these medications is the combination Alendronic Acid + Colecalciferol (IC₀₂₅ 3.7
50
51 136 and ROR 18.98), which did not reveal bibliographic references obtained through our
52
53
54 137 bibliographic score. However, the absence of this association is curious since deeper
55
56
57 138 research shows associations between colecalciferol (IC₀₂₅ 2.3 and ROR 6.29) and
58
59 139 nephrolithiasis (15). This raises the question of why the combination alendronic acid +
60
61
62
63
64
65

140 colecalciferol does not have such literary references. One possible reason is that this
141 combination actually represents the association of two medications that are antagonistic
142 to the formation of renal stones. Alendronic acid not only reduces urinary calcium
143 excretion (16), but also inhibits the crystallization of the calcium-phosphate complex (17)
144 thereby preventing kidney stone formation.

145 Another medication considered a potential new nephrotoxin is the antiviral combination
146 of **Emtricitabine + Tenofovir disoproxil** (IC₀₂₅ 2.8 e ROR 8.07), to which no literary
147 references associating this dual combination with the development of nephrolithiasis
148 could be found, even after extensive research, including exploration within HIV
149 medication literature. **Interferon beta-1 alpha**, is another potential new lithogenic drug
150 (IC₀₂₅ 2.1 and ROR 4.7), in which thorough literary evaluation failed to uncover any
151 references that even remotely support this association. The same with Natalizumab (ROR
152 3.57), nor even in the evaluation of biosimilars (18).

153 **Ibandronic acid** has been reported as a therapeutic solution for reducing kidney stone
154 formation (19), noted as one of the most potent inhibitors of crystallization (19).
155 However, we found 83 notifications associating this medication with this phenotype.
156 Upon further evaluation of these notifications, only 5 of them co-reported other lithogenic
157 drugs as a concomitant medication, suggesting a potential bias in attributing the
158 association between nephrolithiasis and ibandronic acid. Similar reasoning can be applied
159 to evaluating the association between **zoledronic acid** and nephrolithiasis. However,
160 among those medications in which our BS was null, there are those in which we were
161 able, in a deeper literary search, to find associations with nephrolithiasis. One of those
162 examples was Omeprazole and Pantoprazol, to which is known their association with
163 nephrolithiasis in a dose-dependent manner (20). **Tofacitinib**, despite having a BS of 0,
164 is already known for its association with nephrolithiasis (21), albeit showing a low

165 association with an IC_{025} of 1.49 and an ROR of 2.85. The same occurred with **Sodium**
166 **Oxybate**, which has also seen nephrolithiasis reported as an ADR in other references
167 (22).

168 In the description of the results of drug-associated nephrolithiasis, we found that certain
169 medications were reported much more significantly than others. Among these,
170 **Adalimumab** (IC_{025} 1.7 e ROR 3.44) stands out (6.3% of the notifications), which
171 showed an BS of 2, indicating that it is already a medication with some evidence of
172 nephrotoxicity. This medication is a monoclonal antibody that blocks TNF-alpha (23),
173 used in the treatment of diseases such as Crohn's disease and Ankylosing Spondylitis,
174 with literary references associating it with this phenotype (24). However, as
175 nephrolithiasis is an apparent extra-articular manifestation of the disease (25) and
176 Adalimumab is used to treat these conditions, it is plausible that there may be biases
177 associated with the incidence of nephrolithiasis associated with the use of Adalimumab.
178 In fact, recently, in a study evaluating the odds ratio of biological treatments and
179 nephrolithiasis, Adalimumab showed an OR of 1.1 without statistical significance (p
180 <0.05) (26).

181 Similarly to Adalimumab, **Infliximab** (IC_{025} 2.7 e ROR 6.96) – a monoclonal anti-TNF-
182 alpha antibody (27), was also described in the reported spontaneous notifications (3.7%).
183 Indeed, prevalence studies of renal stone disease in patients treated with anti-TNF have
184 demonstrated a significant association between this class of drugs and increased risk of
185 nephrolithiasis and recently this association was widely described in a Danish population-
186 based study, which expressed an increased risk of nephrolithiasis in patients under this
187 type of medication (28).

188 Finally, **Etanercept**, a fusion protein of the p75FC receptor of human tumor necrosis
189 factor obtained by DNA recombinant technology, used in the treatment of rheumatoid

190 arthritis, juvenile idiopathic arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, etc. (29),
191 was the third most reported medication in notifications of renal stone disease associated
192 with medication use, being involved in 3.7% of the notifications obtained. Its association
193 with the nephrolithiasis phenotype, according to our results, was considered very weak -
194 IC_{025} of 1.1 and ROR of 2.26. However, there may be some pathophysiological substrate
195 for this association since Etanercept has been associated with the development of
196 hypercalcemia (30), which is a strong risk factor for the development of kidney stones.
197 Among the medications showing a stronger association with nephrolithiasis (due to their
198 high disproportionality index), **Indinavir** stands out. This medication exhibited the
199 highest IC_{025} among the highlighted drugs, with an IC_{025} of 6.5 and ROR 111.98,
200 indicating a significantly higher disproportionality index concerning nephrolithiasis. In
201 other words, it is involved in nephrolithiasis notifications much more frequently than
202 expected in the general population. This aligns with extensive literature documenting the
203 association between Indinavir and nephrolithiasis. In fact, it is estimated that
204 approximately 20% of patients taking this medication present some type of urinary
205 crystallization or even the presence of kidney stones (31), with isolated kidney stone
206 formation estimated to have an incidence between 4-13% (32). The formation of kidney
207 stones results from the excretion of Indinavir in the urine, which has low urinary
208 solubility, leading to crystal formation (33), causing up to 67% of patients treated with
209 Indinavir to present with asymptomatic crystalluria, with symptoms in 8% and
210 nephrolithiasis in 3% (34).
211 Another medication strongly linked to this phenotype is **Amoxicillin** (IC_{025} 5.9). In fact,
212 the association of Amoxicillin with kidney stones is well known, especially when used in
213 high intravenous doses (35). Despite this lithogenic effect, it also appears that this
214 association is a characteristic of its pharmacological class, largely associated with the

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

215 elimination of colonization by *Oxalobacter formigenes* (36), leading to fecal degradation
216 of oxalate. *Oxalobacter formigenes*, by degrading oxalate in the intestine, results in lower
217 urinary oxalate concentration, thus providing protection against calcium oxalate stone
218 formation.

219 Similarly, **Atazanavir**, another medication for HIV infection treatment, showed a strong
220 link to nephrolithiasis (IC₀₂₅ 5.3 and ROR 47.34), often used in conjunction with other
221 antivirals, notably ritonavir (37). Although its label states that nephrolithiasis associated
222 with Atazanavir is “rare” (38), this association has been reported in post-marketing
223 contexts (37). Specifically, Atazanavir significantly increases the risk of nephrolithiasis
224 more than other regimens involving other protease inhibitors (39). Atazanavir, by
225 reaching high urinary concentrations, triggers the formation of Atazanavir crystals (4),
226 but only after long periods of exposure to the medication (40), which is the mechanism
227 of its association with nephrolithiasis. Indeed, switching from Atazanavir to other
228 antivirals is recommended in patients who have developed kidney stones (41).

229 Finally, **topiramate**, a medication indicated for migraine prophylaxis, was another
230 medication that showed a strong association with this phenotype (IC₀₂₅ 4.2 and ROR
231 21.16). One of the earliest references to the association between topiramate and
232 nephrolithiasis was in the year 2000 (42) and since then, publications have been made
233 about the various changes caused by topiramate, both in pediatric ages, and in the
234 underlying urinary pathophysiological mechanisms of kidney stone formation (43), where
235 kidney stone formation results from the development of hypocitraturia and elevated
236 urinary pH, leading to high formation of calcium phosphate stones. It is estimated that
237 patients taking an average dose of 300 mg/day and with an average treatment duration of
238 48 months have a prevalence of symptomatic nephrolithiasis of 10.7% (44), although this
239 association is disputed by some authors (45).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

240 Although pharmacovigilance studies do not provide definitive conclusions, they offer
241 insights for further discussion and confirmation in dedicated studies. Identifying
242 medications with high IC₀₂₅ values should lead to several implications, particularly in
243 terms of surveillance (46). A medication with a high IC₀₂₅ value should undergo more
244 rigorous and frequent monitoring by healthcare professionals and regulatory agencies
245 (EMA, FDA, ANVISA), which may conduct a more detailed safety review. This could
246 involve additional data analysis, epidemiological studies, or even clinical trials to confirm
247 the association between the medication and the adverse reaction (47). In essence, a high
248 IC₀₂₅ serves as a potential alert signal that can trigger a series of actions aimed at ensuring
249 patient safety and maintaining the medication's continued effectiveness, while balancing
250 the benefits and risks of treatment (48).

251 Population-based or cohort studies published about drug-associated nephrolithiasis are
252 scarce. One study that utilized a pharmacovigilance database specifically evaluated acute
253 kidney injury in the context of nephrolithiasis but exclusively in patients using SGLT-2
254 inhibitors (49). Other studies that also assessed pharmacovigilance databases for the
255 adverse reaction 'nephrolithiasis' did so exclusively for specific medications or classes
256 such as proton pump inhibitors (PPIs) (50) and SGLT-2 inhibitors (51). Another
257 population based studies only reflects a significant increase in the annual incidence of
258 nephrolithiasis, at an average rate of 1%, in both children and adults, to which medications
259 available on the market may have also contributed (52). Delving into the existing
260 literature, our data support medications such as topiramate, sulfadiazide, indinavir,
261 atazanavir, antibiotics, among other frequently implicated medications (53) (54), while
262 also putting into perspective the possibility of new lithogenic agents.

263 Research on nephrolithiasis associated with medication use also involves advancing our
264 understanding of the mechanisms associated with the development of nephrolithiasis,

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

265 whether they are metabolic risk factors related to receptors, promoters, and inhibitors, or
266 through the evaluation of the roles of the immune system, microbiome, or sex hormones
267 (55). In addition to this pathway, the discovery of new medications or new treatment or
268 prevention pathways for nephrolithiasis (56), may also help find new solutions to reduce
269 or prevent the development of nephrolithiasis associated with medication use. The
270 exploration of new biomarkers and the use of artificial intelligence will certainly provide
271 more answers to the countless questions currently being asked. Pharmacovigilance-based
272 studies, in the future, whether through the development of connectable networks between
273 various databases or through the introduction of deep learning, will improve the
274 identification of signals and enhance the post-marketing knowledge of newly introduced
275 medications (57).

276 This study boasts several strengths, beginning with the generalizability of its results.
277 Drawing from VigiBase, a database aggregating data from over a hundred countries,
278 ensures the findings can be generalized across diverse populations. Another significant
279 advantage is the standardized approach to data collection mandated by VigiBase,
280 employing both the MedDRA dictionary and WHOdrug. This standardization minimizes
281 biases in data manipulation, enhancing the reliability of the study. Additionally, the
282 study's ability to identify signals is noteworthy. Leveraging such a comprehensive data
283 source facilitates the detection of drugs associated with specific adverse reactions,
284 potentially uncovering new signals. Furthermore, the integration of the IC₀₂₅
285 disproportionality index into VigiBase data streamlines the analysis process, reducing the
286 likelihood of calculation errors or biases that may arise with other disproportionality
287 indices.

288 However, this study is subject to certain limitations. Firstly, it relies on spontaneous
289 notifications of adverse drug reactions (ADRs), which may not necessarily imply a causal

1 290 relationship between the reported drug(s) and the observed manifestations. Secondly, our
2 291 classification of lithogenic roles based on five bibliographic references may not be as
3
4 292 precise as direct evidence linking drugs to kidney lithiasis. But the results of our study
5
6 293 may also be influenced by several biases inherent in pharmacovigilance studies. Among
7
8 294 these biases, we highlight underreporting bias, which can lead to an underestimation of
9
10 295 the frequency of adverse events, making a medication appear safer than it actually is.
11
12 296 Additionally, there is the bias of selective reporting, where there is a tendency to report
13
14 297 newer adverse reactions (Weber effect), more severe reactions, or those associated with
15
16 298 well-known medications, creating a false perception of higher risk for these drugs.
17
18 299 Furthermore, since the majority of notifications assessed involve more than one
19
20 300 medication, we must also consider recall or information bias, where clinical information
21
22 301 obtained may inadvertently be distorted (incorrect information regarding occurrence,
23
24 302 severity, or medications involved) or significant parts of information may be missing,
25
26 303 leading to conclusions that are not based on all actual facts. This could even lead to
27
28 304 wrongly attributing causality to a different medication (58).
29
30 305 Despite these caveats, the study provides valuable insights into medications most
31
32 306 commonly associated with nephrolithiasis, highlighting several drugs with potential new
33
34 307 lithogenic roles. However, further studies are required to confirm these findings.
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

308

309

310 Conclusion

1
2
3 311 Pharmacovigilance studies enable direct data collection from clinical settings, and their
4
5 312 analysis can pinpoint medications most frequently associated with specific phenotypes,
6
7
8 313 underscoring the need for heightened scrutiny of these drugs and emphasizing the
9
10 314 importance of enhanced surveillance to improve patient safety.

11
12 315 Reports of drug-associated kidney stones in VigiBase are infrequent. Our data highlights
13
14
15 316 some of the medications most linked to nephrolithiasis, identifying those with a strong
16
17 317 association through disproportionality indices (IC₀₂₅ and ROR). Additionally, this study
18
19
20 318 employed a bibliographic score developed by the authors to identify potential new
21
22 319 nephrotoxins. These findings necessitate targeted studies to evaluate the lithogenic
23
24
25 320 potential of these medications.

26
27 321 Nevertheless, clinicians should remain vigilant when prescribing these drugs, monitoring
28
29
30 322 patients for kidney stone development and minimizing potential iatrogenic effects. The
31
32 323 authors urge every clinic to actively report any adverse drug reactions encountered in
33
34
35 324 clinical practice.

36
37 325
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

326 **Data availability statement:**

327 The data will be available for consultation if deemed necessary

328

329 **Disclaimer**

330 The data presented in this study were sourced from VigiBase. The interpretation and

331 reporting of these findings are solely the responsibility of the author(s) and should not

332 be construed as an official policy or interpretation of the Uppsala Monitoring Centre.

333

334 **Acknowledgements section**

335 A very special thanks to the Uppsala Monitoring Centre for allowing access to VigiBase

336 for the completion of this work.

337

338 **Funding**

339 No funding was received to assist with the preparation of this manuscript

340

341 **Authors' Contributions**

342 A.B. wrote the draft, A.M. assisted in data elaboration, and A.M.M. along with A.C.

343 revised the manuscript.

344

345 **Competing Interests**

346 The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

347

348 **Conflict of Interest Statement**

349 The authors have no conflict of interest.

350

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

351 **Declaration of Generative AI and AI-assisted technologies in the**
352 **writing process**

353 The authors did not use generative AI and AI-assisted technologies in the writing
354 process.

355

356

357


358 **Bibliography**

- 1
2
3 359
4
5 360 1. Nojaba L, Guzman N. National Library of Medicine. 2023. Nephrolithiasis.
- 6 361 2. Stamatelou K, Goldfarb DS. *Epidemiology of Kidney Stones*. Vol. 11,
7 362 *Healthcare (Switzerland)*. MDPI; 2023.
- 8 363 3. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and
9 364 Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs*.
10 365 2018 Feb 20;78(2):163–201.
- 11 366 4. Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, Imamura A, Hishima T, Ando M.
12 367 Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J*. 2015 Apr 1;8(2):137–42.
- 13 368 5. Dong BJ, Rodriguez RA, Goldschmidt R! F. Sulfadiazine-induced Crystalluria
14 369 and Renal Failure in a Patient With AIDS. *JABFP*. 1998;
- 15 370 6. Go T. Effect of antiepileptic drug polytherapy on crystalluria. *Pediatr Neurol*.
16 371 2005 Feb;32(2):113–5.
- 17 372 7. Paul E, Conant KD, Dunne IE, Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Linshaw MA, et al.
18 373 Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide
19 374 therapy. *Epilepsy Res*. 2010 Jun;90(1–2):151–6.
- 20 375 8. European Union [Internet]. 2024 [cited 2024 May 1]. European Medicines
21 376 Agency. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/glossary/summary-](https://www.ema.europa.eu/en/glossary/summary-product-characteristics)
22 377 [product-characteristics](https://www.ema.europa.eu/en/glossary/summary-product-characteristics)
- 23 378 9. UpToDate [Internet]. 2024 [cited 2024 May 1]. UpToDate. Available from:
24 379 www.uptodate.com
- 25 380 10. Drugs.com [Internet]. 2024 [cited 2024 May 1]. Drugs.com. Available from:
26 381 www.drugs.com
- 27 382 11. James E. T, Douglas A. M, editors. *Drug-Induced Diseases*. 3rd ed. Bethesda:
28 383 American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
- 29 384 12. Ray SD, editor. *Side Effects of Drugs Annual 38 - A Worldwide Yearly Survey*
30 385 *of New Data in Adverse Drug Reactions*. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2016.
- 31 386 13. Ferraro PM, Taylor EN, Curhan GC. Factors associated with sex differences in
32 387 the risk of kidney stones. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023 Jan
33 388 1;38(1):177–83.
- 34 389 14. Gillams K, Juliebø-Jones P, Juliebø SØ, Somani BK. Gender Differences in
35 390 Kidney Stone Disease (KSD): Findings from a Systematic Review. Vol. 22,
36 391 *Current Urology Reports*. Springer; 2021.
- 37 392 15. Letavernier E, Daudon M. Vitamin d, hypercalciuria and kidney stones. Vol. 10,
38 393 *Nutrients*. MDPI AG; 2018.
- 39 394 16. Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-
40 395 associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int*. 2011
41 396 Feb;79(4):393–403.
- 42 397 17. Yasui T, Itoh Y, Okada A, Hamamoto S, Hirose M, Kobayashi T, et al.
43 398 Alendronate reduces the excretion of risk factors for calcium phosphate stone
44 399 formation in postmenopausal women with osteoporosis. *Urol Int*. 2009
45 400 Sep;83(2):226–9.
- 46 401 18. Wessels H, von Richter O, Velinova M, Höfler J, Chamberlain P, Kromminga A,
47 402 et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic similarity of biosimilar
48 403 natalizumab (PB006) to its reference medicine: a randomized controlled trial.
49 404 *Expert Opin Biol Ther*. 2023 Dec 2;23(12):1287–97.
- 50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1 405 19. Prochaska M. Bisphosphonates and management of kidney stones and bone
2 406 disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021 Mar;30(2):184–9.
- 3 407 20. Simonov M, Abel EA, Skanderson M, Masoud A, Hauser RG, Brandt CA, et al.
4 408 Use of Proton Pump Inhibitors Increases Risk of Incident Kidney Stones. *Clinical*
5 409 *Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Jan;19(1):72-79.e21.
- 6 410 21. Song YK, Song J, Kim K, Kwon JW. Potential Adverse Events Reported With
7 411 the Janus Kinase Inhibitors Approved for the Treatment of Rheumatoid Arthritis
8 412 Using Spontaneous Reports and Online Patient Reviews. *Front Pharmacol*. 2022
9 413 Jan 11;12.
- 10 414 22. Thorpy MJ, Arnulf I, Foldvary-Schaefer N, Morse AM, Šonka K, Chandler P, et
11 415 al. Efficacy and Safety of Lower-Sodium Oxybate in an Open-Label Titration
12 416 Period of a Phase 3 Clinical Study in Adults with Idiopathic Hypersomnia. *Nat*
13 417 *Sci Sleep*. 2022 Oct;Volume 14:1901–17.
- 14 418 23. Abbott Laboratories. Humira Summary of Product Characteristics.
15 419 Queenborough; 2003 Sep.
- 16 420 24. Adam A. Bilateral Obstructive Ureteral Stones After Using a Dose of Frozen
17 421 Adalimumab in a Patient With Crohn’s Disease. *Am J Gastroenterol*.
18 422 2016;S1651.
- 19 423 25. Jakobsen AK, Jacobsson LTH, Patschan O, Askling J, Kristensen LE. Is
20 424 Nephrolithiasis an Unrecognized Extra-Articular Manifestation in Ankylosing
21 425 Spondylitis? A Prospective Population-Based Swedish National Cohort Study
22 426 with Matched General Population Comparator Subjects. *PLoS One*. 2014 Nov
23 427 25;9(11):e113602.
- 24 428 26. Alameddine Z, Abi Melhem R, Dimachkie R, Rabah H, Chehab H, El Khoury M,
25 429 et al. Risk of Nephrolithiasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease
26 430 Receiving Biologic Treatment. *J Clin Med*. 2023 Sep 22;12(19):6114.
- 27 431 27. European Medicines Agency. Remicade (infliximab). London; 2012.
- 28 432 28. Dimke H, Winther-Jensen M, Allin KH, Lund L, Jess T. Risk of Urolithiasis in
29 433 Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Danish Cohort Study
30 434 1977–2018. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Dec;19(12):2532-
31 435 2540.e2.
- 32 436 29. Wyeth Lederle. Etanercept - Resumo das Características do Medicamento. 2000.
- 33 437 30. Tsevi YM, Aydin S, Durez P, Labriola L. Hypercalcémie sévère et insuffisance
34 438 rénale aiguë induites par étanercept. *Nephrol Ther*. 2018 Nov;14(6):478–82.
- 35 439 31. Schwartz BF, Schenkman N, Armenakas NA, Stoller ML. Imaging
36 440 Characteristics of Indinavir Calculi. *J Urol*. 1999;161:1085–7.
- 37 441 32. Saltel E, Angel JB, Futter NG, Walsh WG, O’rourke K, Mahoney JE. Increased
38 442 prevalence and analysis of risk factors for indinavir nephrolithiasis. *J Urol*.
39 443 2000;164:1895–7.
- 40 444 33. Gagnon RF, Alli AI, Watters AK, Tsoukas CM. Indinavir crystalluria. *Kidney*
41 445 *Int*. 2006 Dec;70(12):2047.
- 42 446 34. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology:*
43 447 *Indinavir Nephrotoxicity*. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017 Jan
44 448 1;69(1):e3.
- 45 449 35. Garnier AS, Dellamaggiore J, Brilland B, Lagarce L, Abgueguen P, Furber A, et
46 450 al. High incidence of amoxicillin-induced crystal nephropathy in patients
47 451 receiving high dose of intravenous amoxicillin. *J Clin Med*. 2020 Jul 1;9(7):1–11.
- 48 452 36. Joshi S, Goldfarb DS. The use of antibiotics and risk of kidney stones. Vol. 28,
49 453 *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. Lippincott Williams and
50 454 Wilkins; 2019. p. 311–5.
- 51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1 455 37. KRKA. Atazanavir - Summary of Product Characteristics. 2019.
2 456 38. European Medicines Agency. Atazanavir Krka (atazanavir). 2019.
3 457 39. Grant MT, Eisner BH, Bechis SK. Ureteral Obstruction Due to Radiolucent
4 458 Atazanavir Ureteral Stones. *J Endourol Case Rep*. 2017 Dec;3(1):152–4.
5 459 40. de Lastours V, De Silva EFR, Daudon M, Porcher R, Loze B, Sauvageon H, et al.
6 460 High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic
7 461 patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013 Aug;68(8):1850–6.
8 462 41. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, et al.
9 463 High incidence of renal stones among hiv-infected patients on ritonavir-boosted
10 464 atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing
11 465 antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Nov 1;55(9):1262–9.
12 466 42. Takhar J, Manchanda R. Nephrolithiasis on topiramate therapy. *Can J Psychiatry*.
13 467 2000 Jun;45(5):491–3.
14 468 43. Pelzman DL, Kazi E, Jackman S V., Semins MJ. Urinary Metabolic Disturbances
15 469 During Topiramate Use and their Reversibility Following Drug Cessation.
16 470 *Urology*. 2022 Jul;165:139–43.
17 471 44. Maalouf NM, Langston JP, Van Ness PC, Moe OW, Sakhaee K. Nephrolithiasis
18 472 in topiramate users. *Urol Res*. 2011 Aug;39(4):303–7.
19 473 45. Shen AL, Lin HL, Tseng YF, Lin HC, Hsu CY, Chou CY. Topiramate may not
20 474 increase risk of urolithiasis: A nationwide population-based cohort study.
21 475 *Seizure*. 2015 Jul 1;29:86–9.
22 476 46. Cutroneo PM, Sartori D, Tuccori M, Crisafulli S, Battini V, Carnovale C, et al.
23 477 Conducting and interpreting disproportionality analyses derived from
24 478 spontaneous reporting systems. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*. 2024
25 479 Jan 26;3.
26 480 47. European Medicines Agency [Internet]. 2023. Medicines under additional
27 481 monitoring.
28 482 48. Harpaz R, DuMouchel W, LePendou P, Bauer-Mehren A, Ryan P, Shah NH.
29 483 Performance of Pharmacovigilance Signal-Detection Algorithms for the FDA
30 484 Adverse Event Reporting System. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Jun 11;93(6):539–
31 485 46.
32 486 49. Frent I, Leucuta D, Bucsa C, Farcas A, Casoinic F, Mogosan C. A Description of
33 487 Acute Renal Failure and Nephrolithiasis Associated With Sodium–Glucose Co-
34 488 Transporter 2 Inhibitor Use: A VigiBase Study. *Front Pharmacol*. 2022 Aug 8;13.
35 489 50. Makunts T, Cohen I V., Awdishu L, Abagyan R. Analysis of postmarketing
36 490 safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal
37 491 injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep*. 2019 Feb
38 492 19;9(1):2282.
39 493 51. Alshehri BJ, Shalabi HS. SGLT-2 Inhibitors and Their Correlation With Kidney
40 494 Stones. A Systematic Review. *Journal of Health and Rehabilitation Research*.
41 495 2024 Apr 25;4(2):282–90.
42 496 52. Tasian GE, Ross ME, Song L, Sas DJ, Keren R, Denburg MR, et al. Annual
43 497 Incidence of Nephrolithiasis among Children and Adults in South Carolina from
44 498 1997 to 2012. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016
45 499 Mar;11(3):488–96.
46 500 53. Matlaga BR, Shah OD, Assimos DG. Drug-induced urinary calculi. *Rev Urol*.
47 501 2003;5(4):227–31.
48 502 54. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and
49 503 Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs*.
50 504 2018 Feb 20;78(2):163–201.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1 505 55. Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Deng Q, Liang H. Recent advances on the
2 506 mechanisms of kidney stone formation (Review). *Int J Mol Med*. 2021 Jun
3 507 11;48(2):149.
4 508 56. Khan SR, Canales BK. Proposal for pathogenesis-based treatment options to
5 509 reduce calcium oxalate stone recurrence. *Asian J Urol*. 2023 Jul;10(3):246–57.
6 510 57. Trifirò G, Crisafulli S. A New Era of Pharmacovigilance: Future Challenges and
7 511 Opportunities. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*. 2022 Feb 25;2.
8 512 58. Faillie JL. Case–non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation.
9 513 *Therapies*. 2019 Apr;74(2):225–32.
10 514
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65



CAPÍTULO 9.

DESORDENS TUBULARES

9.1. Introdução

Os túbulos renais são, conjuntamente com os corpúsculos renais, os constituintes dos nefrónios – as unidades funcionais do rim (353). Na constituição dos túbulos renais podemos considerar um túbulo contornado proximal, a ansa de Henle e o túbulo contornado distal, os quais são responsáveis pelas necessidades metabólicas como a oxidação dos ácidos gordos, metabolismo da glucose e aminoácidos (353). Os túbulos renais são o mecanismo primário através dos quais o organismo pode reabsorver pequenas moléculas, as quais podem ser reabsorvidas por mecanismos que são quer específicos quer saturáveis (354).

A disfunção tubular renal traduz-se num grupo heterogéneo de doenças, as quais envolvem a disfunção de transportadores e canais no sistema tubular renal (355), causando a redução da reabsorção e o aumento das perdas urinárias destas substâncias.

A disfunção tubular renal pode manifestar-se pela retenção azotada, glicosúria, poliúria, distúrbios electrolíticos diversos bem como alterações transitórias na concentração de bicarbonato (com distúrbios ácido-base) (353), resultando também na incapacidade de gerar urina suficientemente concentrada em resposta a estímulo fisiológico (356).

A disfunção tubular pode ser mais evidente a nível proximal ou distal, apesar da maioria das desordens de transporte envolver o túbulo proximal (354). As desordens do túbulo proximal podem causar, entre outros, a síndrome renal de Fanconi, a qual se caracteriza por glicosúria, aminoacidúria, bicarbonatúria, fosfatúria (frequentemente com calciúria), uricosúria e proteinúria de proteínas de baixo peso molecular (355), resultante da não absorção dessas substâncias no túbulo contornado proximal. Os distúrbios a nível da ansa de Henle podem condicionar quadros como o Síndrome de Bartter ou a Hipomagnesémia familiar com hiper calciúria (355). Já as desordens tubulares distais mais conhecidas são o Síndrome de Gitelman ou o Síndrome de Gordon (355). Quando a disfunção tubular se processa a nível dos túbulos coletores, podemos ter quadros como o Pseudohipoaldosteronismo tipo 1, o Síndrome de Liddle, o Síndrome do excesso aparente de mineralocorticóide ou a Acidose Tubular Distal tipo I hereditária (355).

Um dos quadros mais conhecidos de disfunção renal é a Acidose Tubular Renal (ATR), a qual pode ser resultante de distúrbios dos túbulos proximais ou distais, denominadas, respetivamente, de ATR tipo II ou ATR tipo I e IV (357). No entanto, todas estas alterações decorrem de doenças e não do uso de medicamentos, para os quais não foi possível encontrar epidemiologia descritiva.

São já conhecidos alguns medicamentos lesivos dos túbulos renais como é o caso dos AINEs, antifúngicos como a anfotericina B, antibióticos como os aminoglicosídeos, vancomicina, piperacilina-tazobactam, ou agentes contrastados (358). No entanto, muitos destes medicamentos causam nefrite intersticial aguda, onde a biópsia renal é o *gold standard* para o diagnóstico (359). Tal resulta em que, nestas situações, o

diagnóstico presuntivo seja o mais frequentemente utilizado, com a suspensão do medicamento suspeito e a avaliação da resposta a essa suspensão.

9.2. Resultados

No período avaliado (1968-2022), e após a seleção dos termos MedDRA, foi possível obter um total de 135.908 notificações referentes ao cluster reunido de notificações que expressam algum tipo de disfunção tubular renal associada ao uso de medicamentos, o que perfaz 0,40% de todas as notificações reportadas na VigiBase.

O número de notificações tem vindo a incrementar desde 1969, altura em que foram reportadas as duas primeiras notificações deste tipo de reações adversas, até alcançar um pico em 2021, onde foram notificadas 13.158 notificações, ou 9,7% do total de notificações de disfunção tubular associada ao uso de medicamentos, perfazendo um crescimento anual médio de 14%.

Estas notificações tiveram proveniência, principalmente, dos EUA, seguido da República da Coreia e da França, num total de 104 países notificadores. Portugal foi o 22º maior contribuinte para este cluster (Gráfico 45).

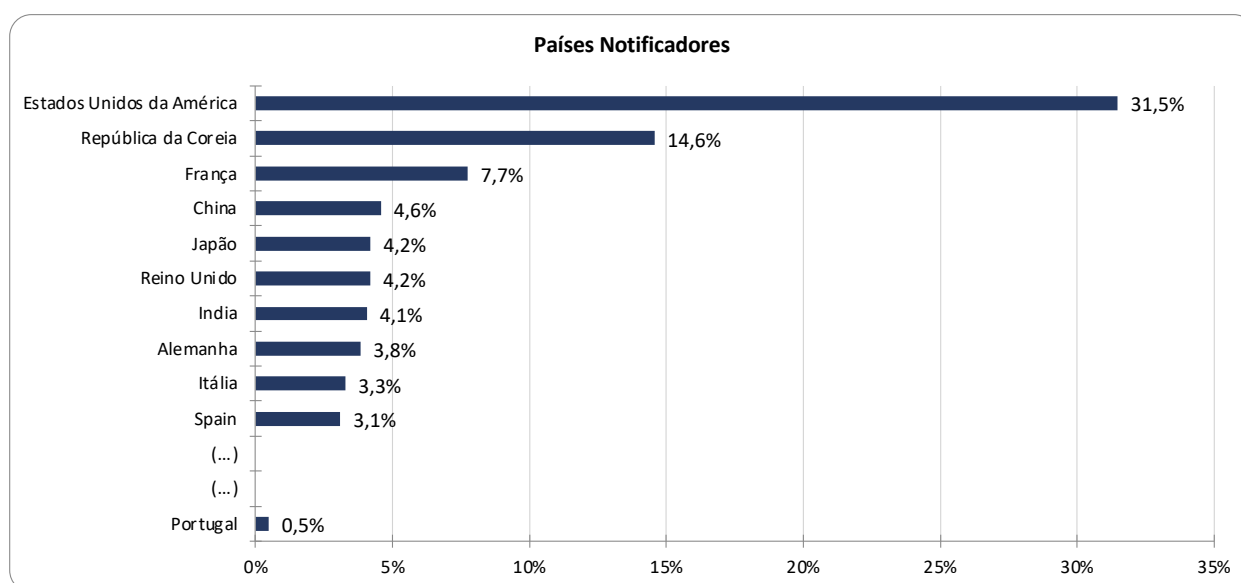


Gráfico 45 Principais países notificadores de RAM expressas no cluster “Desordens Tubulares”

Do ponto de vista dos agentes notificadores, e à semelhança dos capítulos da “Doença Renal Aguda” e “Desordens Glomerulares”, os médicos foram os principais agentes notificadores com mais do dobro dos outros profissionais de saúde que constituíram o segundo grupo mais envolvido nas notificações (Gráfico 46).

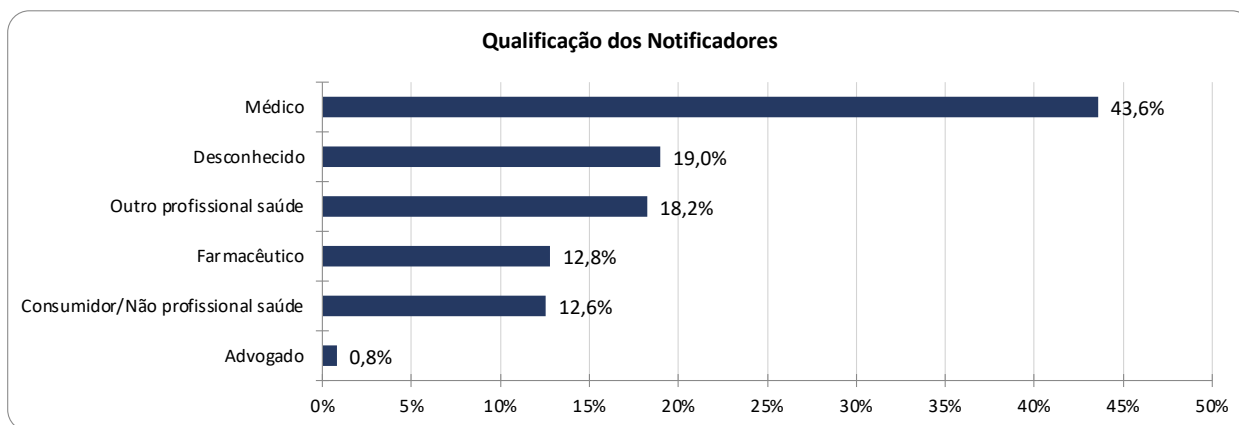


Gráfico 46 Qualificação dos agentes notificadores das RAM pertencentes ao cluster “Desordens Tubulares”

As notificações das “Desordens Tubulares” associadas ao uso de medicamentos reportaram, principalmente, consumidores do sexo feminino (50,2%), seguido dos do sexo masculino (45,0%), não tendo sido possível identificar o sexo do consumidor em 4,8% das notificações. Também à semelhança do que ocorreu com os restantes fenótipos foi o grupo etário entre os 45-64 anos que mais esteve envolvido nas notificações reportadas, seguido dos consumidores com mais de 75 anos. A idade pediátrica apresentou a segunda prevalência mais elevada neste trabalho, apesar deste cluster apresentar a idade média mais elevada entre os clusters avaliados – $60,86 \pm 20,71$ anos (Gráfico 47).

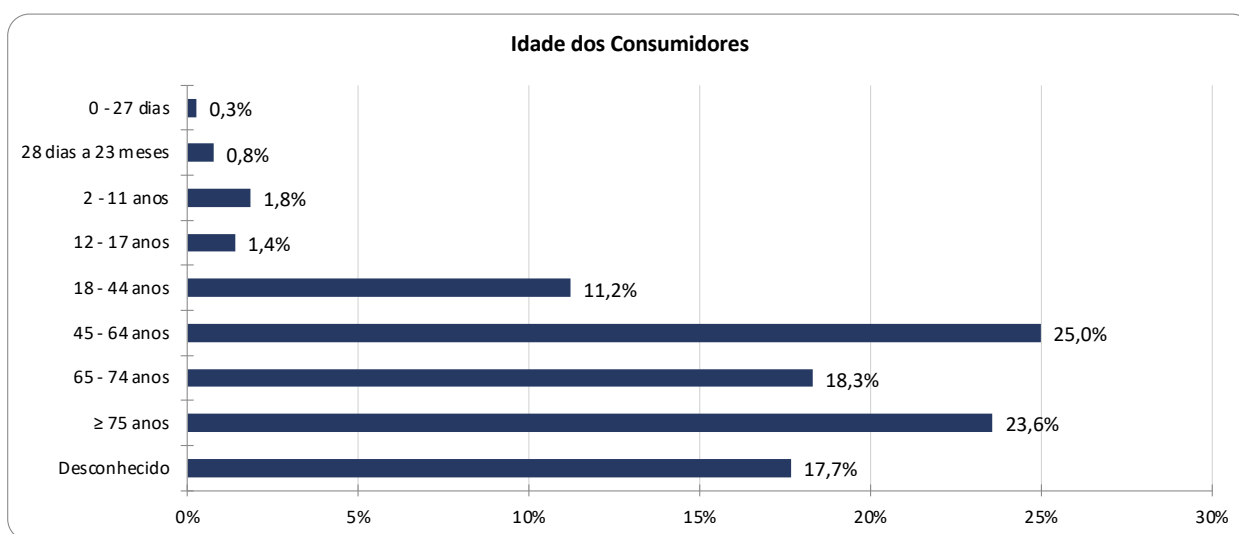


Gráfico 47 Distribuição das notificações por escalões etários dos consumidores com RAM descritas no cluster “Disfunção Tubular”

O distúrbio tubular manifesta-se, principalmente, através de alterações eletrolíticas ou distúrbios ácido-base, sendo um dos principais critérios para a suspeição do seu diagnóstico. De facto, o termo “Hipocaliémia” foi o principal termo notificado para expressar algum tipo de disfunção tubular em mais de 50% das notificações. Longe destes valores ficou a “Hipercaliémia”, e ainda mais afastados ficaram termos como a “Hipomagnésémia”, “Hipofosfatémia”, entre outros. Não se verificaram diferenças relativamente às manifestações quando avaliadas por sexo. Em associação a estes termos principais foram

Desordens Tubulares

reportados outros termos concomitantes para descreverem a clínica relatada pelo consumidor. Entre estes destacam-se os termos “Hiponatremia” e “Lesão renal aguda” como os mais referidos entre as notificações das “Desordens Tubulares” (Tabela XLIX).

Tabela XLIX Principais termos MedDRA reportados e co-reportados no fenótipo “Desordens Tubulares” associados ao uso de medicamentos

Principais Termos MedDRA Reportados		Principais Termos MedDRA Co-Reportados	
Hipocaliemia	52,5%	Hiponatremia	8,8%
Hipercalemia	27,8%	Lesão renal aguda	8,0%
Hipomagnesemia	7,1%	Diarreia	6,2%
SIADH	4,9%	Náusea	5,4%
Hipofosfatemia	4,3%	Vômitos	5,2%
Anomalia tubular renal	1,8%	Astenia	4,4%
Glicosúria	1,6%	Anemia	4,0%
Diabetes insipidus	1,5%	Desidratação	3,9%
Síndrome Fanconi	1,0%	Hipotensão	3,7%
Acidose tubular renal	1,0%	Fadiga	3,6%

Legenda: SIADH – Síndrome da secreção inapropriada de ADH

Todos estes termos MedDRA descritos apresentam medicamentos suspeitos associados. A classe medicamentosa que viu, de forma significativa, mais medicamentos reportados foi a classe ATC: C, seguido, com menos de metade das notificações, pela classe ATC: L e da classe ATC: A, à semelhança do que se tem vindo a constatar ao longo deste trabalho (Tabela L).

Tabela L Classes medicamentosas - ATC (WHODrug) envolvidas nas notificações do fenótipo “Desordens Tubulares” associadas ao uso de medicamentos

ATC: C Sistema Cardiovascular	44,3%
ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	18,7%
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	16,5%
ATC: J Anti-infecciosos de Uso Sistémico	15,8%
ATC: S Órgãos dos Sentidos	13,4%
ATC: N Sistema Nervoso	12,5%
ATC: D Fármacos Usados em Dermatologia	10,7%
ATC: B Sangue e Órgãos Hematopoiéticos	7,4%
ATC: G Sistema Genito-Urinário e Hormonas Sexuais	6,8%
ATC: M Sistema Músculo-Esquelético	6,3%
ATC: R Aparelho Respiratório	5,7%
ATC: V Vários	5,4%

ATC: H Fármacos Hormonais Sistêmicos, com Exclusão das Hormonas Sexuais e Insulinas	4,3%
ATC: P Anti-Parasitário, Insecticidas e Repelentes	0,5%

Pelo predomínio dos distúrbios do potássio (especificamente a hipocaliémia) e com o predomínio dos medicamentos da classe ATC: C, não foi com surpresa que se constatou a presença de vários diuréticos entre o top-5 dos principais princípios ativos reportados. De facto, a furosemida foi o medicamento mais notificado, seguido da Espironolactona, da Hidroclorotiazida e, como não diurético, da Anfotericina B. Associados a estes medicamentos, outros houve que estiveram envolvidos, mas que de acordo com o agente notificador apresentaram um papel “concomitante”, considerados não-suspeitos. No entanto, entre estes, voltamos a encontrar a furosemida descrita como medicamento concomitante, na segunda posição em termos de princípios ativos mais reportados, só ultrapassado pelo AAS, como aliás se tem vindo a verificar ser um medicamento bastante prevalente nos princípios ativos concomitantes mais descritos no nosso trabalho (Tabela LI).

Tabela LI Principais princípios ativos “Suspeitos” descritos nas notificações espontâneas do fenótipo “Desordens Tubulares” associadas ao uso de medicamentos

Principais Princípios Ativos “Suspeitos”			Principais Princípios Ativos “Concomitantes”		
Furosemida	ATC: C	15,3%	Ácido Acetilsalicílico	ATC: B	6,7%
Espironolactona	ATC: C	4,3%	Furosemida	ATC: C	5,7%
Hidroclorotiazida	ATC: C	2,5%	Paracetamol	ATC: N	3,9%
Anfotericina B	ATC: L	2,3%	Amlodipina	ATC: C	3,9%
Indapamida	ATC: C	1,8%	Potássio	ATC: A	3,6%

Na avaliação por sexo, a Furosemida e a Espironolactona continuaram a ser os medicamentos mais frequentemente reportados, não se verificando diferenças significativas na distribuição dos princípios ativos pelos diferentes sexos.

Um dos objetivos deste trabalho é entender quais os medicamentos que mais frequentemente são descritos em notificações espontâneas referentes a episódios de desordens tubulares. E conseguirmos constatar os principais princípios ativos descritos entre as várias classes ATC identificadas como as mais frequentemente envolvidas. Como se pode constatar na Tabela LII, entre outros princípios ativos encontram-se também medicamentos já conhecidos como causadores de desordens tubulares como é o caso dos diuréticos, alguns antibióticos e antifúngicos.

Desordens Tubulares

Tabela LII Principais princípios ativos reportados nas notificações do fenótipo “Desordens Tubulares”, por classe ATC (WHODrug)

ATC: C		ATC: L		ATC: A		ATC: J		ATC: S	
Furosemida	34,3%	Cisplatina	8,9%	Cloreto de Potássio	8,5%	TMP-SMX	10,8%	Furosemida	12,4%
Espironolactona	9,7%	Tacrolimus	5,4%	Anfotericina B	8,5%	Anfotericina B	9,0%	Hidroclorotiazida	9,6%
Hidroclorotiazida	5,6%	Carboplatina	5,0%	Omeprazol	8,1%	Anf. B Lipos.	6,0%	Paclitaxel	9,0%
Indapamida	3,8%	Fluorouracil	4,0%	Prednisona	4,7%	Tozinameran	5,5%	Dexametasona	7,6%
Lisinopril	3,6%	Lenalidomida	3,9%	Dexametasona	4,4%	Pip-Taz	6,8%	Ibuprofeno	6,2%

Legenda: Anf. B Lipos: Anfotericina B Lipossômica; Pip-Taz: Piperacilina-Tazobactam; TMP-SMX: Trimetropim-Sulfametoxazol.

No entanto, apesar de avaliarmos classes ATC distintas, é surpreendente a relativa estabilidade dos vários termos MedDRA reportados em cada uma dessas classes, principalmente no que se refere ao termo “Hipocaliémia”, “Hipercaliémia” e “Hipomagnesémia” (

Tabela LIII).

Tabela LIII Principais termos MedDRA reportados nas notificações do fenótipo “Disfunção Tubular” associados ao uso de medicamentos, por classe ATC

ATC: C		ATC: L		ATC: A		ATC: J		ATC: S	
Hipocaliémia	58,8%	Hipocaliémia	48,8%	Hipocaliémia	45,1%	Hipocaliémia	49,5%	Hipocaliémia	47,2%
Hipercaliémia	35,0%	Hipercaliémia	21,7%	Hipercaliémia	29,5%	Hipercaliémia	24,5%	Hipercaliémia	31,5%
Hipomagnesémia	2,8%	Hipomagnesemia	16,7%	Hipomagnesemia	13,6%	Hipomagnesmia	6,0%	Hipomagnesemia	8,1%
SIADH	2,1%	Hipofosfatémia	7,9%	SIADH	3,6%	Hipofosfatémia	5,8%	Hipofosfatémia	4,4%
Hipofosfatémia	1,1%	SIADH	5,5%	Hipofosfatémia	2,9%	Anomalia tubular renal	5,5%	SIADH	3,1%

Legenda: SIADH – Síndrome da secreção inapropriada de ADH

É, de facto, entre os termos MedDRA co-reportados que conseguimos encontrar alguma diferenciação entre as várias classes ATC reportadas. De facto, as classes ATC: L e J apresentam termos concomitantes relativamente sobreponíveis, apesar de frequências distintas, mais versadas para termos do foro gastrointestinal, um pouco à semelhança do que também aconteceu com a classe ATC: S. De resto, sem estranheza, constatamos termos como a hipotensão associada à classe ATC: C, ou o predomínio do termo LRA na classe ATC: A, tal como previsto com base nos capítulos anteriores (Tabela LIV).

Tabela LIV Principais termos MedDRA co-reportados nas notificações do cluster "Desordens Tubulares" associadas ao uso de medicamentos, por classe ATC

ATC: C		ATC: L		ATC: A		ATC: J		ATC: S	
Hiponatremia	9,50%	Diarreia	17,50%	LRA	12,80%	LRA	10,70%	LRA	11,0%
LRA	8,40%	Náuseas	12,30%	Hipocalcémia	7,10%	Hiponatremia	6,40%	Diarreia	7,4%
Hipotensão	3,50%	Anemia	11,50%	Hiponatremia	7,10%	Diarreia	5,70%	Hiponatremia	6,8%
Astenia	3,30%	Vómitos	11,10%	Diarreia	6,50%	Vómitos	5,50%	Náuseas	6,4%
Vómitos	3,00%	Hiponatremia	10,20%	Vómitos	5,50%	Náuseas	5,40%	Vómitos	6,1%

Legenda: LRA – Lesão renal aguda

No caso específico das “Desordens Tubulares”, atendendo aos vários fenótipos que traduzem o envolvimento do túbulo, é pertinente aprofundar cada uma das principais manifestações, traduzindo os principais medicamentos associados com cada uma dessas manifestações. Neste cluster obtivemos os seguintes principais medicamentos “suspeitos” associados aos principais termos MedDRA reportados (Tabela LV):

Tabela LV Principais princípios ativos “Suspeitos” reportados nas “Desordens Tubulares” associadas aos principais termos MedDRA

Principais Termos MedDRA Reportados	Principais Princípios Ativos “Suspeitos”
Hipocaliémia	Furosemida (26,3%)
	Anfotericina B (4,1%)
	Hidroclorotiazida (4,0%)
	Indapamida (3,2%)
	Cisplatina (1,7%)
Hipercaliémia	Espironolactona (14,5%)
	Lisinopril (5,7%)
	Trimetropim-Sulfametoxazol (5,4%)
	Potássio (4,8%)
	Enalapril (4,6%)
Hipomagnesémia	Omeprazol (11,4%)
	Cisplatina (7,8%)
	Cetuximab (6,1%)
	Panitumumab (4,9%)
	Pantoprazol (5,1%)
SIADH	Duloxetina (5,7%)
	Carbamazepina (5,1%)
	Sertralina (5,1%)
	Citalopram (5,1%)
	Paroxetina (4,5%)
Hipofosfatémia	Ferro (18,8%)
	Tenofovir (6,2%)
	Denosumab (6,0%)
	Ácido Zolendróico (3,6%)
	Emtricitabina + Tenofovir (3,5%)

9.3. Prognóstico

As notificações referentes à disfunção tubular associada ao uso de medicamentos foram consideradas como notificações graves em 57,5% dos casos. Como tem sido usual nos clusters anteriores, os principais motivos para que tal classificação fosse considerada foi ou o ter causado ou prolongado o internamento, ou o desenvolvimento de uma condição médica importante (Gráfico 48).

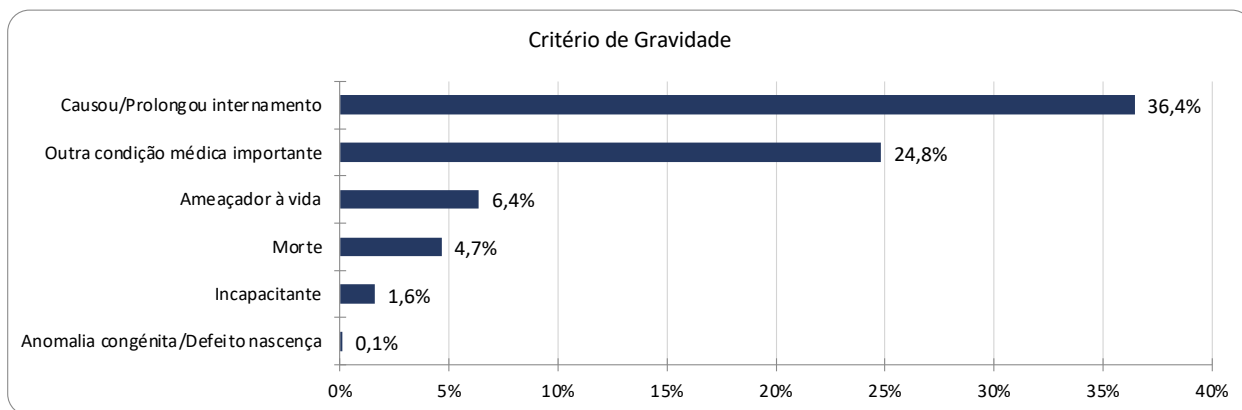


Gráfico 48 Principais critérios de gravidade das notificações espontâneas do fenótipo "Desordens Tubulares" associadas ao uso de medicamentos

Em 6,0% das notificações, o *outcome* fatal foi reportado. Apesar do escalão etário mais envolvido continuar a ser aquele com idades compreendidas entre os 45-64 anos (à semelhança da globalidade das notificações), o sexo reportado nestas manifestações fatais foi principalmente o masculino, ao contrário da população geral descrita neste cluster onde predominou o sexo feminino.

Novamente os médicos foram os principais notificadores destas notificações fatais (49,8%), seguidos por outros profissionais (18,3%) e dos próprios consumidores/não profissionais de saúde (11,4%).

À semelhança do previamente descrito, os distúrbios iónicos foram os principais termos também descritos nas notificações fatais, com um predomínio evidente das alterações do potássio, à semelhança do que já tinha sido mencionado nos parágrafos anteriores. A LRA foi o termo co-reportado mais frequente, sendo concordante com a mortalidade aumentada (

Tabela LVI).

Tabela LVI Principais termos PT reportados nas notificações fatais dos "Desordens Tubulares"

Principais Termos MedDRA		Termos MedDRA Co-Reportados	
Hipocaliémia	45,1%	Lesão renal aguda	12,4%
Hipercaliémia	30,1%	Hiponatrémia	10,8%
Hipomagnesemia	8,8%	Diarreia	9,1%
SIADH	6,6%	Náuseas	8,0%
Hipofosfatémia	5,3%	Vômitos	7,5%
Desordem tubular renal	2,2%	Astenia	6,4%
Diabetes Insipidus	1,8%	Anemia	6,2%
Síndrome Fanconi	1,6%	Desidratação	5,8%
Acidose Tubular Renal	1,4%	Hipotensão	5,5%
Hiperfosfatémia	1,3%	Fadiga	5,3%

Legenda: SIADH – Síndrome secreção inapropriada de ADH

A concorrerem para estes termos, tivemos principalmente quer a classe ATC: C quer, a nível dos princípios ativos, os diuréticos. Contudo, relativamente a estes últimos, apesar de voltámos a constatar a presença de diuréticos nos primeiros dois lugares, já não temos o predomínio que se verificou na globalidade das notificações reportadas neste cluster das "Desordens Tubulares" (Tabela LVII).

Tabela LVII Medicamentos suspeitos e classes ATC mais frequentemente inscritas nas notificações fatais referentes aos "Desordens Tubulares"

Principais Classe Medicamentosas		Principais Princípios Ativos	
ATC: C Sistema Cardiovascular	34,9%	Furosemida	6,5%
ATC: L Agentes Antineoplásicos e imunomoduladores	25,6%	Espironolactona	4,5%
ATC: C Sistema Cardiovascular	19,5%	Cisplatina	2,1%
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	16,8%	Vacina Covid-19	2,0%
ATC: N Sistema Nervoso	15,6%	Trimetropim-Sulfametoxazol	2,0%

Apesar de a classe ATC: L ter sido a segunda classe mais reportada (em número) nestas notificações fatais, uma avaliação da mortalidade por classe revela que a classe ATC: L é a classe que maior mortalidade transporta entre os seus princípios ativos, seguida de perto pelas classes ATC: M e ATC: B (Gráfico 49). Curioso foi constatar a relativa baixa mortalidade associada aos medicamentos da classe ATC: C, quando esta classe viu os seus medicamentos a serem os mais envolvidos e reportados nas notificações fatais.

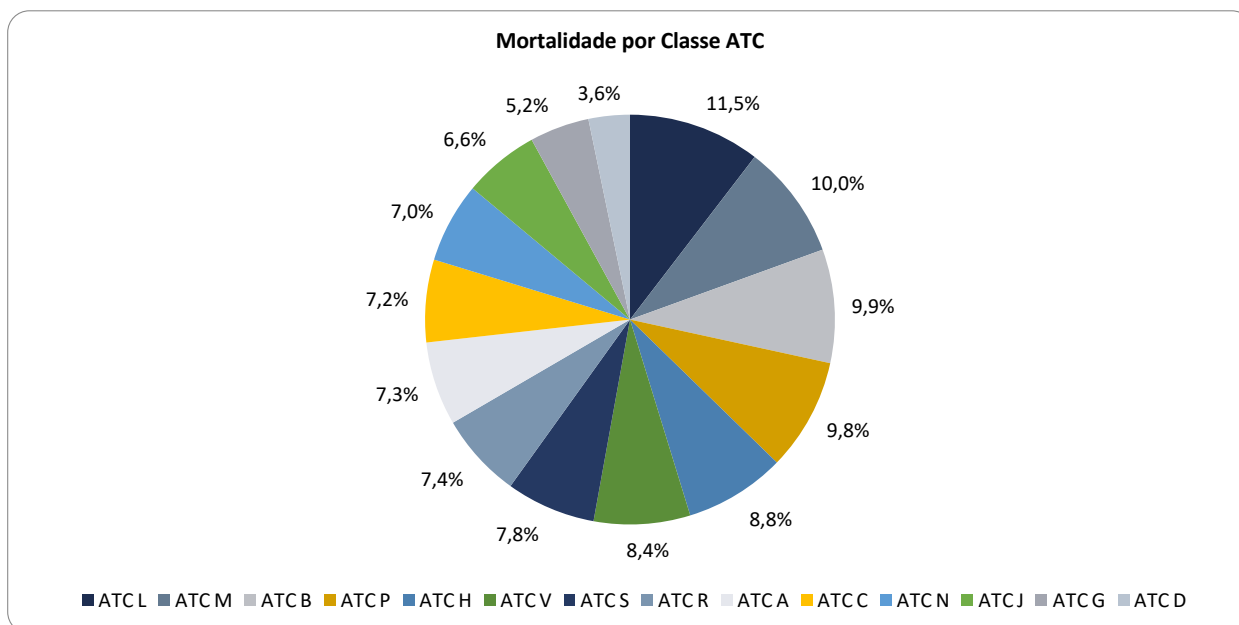


Gráfico 49 Mortalidade em cada classe ATC nas notificações do cluster "Desordens Tubulares"

9.4. Score Bibliográfico e Índices de Desproporcionalidade

Avaliando novamente os principais princípios ativos reportados para o seu grau associativo a determinados fenótipos, bem como a evidência literária sobre a sua toxicidade renal, destacamos o Lítio como o medicamento com maior grau associativo neste cluster, seguido do Tenofovir, Adefovir e Panitumumab como medicamentos com elevados índices de desproporcionalidade (avaliação pelo IC_{025}). Já no que respeita ao *Reporting Odds Ratio*, destacamos a associação Cobicistat + Elvitegravir + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil, o Inotersen e a associação Emtricitabina + Tenofovir disoproxil como princípios ativos com elevada desproporcionalidade avaliada por este quociente.

Do ponto de vista do score bibliográfico e dentro do cluster "Desordens Tubulares", é de destacar que uma significativa proporção dos medicamentos avaliados com este score já era conhecida na sua nefrotoxicidade (53,48% com $SB \geq 3$). Aliás, a desproporcionalidade das "Desordens Tubulares" foi a mais elevada, atendendo aos quatro *clusters* renais avaliados (IC_{025} médio de $5,04 \pm 1,64$). Os restantes medicamentos identificados e avaliados com o score bibliográfico apresentaram uma distribuição equitativa entre os "potencialmente nefrotóxicos" ($SB 1-2$) com 25,58%, e os com potencial para "novos nefrotóxicos" ($SB 0$) com 20,94%.

De salientar a elevada desproporcionalidade que se fez sentir ao longo da distribuição dos principais princípios ativos de acordo com o seu score bibliográfico. Efetivamente é de destacar o IC_{025} de $5,56 \pm 1,83$ para o $SB \geq 3$, o IC_{025} de $4,32 \pm 0,75$ para o $SB 1-2$, e o IC_{025} de $4,53 \pm 1,55$ para aqueles com $SB 0$. Este forte pendor associativo para os diversos fenótipos das "Desordens Tubulares" fez-se também sentir a nível das várias classes medicamentosas, com a classe ATC: C a apresentar a maior desproporcionalidade global

(IC₀₂₅ 5.62±1,30), tendo sido a classe ATC: A aquela que apresentou menor desproporcionalidade, embora, ainda assim, com 4,34±1,22 (Tabela LVIII).

Desordens Tubulares

Tabela LVIII Principais princípios ativos reportados quer por número de notificações, quer por índice de desproporcionalidade, avaliados de acordo com o fenótipo associado e por score bibliográfico nas "Desordens Tubulares" Associadas ao Uso de Medicamentos

Princípios Ativos	Notificações	Classe ATC	ROR	IC ₀₂₅	Fenótipo	SB
Furosemida	20553 (15,3%)	C	228,02 [224,30-231,80]	7,0	Hipocaliémia	5
Topiramato	325 (0,2%)	N	5,41 [4,67-6,26]	6,0	Acidose tubular renal	5
Emtricitabine + Tenofovir disoproxil	706 (0,5%)	J	16,47 [15,15-17,89]	5,7	Síndrome Fanconi	5
Lítio	1563 (1,2%)	N	50,42 [47,69-53,32]	8,9	Diabetes Insípida Nefrogénica	4
Tenofovir disoproxil	1108 (0,8%)	J	55,00 [51,96-58,21]	8,2	Disfunção tubular renal	4
Adefovir	431 (0,3%)	N	93,76 [80,56-109,11]	7,5	Hipofosfatémia	4
Espironolactona	5764 (4,3%)	C	264,28 [256,02-272,80]	7,5	Hipercaleiémia	4
Indapamida	2427 (1,8%)	C	99,38 [94,93-104,04]	6,3	Hipocaliémia	4
Ifosfamida	479 (0,4%)	L	18,33 [16,51-20,34]	6,1	Síndrome Fanconi	4
Potássio	2096 (1,6%)	A	69,90 [66,54-73,42]	6,0	Hipercaleiémia	4
Amilorida + Hidroclorotiazida	988 (0,7%)	C	95,70 [80,14-114,28]	5,9	Hipercaleiémia	4
Metolazona	448 (0,3%)	C	84,90 [76,12-94,69]	5,9	Hipocaliémia	4
Sertralina	641 (0,5%)	N	4,92 [4,45-5,45]	4,8	SIADH	4
Mirtazapina	279 (0,2%)	N	5,93 [5,11-6,87]	4,4	SIADH	4
Cisplatina	2249 (1,7%)	L	11,71 [11,05-12,40]	4,2	Hipomagnesemia	4
Anfotericina B	3157 (2,3%)	J	17,38 [15,68-19,27]	4,0	Desordem tubular renal	4
Ácido Valpróico	639 (0,5%)	N	5,37 [4,89-5,89]	3,1	SIADH	4
Ciclosfosfamida	1034 (0,8%)	L	3,64 [3,32-4,00]	1,9	Hipofosfatémia	4
Finerenona	42 (0,0%)	C	113,69 [81,13-159,31]	6,8	Hipercaleiémia	3
Clorotalidona	610 (0,5%)	C	84,88 [77,39-93,09]	5,9	Hipocaliémia	3

Desordens Tubulares

Anfotericina B	3157 (2,3%)	J	72,11 [69,57-74,75]	5,8	Hipocaliémia	3
Carbamazepina	597 (0,4%)	N	0,04 [0,01-0,14]	4,4	SIADH	3
Dexametasona	1171 (0,9%)	H	3,42 [3,17-3,68]	1,6	Hipocaliémia	3
Tacrolimus	1644 (1,2%)	L	10,70 [9,95-11,50]	5,6	Atrofia tubular renal	2
Ácido Micofenólico	778 (0,6%)	L	5,55 [4,99-6,18]	5,4	Atrofia tubular renal	2
Omeprazol	1874 (1,4%)	A	11,96 [11,33-12,62]	4,8	Hipomagnesemia	2
Pantoprazol	998 (0,7%)	A	9,40 [8,70-10,16]	4,6	Hipomagnesemia	2
Ritonavir	256 (0,2%)	J	7,98 [6,73-9,46]	3,9	Síndrome Fanconi	2
Ácido Zoledrónico	861 (0,6%)	M	5,84 [0,82-41,64]	3,7	Hipofosfatémia	2
Carboplatina	1278 (1,0%)	L	6,61 [6,10-7,15]	3,4	Hipomagnesemia	2
Esomeprazol	808 (0,6%)	A	5,17 [4,73-5,65]	3,4	Hipomagnesemia	2
Hidroclorotiazida	3332 (2,5%)	C	15,42 [14,01-16,98]	4,5	SIADH	1
Indapamida	2427 (1,8%)	C	11,84 [10,03-13,97]	4,3	SIADH	1
Furosemida	20553 (15,3%)	C	9,4 [8,68-10,18]	3,9	Hipomagnesemia	1
Ferro	1235 (0,9%)	B	20,25 [19,07-21,51]	6,6	Hipofosfatémia	0
Panitumumab	555 (0,4%)	L	42,59 [38,86-46,68]	6,6	Hipomagnesemia	0
Cetuximab	890 (0,7%)	L	17,72 [16,36-19,19]	5,4	Hipomagnesemia	0
Ácido Folínico	513 (0,4%)	V	7,80 [6,78-8,98]	4,3	Hipofosfatémia	0
Mesna	103 (0,1%)	R	14,30 [11,17-18,30]	4,1	Síndrome Fanconi	0
Candesartan + Hidroclorotiazida	158 (0,1%)	C	10,30 [7,41-14,30]	3,8	SIADH	0
Metformina	1461 (1,1%)	A	9,57 [9,02-10,17]	2,9	Hiperkaliémia	0
Paclitaxel	1110 (0,8%)	L	3,12 [2,84-3,43]	2,5	Hipomagnesemia	0
Vacina Covid-19	1896 (1,4%)	J	0,10 [0,09-0,11]	-1,8	Diabetes insípida	0

Legenda: SIADH – Síndrome secreção inapropriada de ADH

9.5. Realidade Portuguesa

Na avaliação da realidade Portuguesa foi possível identificar 647 notificações referentes a “Desordens Tubulares” associadas ao uso de medicamentos, afetando maioritariamente consumidores do sexo feminino (51,8%) e, apesar da idade média da população nacional se ficar pelos 63,85 ± 18,40 anos, o escalão etário com idades superiores a 75 anos foi o mais reportado (28,7%). À semelhança da população mundial, os termos “Hipocaliémia” e “Hipercaliémia” foram os mais frequentemente reportados, acompanhados por termos como a “Hiponatrémia”, “Lesão renal aguda” e “Acidose metabólica”, tal como expresso na Tabela LIX.

Tabela LIX Principais termos reportados e co-reportados nas notificações do fenótipo “Desordens Tubulares” associadas ao uso de medicamentos em Portugal

Principais Termos MedDRA		Termos MedDRA Co-Reportados	
Hipocaliémia	36,8%	Hiponatrémia	12,5%
Hipercaliémia	22,6%	Lesão renal aguda	11,9%
Hipomagnesémia	12,4%	Acidose metabólica	11,6%
SIADH	9,7%	Diarreia	10,8%
Hipofosfatémia	8,3%	Vómitos	8,2%

Legenda: SIADH – Síndrome secreção inapropriada de ADH

Entre os medicamentos mais frequentemente reportados nestas notificações, há a salientar a classe ATC: C como classe mais reportada, mais frequentemente representada pelo princípio ativo “Furosemida”, em linha com o que foi reportado na amostra mundial (Tabela LX).

Tabela LX classes medicamentosas e princípios ativos “Suspeitos” mais frequentemente referidos nas notificações Portuguesas referentes ao fenótipo “Desordens Tubulares”

Principais Classes Medicamentosas		Principais Princípios Ativos “Suspeitos”	
ATC: C Sistema Cardiovascular	36,0%	Furosemida	6,5%
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	26,1%	Lítio	5,6%
ATC: J Anti-Infeciosos de Uso Sistémico	21,2%	Omeprazol	5,4%
ATC: N Sistema Nervoso	20,2%	Metformina	4,8%
ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	13,9%	Indapamida	4,3%

A grande maioria das notificações espontâneas reportadas em Portugal foram consideradas “graves” (95,7%; n=619), sendo que apenas 21 (3,2%) foram fatais. A principal causa para a classificação de gravidade foi hegemonicamente motivada pelo “Desenvolvimento de uma condição médica importante” (64,3%) ou pela “Necessidade de hospitalização / prolongamento hospitalização” (62,6%). Associada a

estas notificações fatais estiveram medicamentos da classe ATC L e J (Tabela LXI), reportados no mesmo número de notificações.

Tabela LXI Principais classes medicamentosas ATC reportadas nas notificações fatais Portuguesas do fenótipo “Desordens Tubulares” associadas ao uso de medicamentos

Classes Medicamentosas ATC (WHODrug)	%
ATC: J Anti-infecciosos de Uso Sistémico	30,8
ATC: L Agentes Anti-Neoplásicos e Imunomoduladores	30,8
ATC: B Sangue e Órgãos Hematopoiéticos	19,2
ATC: A Trato Gastrointestinal e Metabolismo	15,4
ATC: C Sistema Cardiovascular	15,4

9.6. Discussão

O diagnóstico das tubulopatias é um tratado de fisiologia implicando o adequado conhecimento das funções tubulares (355). As suas manifestações são amplas e a dificuldade de caracterização deste cluster passa principalmente pelo facto de muitas das apresentações serem incompletas (360) (361).

A constituição dos próprios túbulos renais, nomeadamente a nível dos seus transportadores, muda ao longo da nossa vida e é diferente entre homens e mulheres (362). Estudos recentes demonstram que os rins são, a seguir aos órgãos reprodutores, os órgãos mais sensíveis ao estrogénio, influenciando vários co-transportadores, o que se traduz em variabilidade de várias condições clínicas que afetam os túbulos renais. Atualmente já é bem conhecida a diferença entre sexos, por exemplo, a nível da acidose tubular renal distal primária (363). Apesar destas evoluções no conhecimento da doença tubular, não são conhecidos estudos que tenham avaliado as diferenças, entre sexos, na afeção renal por medicamentos. No entanto, os nossos resultados, pelo menos de uma forma mais significativa ou grosseira, não permitem concluir que existam diferenças entre eles.

As desordens tubulares manifestam-se, principalmente, por alterações iónicas como a hiponatrémia, a hipomagnesémia, a hipo e hipercaliemia, além da hipocalcémia, sendo que a hipomagnesémia é, por exemplo, o principal distúrbio iónico encontrado durante o internamento hospitalar (364), ao passo que a hiponatrémia é a principal desordem eletrolítica encontrada na admissão de um serviço de urgência (365). No entanto, mais uma vez, não foi possível aos autores encontrar bibliografia que traduzisse as principais manifestações iónicas associadas ao uso de medicamentos, sendo que a distribuição dos diversos termos PT pelas várias classes também não permitiu aos autores agruparem de forma sindrómica, as manifestações de cada um ou de algumas classes medicamentosas.

Avaliando as notificações por nós obtidas, os distúrbios do potássio foram, de longe, os mais reportados. A hipocaliemia foi o distúrbio iónico mais frequentemente notificado, envolvendo mais de 50% das

notificações colhidas, provavelmente em relação com o predomínio de medicamentos da classe ATC: C reportados, em especial os diuréticos (366). De facto, a hipocaliemia, considerada grave quando inferior a 2,5 mEq/L (367), é um fenómeno frequente nos doentes medicados com diuréticos, podendo alcançar cifras na ordem dos 40% ou superiores – estas últimas perante diuréticos tiazídicos (368). Num estudo sueco, a prescrição de diuréticos de ansa ou tiazídicos associou-se, entre indivíduos adultos com acesso a cuidados de saúde, a um OR 1.76 para desenvolvimento de hipocaliemia (369). Os mecanismos subjacentes a tal associação são há muito conhecidos, resultando quer da maior afeção de sódio ao túbulo distal quer do hiperaldosteronismo secundário, com reabsorção de sódio em troca por expoliação de potássio (370). De salientar que mais de 50% das situações em que existe hipocaliemia significativa apresentam défice de magnésio concomitante (371), muitas vezes não identificado. De facto a associação entre estes dois distúrbios iónicos é tão significativa que estudos que avaliaram a incidência constataram que a presença de hipocaliemia em doentes com hipomagnesémia é de 28,6%, ao passo que em doentes com níveis séricos normais ou elevados de magnésio, a incidência de hipocaliemia foi de apenas 10,3% (372).

A hipercaliemia, assim definida por valores séricos de potássio >5,0-5,5 mEq/L (373), foi o segundo maior distúrbio reportado neste cluster de notificações, e em relação eventual com medicamentos conhecidamente associados ao seu desenvolvimento – diuréticos poupadores de potássio e IECAs (374) (375). Se o mecanismo da hipercaliemia associada aos primeiros é bastante direta, nos segundos, o bloqueio da angiotensina II bloqueia a produção de aldosterona, impedindo a reabsorção de sódio (e de água), o que leva à menor espoliação de potássio na urina com conseqüente hipercaliemia (376). No entanto, sendo a hipercaliemia bastante prevalente em doentes com DRC moderada/avançada, caso esta ou outra condição clínica associada a hipercaliemia estiver presente, não se podem excluir fatores confundidores na avaliação da imputabilidade (377).

A hipomagnesémia foi outro distúrbio reportado com frequência significativa, sendo um distúrbio iónico referente à presença de níveis baixos de magnésio no sangue em concentrações inferiores a 1,46 mg/dL, geralmente assintomática até valores de 1,2 mg/dL (378). Na população global estima-se que a prevalência de hipomagnesémia ronde entre os 2,5% a 15% (379) e que a mesma seja, frequentemente, uma manifestação das desordens tubulares localizados à ansa de Henle, local caracterizado por marcada reabsorção de magnésio e cálcio (355) – ex. síndrome de Bartter – mais precisamente na porção espessa da ansa de Henle. Vários medicamentos têm sido associados ao desenvolvimento de hipomagnesemia como é o caso de alguns antibióticos (ex. aminoglicosídeos, anfotericina B), diuréticos, antineoplásicos (ex. cisplatina), inibidores da calcineurina e IBP (380), a maior parte deles descrita no nosso trabalho.

A SIADH foi a segunda principal manifestação a ser reportada, sendo uma das causas de hiponatremia. Aliás a SIADH, apesar de não ser uma tubulopatia, condiciona alterações renais secundárias ao aumento da ação dos recetores da vasopressina, originando hiponatremia (381). No entanto, a SIADH pode ser

facilmente confundida com a síndrome de antidiurese inapropriada nefrogénica (NSIAD), neste caso uma tubulopatia, que também condiciona hiponatremia e que se diferencia da SIADH por apresentar níveis plasmáticos suprimidos de hormona antidiurética (382) (383). A SIADH tem sido associada a vários medicamentos, nomeadamente a carbamazepina, oxcarbamazepina, clorpromazina, ciclofosfamida e inibidores seletivos de recaptção da serotonina (381), à semelhança dos resultados por nós obtidos. Já a NSIAD não é uma condição frequente, exceto em doentes medicados com sais de lítio para desordens afetivas onde pode afetar cerca de 10% dos doentes sob tratamento de longo prazo (15 anos) (384).

A hipofosfatémia foi outra das condições reportadas mais frequentemente. Definida como a presença de valores séricos de fósforo inferiores a 2,5 mg/dL (0,8 mmol/L), ou como grave se os níveis séricos forem inferiores a 1 mg/dL (0,3 mmol/L) (385), é uma condição tida como frequente, podendo estar presente – quer na forma sintomática quer assintomática, até 5% dos doentes, sendo muito mais prevalente no alcoolismo, cetoacidose diabética ou sépsis onde pode chegar aos 80% (386). É uma condição associada aos medicamentos, conhecida principalmente na associação com diuréticos, bifosfonatos, antibióticos, insulinas e antiácidos (387).

Do ponto de vista de manifestações clínicas, as principais classes envolvidas e reportadas não apresentaram expressão de termos MedDRA que permitissem isolar quadros sindrômicos típicos ou diferenciáveis entre essas classes, reportando maioritariamente alterações iónicas, retenção azotada ou distúrbios gastrointestinais inespecíficos.

Entre os principais medicamentos avaliados, destaca-se a significativa percentagem daqueles cuja nefrotoxicidade já é conhecida (55,81%), o que contrapõe com apenas 23,26% daqueles considerados como potenciais novas nefrotoxinas – baseando-nos no nosso score bibliográfico. Contudo, estes medicamentos sem nefrotoxicidade conhecida pautaram-se por apresentarem uma desproporcionalidade significativa (IC_{025} de 4,53), mesmo quando comparado com aqueles com $SB \geq 3$ (IC_{025} de 5,47).

Começamos a nossa discussão por estes medicamentos com score bibliográfico nulo e que apresentaram maior desproporcionalidade: em primeiro lugar, começamos por destacar o Ferro, o qual foi reportado em mais de 1000 notificações, apresentou uma desproporcionalidade significativa com IC_{025} 6,6 e ROR 20,25 para a hipofosfatémia. A exposição ao ferro, geralmente entre 30 a 80 horas após a sua administração, condiciona múltiplas alterações da função renal tubular (388), com o desenvolvimento de proteinúria que, mesmo com as doses sugeridas pela farmacêutica, se manifesta nos 15 a 30 minutos após a administração deste medicamento (389). Além da proteinúria, e como mencionado acima, o Ferro também condiciona hipofosfatémia (390). Aliás, o grau de hipofosfatémia induzida pelo Ferro é distinto de acordo com a formulação estudada – a *odds* de experimentar hipofosfatemia seria 52,5 vezes maior com carboximaltose férrica do que com ferro derisomaltose em doentes com anemia ferropénica (391), podendo esta alteração durar por mais de três meses (392). Apesar dos dados não serem seguros (pela

falta de avaliação dos níveis de fósforo após administração de ferro), certos autores têm descrito uma incidência de hipofosfatemia entre os 40 e 70% (393). O mecanismo pelo qual o ferro condiciona hipofosfatemia decorre da toxicidade direta das células tubulares, do aumento dos níveis de *Fibroblast Growth Factor-23* (FGF-23) e da redução da 1,25-dihidroxitamina D (394).

O Panitumumab foi outro medicamento com um SB 0 e com elevada ligação à hipomagnesemia, através do seu IC₀₂₅ de 6,6 e ROR 42,59, tendo sido considerado medicamento suspeito para essa reação em 555 (0,4%) notificações obtidas. O Panitumumab (Vectibix[®]), um medicamento indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma colo-rectal metastizado, sem mutação KRAS (395), apresenta uma ligação bastante forte para o desenvolvimento de hipomagnesemia, mas é um medicamento para o qual, inicialmente, o seu score bibliográfico não retornou fontes literárias com tal associação. No entanto, uma avaliação mais aprofundada demonstra que este medicamento tem nas glomerulonefrites por imunocomplexos uma das suas consequências a nível renal (396), mas são as alterações iónicas resultantes de desordens tubulares que são mais frequentes, nomeadamente com a hipomagnesemia e hipocalcemia a revelarem, respetivamente 12% e 10% de incidência (397). Aliás, alguns estudos têm demonstrado inclusive incidências superiores, com valores de 30% e 14,5%, respetivamente para a hipomagnesemia e hipocalcemia associadas ao uso de panitumumab (398). A hipomagnesemia resulta da supressão da reabsorção de magnésio urinário quer pelo túbulo renal quer pelo intestino (399) sendo que como o magnésio é conhecido influenciador do cálcio sérico (pela influência na secreção da hormona paratiroideia), é com naturalidade que estes doentes desenvolvem também hipocalcemia (399).

Dentro da mesma família de medicamentos o Cetuximab, descrito em 890 (0,7%) notificações e com uma desproporcionalidade de 5,4 para a hipomagnesemia (ROR 17,72), foi também outra potencial nova nefrotoxina identificada (SB 0). No entanto, uma análise fora do nosso score, permite constatar a existência de alguns relatos que o associam ao desenvolvimento de desordens tubulares, mais precisamente para a hipomagnesemia (380), sendo que no nosso trabalho foi um dos princípios ativos associados ao desenvolvimento de tal distúrbio iónico.

Também o Paclitaxel apresentou uma ligação à hipomagnesemia (IC₀₂₅ 2,8 e ROR 3,12). Este medicamento é um taxoide usado no tratamento de carcinomas sólidos. Na revisão da literatura efetuada não foi possível encontrar suporte científico que associasse o Paclitaxel a esta alteração iónica. A única menção encontrada foi num estudo comparativo entre o cabazitaxel e o paclitaxel. Este avaliou os efeitos adversos de ambos os medicamentos e no qual foi possível identificar apenas três casos reportados de Hipomagnesemia com cada um destes agentes (400).

Tal como o ferro, o ácido folínico também apresentou associação à hipofosfatemia. No entanto, apesar de uma avaliação mais aprofundada da literatura, não foi possível retornar bibliografia que descrevesse já essa associação, nem foi possível encontrar uma razão crível a nível fisiopatológico para esta associação.

Outro medicamento com SB 0 foi o Mesna. Este medicamento usado na proteção do urotélio perante a administração de medicamentos tóxicos para tal estrutura, tem o 2-mercaptoetanossulfato de sódio como princípio ativo. Na avaliação da literatura é possível encontrar relação entre o Mesna e o Síndrome Fanconi, mas associado a um agente quelante como é o caso da Ifosfamida (401), pelo que a imputabilidade pode ser condicionada por este viés.

Entre estes medicamentos sem suporte nefrotóxico pelo score bibliográfico, há ainda a reportar a metformina e a alegada associação ao desenvolvimento de hipercaliémia. Recentemente têm surgido alguns relatos esporádicos que reportam associação entre a metformina e a hipercaliémia, considerando-a uma manifestação rara, mas grave, da toxicidade da metformina (402). No entanto, considerando que, como já descrito em capítulos anteriores, a metformina também tem sido alegadamente associada ao desenvolvimento de LRA, será de considerar a existência de vieses ao imputar a hipercaliémia à metformina e não à lesão renal.

Finalmente, a associação medicamentosa Candesartan + Hidroclorotiazida esteve também associada ao fenótipo de SIADH. Efetivamente a relação destas associações medicamentosas com a hiponatrémia é, há muito, conhecida, com o desenvolvimento de hiponatrémias graves (403). Ao contrário da hipocaliemia em que ambos os princípios ativos se equilibram, a hiponatrémia pode ser potenciada quer pelo candesartan quer pela hidroclorotiazida, pelo que a hiponatrémia é uma complicação conhecida desta associação (404) ocorrendo entre 40-60% dos consumidores (405). A SIADH, propriamente dita e também condicionadora de hiponatrémia, apesar de um evento raro, também já foi descrita em associação aos IECA (406).

Outros medicamentos existiram que se salientaram pela elevadíssima associação a estas desordens tubulares, expresso pelo elevado IC₀₂₅ e ROR. Entre estes medicamentos com elevada associação aos diversos fenótipos avaliados, a classe ATC: N foi uma das que maiores IC₀₂₅ apresentou. De facto, um dos seus elementos – o Lítio, não só foi um medicamento reportado com frequência nas notificações colhidas, como apresentou uma elevada associação ao fenótipo “Diabetes insipida nefrogénica”. Este é um medicamento usado no tratamento das desordens bipolares além da depressão (407) e que tem a sua ligação com a disfunção tubular conhecida há muito (408). O lítio reduz a transcrição da aquaporina-2, condicionando diabetes insipida nefrogénica (409), a qual pode ocorrer entre 20-70% dos doentes (410). Esta disfunção, que se manifesta por poliúria, poderá ser reversível após a cessação deste medicamento (411). A sua perpetuação, associa-se ao desenvolvimento de DRC (412), ocorrendo até quase 90% dos doentes que iniciam terapêutica com lítio (413). Estudos mais recentes, apesar de confirmarem a relação entre o lítio e a DRC, estimam uma perda média anual da função renal de 1,8 ml/min/ano naqueles que alcançaram DRC estágio 3 (414).

O tenofovir disoproxil foi outro medicamento reportado e que também é descrito na literatura como associado à disfunção tubular renal, nomeadamente através da síndrome de Fanconi (415). No entanto,

a disfunção tubular pode-se desenvolver só após anos de administração continuada de tenofovir, naqueles que apresentam função renal normal no início da terapêutica (416). Além desta disfunção tubular, o tenofovir foi também associado ao aparecimento de proteinúria tubular (252). Esta apresenta uma prevalência de 10 a 13,7% em população pediátrica após três anos de exposição, com um OR 2,53 (417), com valores a rondar os 15% na população adulta (418). As lesões condicionadas pelo tenofovir são reversíveis, pelo menos parcialmente, aquando da suspensão do medicamento, sendo essa recuperação inferior se o tenofovir for descontinuado já com TFG_e <60 ml/min/1.73 m² (419), com estudos clínicos a revelarem uma normalização da proteinúria em apenas 50% dos casos em que se verificou suspensão do medicamento (420).

Entre os medicamentos com elevado índice de desproporcionalidade, encontram-se também a espironolactona e a furosemida, cuja associação aos distúrbios do potássio será descrita mais abaixo no texto.

O adefovir foi o segundo antiviral análogo-nucleótido reportado com maior IC₀₂₅. Este antiviral tem também sido associado ao desenvolvimento de disfunção renal tubular proximal em aproximadamente 15% dos doentes, ao fim de dois a nove anos de tratamento (421). O adefovir associa-se, assim, também a afeção do túbulo contornado proximal com as respetivas consequências, nomeadamente o desenvolvimento de hipofosfatémia, hematuria e glicosúria (422). De facto, o desenvolvimento de síndrome Fanconi tem sido demonstrado em doentes sob adefovir com administração prolongada, nomeadamente com uma duração de pelo menos 24 meses (423). Uma das manifestações tubulares mais severas tem sido o desenvolvimento de hipofosfatémia grave, em alguns casos também associada ao desenvolvimento de osteomalacia (424), sendo que estas manifestações estão associadas ao uso de doses mais elevadas, mais frequentes no passado (425). As recuperações destas alterações, após suspensão do medicamento, ocorrem, em média, ao fim de 15 semanas (422).

Além de medicamentos tidos como potenciais novos nefrotóxicos ou com elevada associação a estes fenótipos, temos de destacar também aqueles que mais frequentemente foram interpretados como medicamentos suspeitos no par medicamento-RAM, destacando-se, em primeiro lugar, a avaliação do par medicamento-hipocaliémia. Em primeiro lugar, e como medicamento hegemónico, a furosemida – responsável por 20.533 notificações. O seu impacto no potássio, nomeadamente no desenvolvimento de hipocaliemia, é conhecido e resulta de um efeito dose-dependente consequente do aumento do fluxo tubular distal de sódio, da aldosterona, das catecolaminas e da hormona antidiurética (426). Por esse motivo é, também, frequentemente usado no tratamento da hipercaliémia (427). Não só a furosemida foi o medicamento mais frequentemente reportado, como o seu grau de associação à hipocaliemia foi significativo – algo bem espelhado no IC₀₂₅ obtido (7.0) ou no ROR de 228,02. Aliás, em estudos que avaliaram populações mais idosas e medicadas com furosemida, a percentagem de doentes que desenvolveram hipocaliemia foi de 33%, confirmando clinicamente a elevada relação que existe entre

este diurético e o distúrbio do potássio manifestado (428) – comparativamente a apenas 8.5% dos doentes medicados com diuréticos tiazídicos (429).

No outro lado do espectro do potássio sérico e igualmente bastante reportada, encontramos a espironolactona. Conhecido diurético poupador de potássio, é o mais potente nesta classe a induzir a reabsorção deste íon (430), condicionando hipercaliémia em 13,5% dos doentes medicados com a dose de 25 mg/dia, e em 41,4% dos doentes sob 50 mg/dia de espironolactona (431). A espironolactona, um antagonista da aldosterona, atua no túbulo contornado distal e ducto coletor, condicionando hipercaliémia através do bloqueio da ação da aldosterona na reabsorção de sódio e água livre (canais ENaC), limitando a espoliação de potássio que ocorreria, em situação normal, resultante da reabsorção de sódio ao nível do permutador sódio-potássio-ATPase. No entanto, a hipercaliémia não é um problema tão significativo entre outros poupadores de potássio (432).

Saindo da classe ATC: C, temos de dar destaque à Anfotericina B, pertencente à classe ATC: J. Este é um medicamento amplamente conhecido nas suas manifestações renais, nomeadamente nas desordens tubulares, com manifestações descritas que vão da acidose tubular renal, diversos distúrbios iónicos (mais frequentes hipocaliemia e hipomagnesémia) ou isostenúria (433). De facto, a anfotericina B é um medicamento com afetação renal conhecida, com as desordens tubulares a apresentarem incidências na ordem os 30-35%, ou superiores se associada a outro potencial nefrotóxico (434). A evolução para a anfotericina lipossómica permitiu reduzir estes valores de forma significativa (RR 18.1%) (435).

O Omeprazol foi, conjuntamente com outros IBP (ex. Pantoprazol e Esomeprazol), outro medicamento reportado e associado à hipomagnesémia. Alcançando um SB 2, a sua associação a este distúrbio iónico poderá resultar da conhecida afeção tubular dos IBP, aparentemente por mecanismos de morte celular tubular (436). A prevalência de NIA entre os IBP é distinta de acordo com o agente escolhido, sendo de 6 por 10.000, para o omeprazol e esomeprazol, 18 por 10.000 para o pantoprazol e de 4 por 10.000 para o lansoprazol (437). Na literatura, o diagnóstico desta entidade foi realizado, em média, aos $52,5 \pm 18,0$ anos (438), algo que é compatível com o escalão etário mais notificado no nosso pool de notificações espontâneas. De acordo com alguns autores, a hipomagnesémia associada aos IBP pode também ter contributo extra-renal, nomeadamente pela redução da absorção de magnésio a nível intestinal (439). O omeprazol, além da hipomagnesémia, tem também sido associado à acidose tubular renal com hipocaliemia e hipocalcemia (440), condição esta descrita com frequência no conjunto de notificações obtidas. No entanto, estudos recentes concluíram que a hipomagnesémia associada aos IBP depende do tipo de IBP. Em doentes com rabeprazole, a taxa de aparecimento da hipomagnesemia foi a menor, ao contrário do omeprazol que apresenta taxas significativamente superiores desta alteração iónica (441). Dados da FDA corroboram um maior risco de hipomagnesemia com o pantoprazol, e de menor risco com o esomeprazol (442), ao contrário do que foi revelado pelos nossos dados. O Lítio e o Tenofovir foram

também reportados com frequência no cluster de notificações obtidas, tendo ambos já sido discutidos em parágrafos anteriores.

Focando-nos agora naqueles que se salientaram como principais medicamentos nefrotóxicos já conhecidos ($BS \geq 3$) e que constituíram 53,48% dos principais medicamentos por nós avaliados pelo score bibliográfico, estes medicamentos apresentaram também, em média, a maior associação a um fenótipo descrita neste nosso trabalho – IC_{025} de $5,47 \pm 1,84$. Entre estes medicamentos, e para além dos já mencionados – Lítio, Tenofovir disoproxil e Adefovir, salientamos também o Topiramato e a associação Emtricitabina + Tenofovir disoproxil, apesar do mecanismo fisiopatológico deste último estar intimamente ligado ao componente do Tenofovir disoproxil.

O Topiramato, um anti-epiléptico e usado na profilaxia da enxaqueca (e já descrito previamente noutro capítulo), foi neste fenótipo reportado em 325 notificações, classificado como um fortíssimo nefrotóxico (SB 5), para o qual apresentou elevada associação, traduzindo-se num IC_{025} de 6,0 (apesar de ROR 5,41) para o desenvolvimento de ATR. O topiramato apresenta ampla bibliografia que o associam à ATR tipo II (443), reportada desde 2004 (444). Esse distúrbio pode ocorrer até 40% dos doentes medicados com este medicamento (445), sendo que o desenvolvimento de ATR pode demorar, em média, 14 dias a surgir (446). O mecanismo fisiopatológico provável resulta do topiramato, ao inibir a anidrose carbónica, comprometer a normal reabsorção de bicarbonato pelo túbulo proximal renal, além de condicionar também a excreção de hidrogênio pelo túbulo distal (446).

A percentagem de notificações reportadas como “graves” foi ligeiramente inferior à encontrada nos restantes clusters avaliados (com exceção das “Desordens Glomerulares”), com cifras a rondar os 57%, mantendo o já apresentado predomínio dos consumidores do sexo feminino. Relativamente aos medicamentos avaliados, este cluster de notificações manteve a classe ATC: L como a mais prevalente também à semelhança das restantes manifestações renais graves associadas ao uso de medicamentos. O outcome fatal manteve-se relativamente fiel ao descrito na população global (6,0% vs. 4,2%), com a classe ATC: C a ser a mais reportada em termos absolutos, mas ao ficar no 10º lugar das classes com maior mortalidade, viu-se claramente ultrapassada pela classe ATC: L a qual apresentou mais do dobro da mortalidade da classe ATC: C, nas suas notificações.

Em suma, as “Desordens Tubulares” associadas ao uso de medicamentos são relativamente frequentes, manifestando-se principalmente por distúrbios dos iões de potássio e, quiçá também em associação a estes, por hipomagnésémia. Para estes distúrbios aportam principalmente os diuréticos, quer de ansa, quer tiazídicos quer poupadores de potássio, sendo que os distúrbios do potássio voltam a ser relevantes quando avaliamos os principais medicamentos de acordo com a sua força associativa ao par medicamento-desordens tubulares, muito provavelmente, novamente, pelo facto da classe ATC: C ter sido aquela com maior força associativa a estes distúrbios os quais, neste trabalho, apresentaram a segunda maior mortalidade descrita nas notificações colhidas.

9.7. Estudos Comparativos

Ao contrário de outros estudos – anedóticos ou séries de casos, que reportam os antibióticos, os AINEs e os IBP como os principais medicamentos envolvidos nas desordens tubulares (359), o nosso estudo revelou outro tipo de agentes dominantes. Aliás, foram os diuréticos e a classe ATC: C os medicamentos mais envolvidos, com a furosemida a ser o medicamento mais reportado no nosso trabalho. De resto foi a classe dos anti-neoplásicos que se destacou em 2º lugar, sendo que antibióticos e IBP ficaram, na nossa amostra, relegados para 3º e 4º lugar, entre os medicamentos mais reportados nas “Desordens Tubulares”. Na literatura é possível encontrar estudos em transplantados renais, a demonstraram o desenvolvimento de Síndrome Fanconi também associado ao Adefovir (447), apesar de no nosso estudo este se ter associado principalmente ao desenvolvimento de hipofosfatemia, uma das manifestações possíveis desse síndrome (448).

Na literatura encontram-se referências ao Tenofovir como um dos principais medicamentos associados ao desenvolvimento de Síndrome Fanconi (449), achados esses reforçados pelos dados do nosso estudo. Os nossos resultados promoveram também a associação de medicamentos como o Cetuximab, IBP ou inibidores da calcineurina ao desenvolvimento da hipomagnesemia, achado esse passível de ser confirmado por referências literárias (380).

O único trabalho semelhante ao nosso, mas que se focou exclusivamente na nefrite tubulointersticial, apresentou resultados que se afastam significativamente dos resultados por nós aqui apresentados (ex. gliclazida, tosufloxacin, piperacilina-tazobactam, cefteteram e ácido mefenâmico) (450), o que pode estar relacionado com o facto de os autores se focarem especificamente na nefrite tubulointersticial. Além desta referência não foi possível encontrar estudos semelhantes, ou mesmo estudos que se tenham baseado em coortes e que tenham aferido a prática clínica do dia-a-dia ou o reporte de RAM.

9.8. Investigações Futuras

O túbulo é uma estrutura essencial no rim, principalmente a nível do túbulo proximal, para o qual muitos medicamentos são tóxicos. Em inúmeras situações não é conhecido o mecanismo fisiopatológico subjacente ao desenvolvimento da toxicidade tubular, pelo que se torna importante o desenvolvimento de modelos de desenvolvimento que permitam incrementar o conhecimento e, assim, aumentar a segurança do uso dos medicamentos. Modelos in-vitro e técnicas analíticas mais desenvolvidas estão, pouco a pouco a ajudar a compreender o porquê de os medicamentos causarem tais defeitos funcionais neste segmento tão crucial dos túbulos (451). Estudos baseados em sistemas microfisiológicos poderão fazer a ponte entre esses modelos in-vitro e os modelos in-vivo (452). A genética médica poderá também

ter o seu lugar na prevenção de desordens tubulares associados ao uso de medicamentos tal como demonstrado recentemente (453).

9.9. Conclusão

O fenótipo “Desordens Tubulares” foi o fenótipo que recolheu a segunda maior quantidade de notificações entre os quatro *clusters* avaliados, envolvendo principalmente consumidores do sexo feminino e com idade compreendidas entre 45-64 anos – média aproximada de 61 anos. Entre os fenótipos avaliados, a hipocaliemia surge como a grande dominadora, ao estar presente em mais de metade das notificações, sendo seguida pelo relato da hipercaliémia e da hipomagnesémia. A classe ATC:C foi a mais representada nas notificações, o que está em linha com a prevalência de hipocaliemia nas notificações estudadas. De forma menos significativa, mas nas posições seguintes destacaram-se as classes ATC: L, ATC: A e ATC: J, com prevalências muito próximas. Com estes dados, não foi surpresa a dominância dos medicamentos diuréticos entre os princípios ativos mais notificados, apenas interrompidos pela intromissão da Anfotericina B. Da avaliação dos termos MedDRA, das classes ATC e dos princípios ativos, não foi possível determinar manifestações sindrômicas específicas que permitissem isolar classes ou princípios perante uma determinada clínica.

Do ponto de vista de associação entre os diversos medicamentos e os fenótipos avaliados, apesar de a classe ATC: C ter sido predominante reportada neste cluster de notificações, foi a classe ATC: N aquela que maior ligação apresentou aos diversos fenótipos, resultante do maior índice de desproporcionalidade encontrado. Aliás o cluster das “Desordens Tubulares” foi, entre os quatro clusters avaliados, aquele que maiores índices de desproporcionalidade retornou, tornando-o no cluster com aparente maior força associativa nos pares medicamento-RAM. O Lítio foi o princípio ativo que maior grau de ligação apresentou seguido de dois antivirais, nomeadamente o Tenofovir disoproxil e o Adefovir. Foi inclusive ainda dentro da classe ATC: J que mais medicamentos foram encontrados e considerados como potenciais novos nefrotóxicos, atendendo ao score bibliográfico de 0 determinado, salientando-se a hipomagnesémia como o fenótipo mais descrito entre estes novos potenciais nefrotóxicos.

Relativamente à gravidade das notificações, apesar de ser um dos clusters com menor gravidade descrita nas notificações reportadas, é certo que apresentou a segunda maior mortalidade expressa nos diferentes clusters, principalmente evidenciada entre o medicamentos da classe ATC: L.

Já em Portugal este fenótipo foi o 3º mais reportado, principalmente com termos como “Hipomagnesemia”, “SIADH” ou “Hipofosfatémia”, com as classes ATC: N e ATC: A, a apresentarem o maior número de notificações. Salienta-se a baixa taxa de mortalidade descrita (2.2%) entre as notificações nacionais.

Em suma, as “Desordens Tubulares” associadas ao uso de medicamentos são uma entidade reportada na VigiBase, sendo caracterizada pela maior variedade de fenótipos descritos, afetando principalmente elementos do sexo feminino e com 60 anos. Entre os fenótipos descritos a hipocaliemia foi aquele mais reportado para o qual concorreram os diuréticos, num cluster que apresentou o maior grau associativo reportado em todo este trabalho, donde se destacam os medicamentos da classe ATC: C, nomeadamente os diuréticos, como os que maior representatividade apresentaram. Não se caracterizando por, à cabeça, ser um dos clusters com mais notificações graves, o certo é que transporta consigo a segunda maior mortalidade encontrada ao longo deste estudo.



CAPÍTULO 10.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este trabalho, não estaria completo sem a identificação de inúmeras limitações sentidas ao longo da sua elaboração. Essas limitações foram não só inerentes à própria elaboração do trabalho como aquelas que resultam dos próprios Sistemas de Notificações Espontâneas.

A primeira limitação sentida prendeu-se com a gestão da *big data*. Após reunião de todos os dados, totalizava-se pouco mais de 8 Gigabytes de informação em ficheiros *xlsx*, alcançando praticamente um milhão de linhas para trabalhar, por mais de 40 colunas de dados. Um manancial de informação. Rapidamente constatámos a incapacidade do poder computacional por parte da UAlg para trabalhar diretamente estes dados pelo que a obtenção das respostas se tornou mais difícil e, por vezes, incompleta.

A segunda limitação sentida prendeu-se com o dicionário MedDRA. Desenvolvido inicialmente para trazer homogeneidade no registo de termos na farmacovigilância é atualmente, na nossa opinião, uma classificação demasiado complexa, que apresenta demasiados sinónimos que podem englobar, corretamente a mesma reação adversa, dificultando a identificação de sinais. Esta dificuldade é expressa também por outros autores (454), além da conhecida polissemia, clarificação incorreta ou cobertura insuficiente (455). Além disso e para maior complexidade, a classificação MedDRA é alvo de revisão bianual com aumento das suas categorias, o que torna a deteção de sinais mais difíceis (456). Por fim, a variabilidade inter-observador reportada de 12% na atribuição dos *PT*, dificulta ainda mais a identificação de sinais (456). Estas limitações foram sentidas ao longo do nosso trabalho. O fenótipo da “Doença Renal Aguda”, tal como referido na sua introdução, traduz qualquer distúrbio renal que condicione retenção dos valores azotados que ocorram num período agudo (0-7 dias) e subagudo (8-90 dias). Ora a classificação MedDRA contém vários termos que permitem descrever uma condição de retenção azotada e que vão desde aqueles que permitem integrar a duração da doença (ex. termo “Lesão renal aguda” (≤ 7 dias), “Doença renal crónica (>90 dias)), integrar a sua terapêutica (ex. “Doença renal crónica terminal”), até àqueles que apenas expressam retenção azotada de forma inespecífica (ex. “Insuficiência Renal”, “Compromisso Renal”, “Lesão Renal”, “Creatininémia elevada”, “Creatininémia anormal”, entre outros). Se os primeiros exemplos permitem a correta categorização da doença renal, os últimos traduzem imprecisão, confusão e perda de acuidade na categorização da doença renal. Esta incapacidade em se conseguir clarificar corretamente a doença renal impede que se alcance o que, inicialmente, terá sido um dos principais objetivos da classificação MedDRA – a homogeneização de termos. A abrangência de termos que se cavalgam na sua base clínica e que desejam, provavelmente e de acordo com a nossa interpretação, traduzir processos fisiopatológicos distintos, destrói a virtuosidade de tal classificação, tornando muito difícil um dos principais objetivos da farmacovigilância – a captação e identificação de sinais. A dispersão de RAMs por termos que são em si sobreponíveis (e muitas vezes sinónimos), deixando ao livre-arbítrio do notificador a decisão de qual o melhor termo que mais se adequa à situação em causa, amplia o leque de termos passíveis de serem notificados ao mesmo tempo que reduz significativamente a concentração de eventos em determinados termos *PT*, reduzido assim (e atrasando) a identificação de

um sinal. Toda esta nossa reflexão se mantém, *mutatis mutandis*, para os restantes fenótipos abordados neste trabalho. Do ponto de vista clínico, laboratorial, fisiopatológico, etc., qual a diferença entre o termo “Hematúria” e “Presença de eritrócitos na urina”? Qual a diferença entre o termo “Hipocaliémia” e “Caliémia reduzida”? O que nos transmite o termo “Caliémia” ou “Caliémia anormal”?

A terceira limitação deste estudo expõe as fragilidades da passagem de estudos clínicos para a sua correspondente avaliação por estudos de Farmacovigilância. Mehta e colaboradores (91) desenvolveram um excelente trabalho ao sugerir os fenótipos para estudo da doença renal associada ao uso de medicamentos. Contudo, os critérios sugeridos para a elaboração de tais fenótipos reúnem condições – nomeadamente condições booleanas as quais, do que é conhecimento dos autores, não podem ser duplicadas na filtragem dos termos MedDRA, incapacitando a criação de condições que iria permitir maior assertividade na filtragem das notificações.

Outra limitação, bastante abrangente, resulta dos vieses inerentes à espontaneidade das notificações, afetando a credibilidade dos dados e, conseqüentemente, dos resultados. Ao serem notificações espontâneas, não podemos excluir que os resultados não estejam enviesados pelo tipo de eventos ocorridos. Esse enviesamento poderá decorrer de vários fenómenos. Ao nos basearmos em notificações espontâneas de reações adversas medicamentosas, não é possível afirmar haver uma relação causal entre o medicamento suspeito e as manifestações observadas (a farmacovigilância não estabelece uma relação causal). Atendendo a que a maioria das notificações apresenta mais de um medicamento reportado, poderá verificar-se também o viés de memória ou informação, onde a informação clínica obtida pode estar, inadvertidamente, distorcida (informação incorreta relativamente à ocorrência em si, gravidade ou medicamentos envolvidos), ou a informação clínica estar incompleta, levando a conclusões que não são baseados nos factos reais. Este facto poderá inclusivamente levar à imputabilidade de um medicamento errado (98). Por outro lado, há sempre a considerar o efeito Weber (viés temporal), onde há tendência a reportar as reações adversas que são mais recentes, mais graves, ou associadas a medicamentos bem conhecidos, criando uma falsa percepção de maior risco com esses medicamentos. Depois, há sempre a considerar a interferência de muitos outros vieses na informação obtida, como é o caso do confundidor por indicação, viés protopático, viés de vigilância, de competição, como bem explicado por outros autores (457).

A conhecida subnotificação existente no reporte de RAM, constitui outra limitação. Este problema é tão significativo quanto em França ter sido estimado que não são reportados mais do que 5% das totalidades das RAM que realmente existem (458). Esta subnotificação, obviamente, limita a avaliação da incidência real da RAM limitando a sensibilidade do sinal de deteção por métodos de desproporcionalidade (98). Deste modo, atendendo aos vários fatores que podem influenciar a determinação do sinal (experiência e qualificação do notificador, padrões de notificação local, gravidade da RAM – RAM graves são geralmente mais notificadas, especificidade da RAM para o medicamento em questão, quão inesperada é a RAM

relativamente ao medicamento (459), ou tempo desde a autorização de introdução de mercado (ex. Weber Effect)), podemos deduzir que um sinal de desproporcionalidade poderá, por um lado, traduzir um aumento real da incidência de uma reação adversa (numerador) ou um aumento artificial dos relatos não relacionados com o aumento da incidência (denominador), impactando desta forma a especificidade do sinal detetado.

Por fim, a quinta limitação considerada prende-se com o próprio score bibliográfico. Apesar de o mesmo se ter tentado que fosse o mais abrangente possível, reunindo fontes de várias origens distintas e não comunicáveis entre si, também é certo que tais fontes são menos dinâmicas na receção de novos dados sobre RAM recentemente identificáveis. Para minimizar esta limitação, para os principais medicamentos avaliados com este score e para os quais fosse pertinente – nomeadamente para aqueles considerados como potenciais novas nefrotoxinas, foi efetuada uma busca alargada, quer através de pesquisa *Google*, *Google Scholar* ou *PubMed*.

Nesse sentido, os leitores deverão ter sempre em atenção que a análise dos dados, além de poder na sua colheita ter sido influenciada por todas as limitações acima reportadas, os dados apresentados traduzem os vieses considerados, as limitações reportadas e traduzem uma realidade global, não podendo ser extrapolados *ipsis verbis* para a realidade de algum país ou região. Além do mais, os dados apresentados integram variabilidades de hábitos de prescrição nacionais, com a representação de medicamentos que poderão não estar disponíveis em certas partes do globo.



CAPÍTULO 11.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Este trabalho foi apenas o culminar de parte de um projeto imaginado há quase 10 anos, resultante de limitações identificadas na prática clínica diária de um médico. Foi uma etapa laboriosa, cheia de contrariedades e surpresas (algumas esperadas desde cedo), mas que permitiu dar um conjunto de respostas que serão (e já o são!) extremamente úteis para a abordagem e identificação diagnóstica de situações de doença renal. No entanto ainda muito ficou por fazer, uma vez que a quantidade de dados passíveis de serem trabalhados ultrapassou em muito as nossas melhores (ou piores) previsões. Daí surgir a pergunta “E agora?”.

Agora podemos afirmar que temos, pelo menos, três caminhos a percorrer.

O primeiro caminho, e o principal, será o caminho clínico. Neste trabalho foram levantadas várias hipóteses que deverão, agora, serem afirmadas ou negadas. Terão os princípios ativos reportados em cada cluster, uma associação causal com os fenótipos a que foram associados? Ou será a hipótese por nós levantada vítima de viéses inerentes a este tipo de trabalhos? As potenciais novas nefrotoxinas que destacámos, manter-se-ão assim que as avaliemos clinicamente? Os medicamentos com maior índice de desproporcionalidade são, efetivamente, os que mais reações adversas condicionam por cada unidade administrada? Estas e outras questões são merecedoras de clarificação, de modo a se poder melhorar e incrementar a segurança do medicamento e, conseqüentemente, do doente.

Um segundo caminho, passará por aprofundar o conhecimento sobre a área. Neste trabalho optámos por avaliar apenas quatro distúrbios na área da Nefrologia. Muitos dados ficaram por trabalhar, dados esses que nos poderão lançar mais luz sobre as perguntas que ficaram por responder. Nesta fase teremos, obrigatoriamente, que considerar o envolvimento de maior poder computacional e, muito provavelmente, da Inteligência Artificial na sua relação com o *Big Data*. Perguntas tão simples como “Quais as associações medicamentosas que maior tradução renal têm?”, só poderão ser respondidas recorrendo a ferramentas avançadas de tratamento de dados.

O último caminho corresponderá à disseminação do conhecimento. Um dos motivos pelo que a subnotificação se perpetua prende-se, também, com a falta de conhecimento pelos diversos *players* sobre a temática. Sem a informação ou o conhecimento certo, a reação adversa nunca será suspeita e o medicamento em questão nunca será uma nefrotoxina. O saber é essencial ao desbravar novos caminhos pelo que uma disseminação correta da informação é mais do que necessária. Certamente que essa disseminação, no nosso caso será mais facilmente efetuada ao nível dos profissionais de saúde. Ela passará não só pela elaboração e publicação de artigos, pela apresentação do tema em palestras ou congressos, mas também pelo desenvolvimento de estruturas que permitam o acesso rápido e válido a todos os conhecimentos que resultem deste trabalho. Uma dessas estruturas poderá tratar-se de um aplicativo que permita a qualquer clínico ter, em tempo real e na palma da sua mão, acesso a informação que permita incrementar o seu conhecimento.

Em suma, apesar da extensão deste trabalho, da enorme carga de trabalho a que o mesmo se associou, o certo é que este terá sido apenas a primeira etapa. Para completar os três caminhos que acima descrevemos, será necessário tempo, resiliência e, quiçá, um bocadinho de sorte.



CAPÍTULO 12.

CONCLUSÃO FINAL

O projeto “Síndromes e Manifestações Renais Associadas ao Uso de Medicamentos” decorreu de uma necessidade clínica, para a qual não foi possível encontrar respostas na literatura à época em que se deu início ao desenvolvimento do mesmo. A fusão de duas áreas tão abrangentes – Nefrologia e Farmacologia, requereu competências alargadas que foram obtidas com a análise crítica da literatura científica disponível. Para que fosse possível encontrar as respostas para as várias perguntas que nos afligiam, constatámos a impossibilidade de as obter através de estudos clínicos – uma vez que levariam décadas a serem concluídos. Por isso, recorremo-nos da área da Farmacovigilância, a qual permitiu reunir um amontoado de dados passíveis de serem trabalhados e, na ausência da capacidade de deliberar conclusões clínicas, permitiu levantar questões sobre potenciais novas associações medicamento-RAM, além de permitir responder a muitas outras questões que se encontravam pendentes no início do projeto.

Sabemos que este trabalho, apesar da panóplia de dados tratados, é um trabalho principalmente descritivo. No entanto, os resultados dele obtidos poderão permitir com que os profissionais de saúde se tornem mais atentos, na prática clínica, ao tema e conteúdo desta tese. Deseja-se que estes resultados permitam também habilitar outros clínicos com novas hipóteses de investigação cujas respostas certamente melhorarão a segurança dos doentes e permitirão promover melhorias nos procedimentos clínicos. Espera-se que estes resultados incentivem a monitorização de reações adversas com especial atenção aos medicamentos já conhecidos bem como aos de novo aqui descritos, promovendo melhorias na saúde pública e, principalmente, na segurança do doente e do medicamento.

Como sabemos, os medicamentos são, provavelmente, o principal fator diferenciador da Medicina e um dos principais responsáveis do aumento da esperança média de vida, bem como da qualidade de vida dos seus consumidores. No entanto, os mesmos não são desprovidos de complicações e as RAM são o principal fator limitativo do seu uso. O esclarecimento e caracterização das RAM com manifestação renal bem como elucidação dos medicamentos envolvidos nestas reações, permitirá formar e informar melhor os clínicos e todos aqueles que lidam com doentes e com medicamentos, tornando o futuro mais informado sobre a farmaconeurologia, com as consequências acima já expostas.

O rim, com a sua função depurativa, encontra-se exposto a todos os componentes e substâncias séricas, pelo que o contacto dos medicamentos com este é imediato. Daí decorre, com naturalidade, que o rim possa também ser alvo desses efeitos nefastos, traduzindo-se em fenótipos resultantes dessa interação medicamento-rim.

As referências literárias que abordam esta temática versam principalmente sobre a LRA, maioritariamente com séries de casos ou casos anedóticos, com alguns estudos já a recorrerem a bases de farmacovigilância, bases de dados de biópsias renais ou revisões de processos clínicos hospitalares. O mesmo não acontece com as restantes manifestações renais. Apesar de nos últimos anos se ter verificado

um aumento crescente da literatura no que respeita às doenças glomerulares, tubulares e nefrolitíase, a verdade é que muitos dos trabalhos se limitam a estudos de casos, revisões sistemáticas ou artigos de revisão, além daqueles que, baseando-se já em bases de farmacovigilância, tendem-se a focar em termos MedDRA específicos ou a avaliar grupos terapêuticos já bem definidos. Assim, faltam estudos que permitam uma visão mais alargada e abrangente do panorama dos distúrbios renais associados ao uso de medicamentos.

Dito isto, é certo que não existe um consenso sobre as manifestações mais frequentes, ou os medicamentos mais frequentemente notificados, quais os que se associam com maior expressão e a que fenótipos, ou mesmo quais os tipos de notificações ou medicamentos que mais frequentemente se associam a pior prognóstico. Em suma, faltam respostas. Ou, principalmente, faltam trabalhos que levantem perguntas, que deem o pontapé de saída para futuros estudos clínicos.

Não é intenção dos autores pretender que este trabalho dê resposta a todas essas questões, mas foi a partir dessa necessidade clínica que este trabalho nasceu, com o intuito de fornecer, da forma mais completa e estruturada possível, algumas respostas sobre as manifestações renais associadas ao uso de medicamentos. Para alcançar esses objetivos e como ponto de partida, os autores basearam este trabalho nas sugestões do consenso de 2015 coordenado por Mehta e colaboradores, os quais sugeriram que a abordagem do estudo da doença renal associada ao uso de medicamentos fosse baseada em quatro *clusters* distintos – i) Lesão renal aguda, ii) Desordens glomerulares, iii) Nefrolitíase e, iv) Desordens tubulares.

Com estes pressupostos em mente, e após as devidas autorizações, os autores recorreram à maior base de dados conhecida que recolhe notificações espontâneas medicamentosas de todo o mundo – Vigibase, e após as autorizações necessárias procederam à filtragem das mais de 33 milhões de entradas da VigiBase para obtenção das notificações espontâneas referentes aos quatro clusters propostos.

Uma das primeiras elações resulta da muito baixa percentagem de notificações espontâneas referentes a manifestações renais resultantes do uso de medicamentos. De facto, com apenas 2,6% de todas as notificações existentes na Vigibase, o rim foi “apenas” o 18º órgão identificado em termos de frequência de notificações espontâneas reportadas sendo, contudo, o 5º que mais mortalidade transportou. Tal achado pode resultar da subnotificação acrescida imputável às notificações que expressam manifestações renais associadas ao uso de medicamentos. Apesar deste trabalho não ter como objetivo explorar o porquê dessa baixa percentagem de notificações, os autores podem especular que poderá, em grande parte, advir da parca sintomatologia associada às doenças renais, com muitas dessas manifestações a serem microscópicas e assintomáticas, pelo menos numa fase inicial da afeção renal.

Atendendo a que muitas dessas notificações só puderam ser reportadas após realização de exames complementares – nomeadamente avaliação bioquímica sanguínea ou sedimento urinário, foi com naturalidade que se constatou que essas notificações foram reportadas principalmente por médicos. No

entanto, uma das surpresas dos dados obtidos foi a baixa taxa de notificação entre os farmacêuticos, classe tão próxima e com um contacto tão fácil com o consumidor, a qual se viu, muitas vezes, relegada para a 4ª posição como classe notificadora, o que é, realmente, de salientar.

Mergulhando na tipologia do utilizador/consumidor de medicamentos, o sexo masculino apresentou dominância no cluster da “Doença Renal Aguda” e das “Desordens Glomerulares” ao passo que o sexo feminino foi o mais representado nos clusters da “Nefrolitíase” e das “Desordens Tubulares”, muito em concordância com a literatura que (afinal) traduz resultados de condições renais primárias não-iatrogénicas. Também o principal escalão etário reportado – 45-64 anos, traduziu o leque de idades mais frequentemente reportadas e onde se encaixaram as idades médias obtidas em cada cluster. Se os consumidores com “Doença Renal Aguda” ou “Desordens Tubulares” foram aqueles com idades mais avançadas, os consumidores com “Nefrolitíase” foram os consumidores mais novos a serem afetados por uma reação adversa.

Na avaliação das notificações filtradas e como esperado, o cluster de notificações referentes à “Doença Renal Aguda” apresentou o maior número de notificações colhidas. Esta prevalência também se fez sentir na avaliação literária pesquisada, onde a grande maioria dos artigos publicados se dedica a ilustrar e caracterizar este distúrbio ou, sendo mais preciso, a congénere mais limitada da retenção azotada – a LRA. Aliás, nos últimos anos, tem-se verificado um aumento do número de publicações a abordarem o tema da LRA associada ao uso de medicamentos, o que traduz a importância crescente deste tema entre os investigadores.

Se no cluster da “Doença Renal Aguda” ou “Nefrolitíase” não é de estranhar o número limitado de termos MedDRA reportados, a verdade é que foi nas “Desordens Tubulares” onde verificámos a maior quantidade de termos descritos, o que vai de encontro ao esperado uma vez que as desordens tubulares são também as condições onde podemos encontrar a maior quantidade de fenótipos a traduzirem a disfunção do túbulo renal.

No cluster da “Doença Renal Aguda”, a maioria dos termos notificados focou a retenção azotada (“Lesão renal aguda”, “Aumento creatinina sérica”, “Aumento ureia sérica”, “Creatininemia aumentada”, etc.), seus sinónimos (“Taxa filtração glomerular reduzida”, “Clearance renal da creatinina diminuída”, “Oligúria”, etc.) ou termos inespecíficos (“Lesão renal”, “Compromisso renal”, etc.), ao passo que no cluster da “Nefrolitíase”, o termo PT com o mesmo nome foi hegemónico na sua notificação. A grande variedade de termos MedDRA reportados centrou-se nos clusters das “Desordens Glomerulares” e “Desordens Tubulares”. Ao passo que nas “Desordens Glomerulares” se verificou alguma diversidade entre os termos PT descritos, certo é que a grande maioria dos termos acabariam por ser sinónimos quer de “Hematúria” (predominante) quer de “Proteinúria”. A maior variedade, como seria de esperar pelas diversas funções que desempenha, adveio das “Desordens Tubulares”. Efetivamente, entre estes, fizeram-se sentir vários tipos de termos notificados, quer a expressar alterações iónicas – “Hipocaliémia”,

“Hipomagnesémia”, “Hipofosfatémia”, alterações hídricas – “SIADH”, ou do ácido-base – “Acidose tubular renal”, entre muitas outras.

No entanto, tentando transpor os vários termos MedDRA descritos para a vertente clínica, foi desafiante encontrar tipologias ou Síndromes que permitissem alocar, pela clínica, a RAM a uma determinada classe ou ingrediente ativo. Principalmente quando se constata que muitos dos termos reportados, principalmente entre os termos MedDRA co-reportados, parecem traduzir manifestações da própria doença de base ou constituem eventuais diagnósticos diferenciais para a condição reportada. É assim possível destacar a mais que provável influência na nossa análise dos vários vieses que são conhecidos e que frequentemente moldam as imputabilidades escolhidas aquando do relato da notificação. São casos paradigmáticos o relato de termos PT como “diarreia” ou “vómitos” no caso da DRA ou de termos como “dor”, “lombalgia” na nefrolitíase.

Não obstante, ao longo deste trabalho, os autores conseguiram isolar alguns padrões clínicos associados a algumas classes medicamentosas, nomeadamente com a classe ATC: A, a qual apresentou um aumento da prevalência de termos associados à retenção azotada, ao longo dos vários clusters em que esteve envolvida, tal como a classe ATC: L que frequentemente reportou sintomatologia gastrointestinal como “náuseas”, “vómitos” ou “diarreia”. No entanto, com as restantes classes medicamentosas, foi possível constatar que esses padrões deixaram de existir e que as manifestações nas diversas classes ATC divergiram ao longo dos diferentes clusters. Tomemos o exemplo da classe ATC: J onde no fenótipo da “Doença Renal Aguda” se caracterizou principalmente por termos referentes ao músculo-esquelético, enquanto na “Nefrolitíase” se manifestou principalmente por termos de pirexia e mal-estar, tornando bastante desafiante a atribuição segura de manifestações ou síndromes associadas ao uso de medicamentos no contexto de RAM.

Mas voltando-nos a focar nas classes medicamentosas, foi possível apontar as que mais frequentemente estiveram envolvidas nas várias notificações extraídas, e que se foram repetindo nos diversos clusters ao longo deste trabalho. Entre estas classes mais frequentemente reportadas destacamos as classes ATC: L (176.079 notificações), ATC: C (163.301 notificações), ATC: A (156.227 notificações) e ATC: J (159.121 notificações). Estas foram, significativamente, as mais reportadas nas 713.368 notificações obtidas. Se na “Doença Renal Aguda” a classe ATC: A foi a que mais notificações recolheu, na “Nefrolitíase” e nas “Desordens Tubulares” foi a classe ATC: L aquela que mais foi nomeada nas notificações estudadas. Já nas “Desordens Glomerulares” foram os medicamentos da classe ATC: B aqueles que mais frequentemente foram descritos. No entanto, estas classes mudaram quando se passou a olhar para os índices de desproporcionalidade ou quando passámos a olhar para as notificações com pior *outcome*.

Aprofundando o tema, se houve ingrediente ativo ou medicamento que se destacou, como denominador comum, em todos os clusters foi, ou foram, as vacinas Covid-19. De facto, estas foram, de forma regular, os medicamentos mais notificados em número absoluto. Poderemos especular que muita desta

notificação decorre do efeito de Weber bem como de toda a notoriedade que lhes foi dada durante a pandemia, com os consequentes viéses associados. No nosso trabalho, não obstante, só nas “Desordens Glomerulares” as vacinas Covid-19 apresentaram uma análise de desproporcionalidade positiva, avaliada através do IC₀₂₅.

De resto, entre os diversos princípios ativos reportados, julgamos também ser de realce a elevada expressão dos IBP ao longo da maior parte dos clusters. Se no cluster da “Doença Renal Aguda” é certo que foram dominadores na sua notificação, a verdade é que foram medicamentos que se foram sempre mostrando quer em número absoluto, quer por desproporcionalidade, quer por envolvimento nas notificações fatais, ao longo dos clusters avaliados. De forma semelhante, o mesmo se fez sentir relativamente aos antivirais (classe ATC: J) ou antineoplásicos (classe ATC: L), medicamentos sempre muito presentes e significativos ao longo de todo este trabalho e que demonstraram bem a sua importância como potenciais agentes associados ao desenvolvimento de manifestações renais. E a verdade é que se estes medicamentos foram significativos como principais princípios ativos reportados, é certo que os mesmos não perderam significância quando foram avaliados relativamente à força associativa com os diferentes fenótipos reportados. E nestes, destacamos os fenótipos das “Desordens Tubulares” pois foi entre eles que encontramos os princípios ativos com maior associação, ao contrário da “Nefrolitíase” onde estes demonstraram os menores índices de desproporcionalidade.

Duas grandes surpresas advieram deste trabalho. Por um lado, a quantidade de novas nefrotoxinas identificadas. Se era verdade que sabíamos que muito sobre a nefrotoxicidade está por desvendar e explicar, certamente que não estávamos à espera de encontrar clusters onde foi possível encontrar quase 50% de novas potenciais nefrotoxinas, nem estaríamos a antever que muitas dessas moléculas resistiriam a passar o crivo da validação científica. Mas o certo é que deste trabalho resultaram inúmeras novas moléculas com potencial de novos nefrotóxicos que ficarão a aguardar a realização de estudos clínicos confirmatórios.

Os resultados referentes à gravidade e outcome foi outra da surpresa para os autores. Foi surpreendente a gravidade alcançada entre os clusters da “Doença Renal Aguda”, “Desordens Glomerulares” e “Desordens Tubulares”, geralmente com valores bem acima dos verificados na população global da VigiBase. E se do ponto de vista de outcome fatal as notificações manifestadas nos clusters da “Nefrolitíase” ou dos “Desordens Glomerulares” não se afastaram muito do que foi reportado na população global da VigiBase, o certo é que a mortalidade descrita nas notificações da “Doença Renal Aguda” mais que triplicou a mortalidade global. Aliás, de uma forma bastante mais abrangente, a SOC “Desordens Renais e Urinárias” apresentou a 5ª maior mortalidade – 8,7%, entre os 27 diferentes SOC existentes na VigiBase.

Do ponto de vista das notificações obtidas e exclusivamente reportadas em território nacional, mais uma vez foi interessante constatar a diferença comparativamente aos resultados globais. Como de esperar,

estes últimos traduzem uma “média” mundial das práticas de prescrição, notificação, avaliação, vieses, entre outras, que moldam e tornam os resultados “nacionais” naturalmente distintos dos encontrados globalmente.

A realidade Portuguesa foi residual comparativamente aos dados globais, mas mantendo a “Doença Renal Aguda” como a mais prevalente, e a “Nefrolitíase” como o cluster de menor dimensão. O baixo número de notificações nacionais impede uma análise mais detalhada à semelhança do que foi efetuado para a população global, mas há algumas curiosidades entre os resultados nacionais. Por um lado, a proximidade relativamente aos principais termos MedDRA reportados. De facto, em todos os clusters e individualmente dentro de cada um, verificou-se uma sobreposição interessante entre os principais termos MedDRA reportados, comparativamente aos dados globais. No entanto, o mesmo já não pode ser afirmado no que se refere às classes medicamentosas ATC ou aos princípios ativos. Só no cluster da “Nefrolitíase” temos a classe ATC: L a ser reportada como classe mais frequentemente notificada quer a nível nacional quer internacional. Nos restantes clusters, os dados são bastante díspares entre si.

Mas a maior surpresa dos dados nacionais veio da gravidade e mortalidade descritas nas notificações reportadas. Se, por um lado, a maioria das notificações foram reportadas como graves – percentualmente em número bastante superior ao verificado nos dados globais, foi interessante constatar que a mortalidade descrita nestas notificações foi sempre inferior à descrita na população global. E por vezes por uma margem ainda mais significativa.

Portanto e na tentativa de realizar uma súmula, as notificações espontâneas de RAM associadas a manifestações renais pautaram-se pela baixa prevalência constatada no seio das notificações reportadas globalmente, sendo dominadas pelos termos que caracterizam algum tipo de retenção azotada aguda, envolvendo principalmente as classes medicamentosas ATC: L, ATC: J e ATC: A, em consumidores com idades compreendidas entre 45-64 anos, de modo muito equitativo na afeção do sexo do consumidor, sem um padrão de termos MedDRA mantido que permita realizar pontes entre os princípios ativos ou classes descritas e o tipo de manifestações (com exceção da classe ATC: A e a sua relação com a retenção azotada). Isto tudo em notificações maioritariamente consideradas como “graves” e que transportaram uma mortalidade superior à descrita na população global.

Assim, em forma de rescaldo, o que fica na memória dos autores no final deste trabalho, é que as manifestações renais associadas ao uso de medicamentos são pouco identificadas ou pouco notificadas. E naquelas que são, identificam-se um conjunto de medicamentos, muitos deles desconhecidos como nefrotoxinas, que abrange um leque muito superior ao que parece ser proposto, não só entre os pares, mas expresso pela literatura científica.

É agora tempo de esboçar novos projetos que permitam validar as hipóteses consideradas ao longo deste trabalho, trazendo mais informação para que, um dia, se consiga esboçar um mapa de nefrotoxicidade

que seja baseado na prática clínica e que ajude os médicos a efetuarem uma prescrição mais segura para os seus doentes.

ANEXOS

Tabela LXII Principais princípios ativos envolvidos nas manifestações renais associadas ao uso de medicamentos

Princípios Ativos	Notificações	Classe ATC	ROR (IC 95%)	IC ₀₂₅	Fenótipo	SB	Cluster
Anfotericina B	3339 (0,8%)	J	19,9 [18,66-21,23]	4,2	Aumento creatinina plasmática	5	DIAKD
Gentamicina	3544 (0,8%)	J	21,59 [20,66-22,56]	4,2	Lesão renal aguda	5	DIAKD
Colistina	2203 (0,5%)	J	66,70 [62,34-71,37]	5,7	Aumento creatinina plasmática	4	DIAKD
Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	8485 (1,9%)	J	76,08 [73,57-78,66]	5,9	Aumento creatinina plasmática	4	DIAKD
Esomeprazol	2974 (6,6%)	A	184,23 [179,52-189,07]	6,8	Lesão renal	4	DIAKD
Furosemida	9322 (2,1%)	C	17,72 [17,26-18,21]	3,9	Lesão renal aguda	4	DIAKD
Ibuprofeno	5621 (1,3%)	M	6,79 [6,24-7,23]	2,6	Lesão renal aguda	4	DIAKD
Lansoprazol	26163 (6,0%)	A	59,53 [58,60-60,48]	-	-	4	DIAKD
Omeprazol	29919 (6,9%)	A	6,91 [6,3-7,59]	6	Lesão renal aguda	4	DIAKD
Pantoprazol	23174 (5,3%)	A	109,86 [105,76-114,11]	6,3	Lesão renal aguda	4	DIAKD
Tacrolimus	7894 (1,8%)	L	13,12 [12,55-13,70]	3,6	Aumento creatinina plasmática	4	DIAKD
Tenofovir disoproxil	14128 (3,2%)	J	90,72 [88,21-93,30]	6	Clearance da creatinina renal reduzida	4	DIAKD
Aciclovir	3471 (0,8%)	J	13,68 [13,08-14,30]	3,6	Lesão renal aguda	3	DIAKD
Basiliximab	631 (0,1%)	L	41,53 [33,49-51,50]	4,7	Nefrite tubulointersticial	3	DIAKD
Canagliflozina	3060 (0,7%)	A	18,48 [17,61-19,39]	4	Aumento creatinina plasmática	3	DIAKD
Cisplatina	5614 (1,3%)	L	5,15 [4,67-5,67]	2,2	Aumento ureia plasmática	3	DIAKD
Deferasirox	2364 (0,5%)	B	54,50 [46,80-63,46]	5,3	Clearance da creatinina renal reduzida	3	DIAKD
Dexlansoprazol	12733 (2,9%)	A	111,50 [108,63-114,45]	-	-	3	DIAKD
Empagliflozina	1169 (0,3%)	A	25,21 [22,23-28,60]	4,4	Redução da TFG	3	DIAKD
Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	15541 (3,6%)	J	432,36 [420,27-444,80]	7,9	Lesão renal	3	DIAKD

Anexos

Espironolactona	4104 (0,9%)	C	22,28 [21,40-23,20]	4,3	Lesão renal aguda	3	DIAKD
Fosfato de Sódio	1453 (0,3%)	A	57,8 [53,27-62,71]	5,4	Lesão renal aguda	3	DIAKD
Lenalidomida	8909 (2,0%)	L	3,5 [3,39-3,62]	1,7	Compromisso renal	3	DIAKD
Mesalazina	886 (0,2%)	J	39,08 [35,51-43,02]	5	Nefrite tubulointersticial	3	DIAKD
Metotrexato	6005 (1,4%)	L	2,93 [2,82-3,05]	1,5	Lesão renal aguda	3	DIAKD
Olmesartan	2436 (0,6%)	C	25,76 [24,53-27,05]	4,5	Lesão renal aguda	3	DIAKD
Olmesartan + Hidroclorotiazida	1380 (0,3%)	C	38,70 [36,28-41,28]	5	Lesão renal aguda	3	DIAKD
Piperacilina-Tazobactan	3044 (0,7%)	J	10,67 [9,71-11,72]	3,2	Nefrite tubulointersticial	3	DIAKD
Sacubitril-Valsartan	5089 (1,2%)	C	7,56 [7,19-7,95]	2,8	Aumento creatinina plasmática	3	DIAKD
Vancomicina	10808 (2,5%)	J	20,73 [20,01-21,47]	5,8	Aumento creatinina plasmática	3	DIAKD
Ciclosporina	5460 (1,3%)	L	11,86 [11,26-12,49]	3,4	Aumento creatinina plasmática	2	DIAKD
Dolutegravir	404 (0,1%)	J	21,63 [19,73-23,71]	4,8	Aumento creatinina plasmática	2	DIAKD
Emtricitabina + Rilpivirina + Tenofovir disoproxil	3734 (0,9%)	J	76,28 [72,12-80,68]	5,8	Aumento creatinina plasmática	2	DIAKD
Flucloxacilina	601 (0,1%)	J	34,57 [30,33-39,40]	4,9	Nefrite tubulointersticial	2	DIAKD
Inotersen	258 (0,1%)	N	604,57 [516,09-708,21]	7,7	Redução da TFG	2	DIAKD
Remdesivir	1274 (0,3%)	J	38,42 [32,24-45,78]	4,7	Redução da TFG	2	DIAKD
Rivaroxabano	5673 (1,3%)	L	4,64 [4,49-4,8]	2,1	Lesão renal aguda	2	DIAKD
Cobicistat + Elvitegravir + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	4449 (1,0%)	J	786,96 [752,34-823,16]	8,7	Lesão renal	1	DIAKD
Metformina	7957 (1,8%)	A	9,92 [9,65-10,21]	3,5	Anúria	0	DIAKD
Vacina Covid-19	10763 (2,5%)	J	-	-2	Aumento creatinina plasmática	0	DIAKD
Everolimus	564 (0,5%)	L	52,10 [46,40-58,49]	3,7	Proteinúria	4	DIGD
Sirolimus	291 (0,3%)	L	16,07 [11,81-21,85]	3,4	Síndrome Nefrótica	4	DIGD
Bevacizumab	3105 (2,9%)	L	73,58 [70,23-77,09]	5,9	Proteinúria	3	DIGD

Anexos

Celecoxib	395 (0,4%)	M	3,53 [2,75-4,54]	1,4	Síndrome Nefrótica	3	DIGD
Emtricitabina + Rilpivirina + Tenofovir disoproxil	151 (0,1%)	J	33,36 [27,50-40,48]	4,6	Proteinúria	3	DIGD
Ibuprofeno	826 (0,8%)	M	4,47 [4,35-4,61]	0,3	Proteinúria	3	DIGD
Lenvatinib	423 (0,4%)	L	50,36 [44,70-56,74]	5,4	Proteinúria	3	DIGD
Naproxeno	704 (0,7%)	M	1,62 [1,46-1,81]	0,5	Hematúria	3	DIGD
Penicilamina	517 (0,5%)	M	225,00 [193,12-264,28]	6,8	Síndrome Nefrótica	3	DIGD
Apixabano	2556 (2,4%)	B	8,69 [8,29-9,10]	3,5	Hemorragia Renal	2	DIGD
Clopidogrel	2242 (2,1%)	B	15,75 [15,05-16,48]	4	Hematúria	2	DIGD
Deferasirox	396 (0,4%)	B	17,40 [14,98-20,20]	3,8	Proteinúria	2	DIGD
Diclofenac	586 (0,5%)	M	3,77 [3,22-4,43]	1,8	Síndrome Nefrótica	2	DIGD
Edoxabano	713 (0,7%)	B	27,42 [25,24-29,79]	4,6	Hematúria	2	DIGD
Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	16 (0,0%)	J	31,24 [28,57-34,15]	4,7	Proteinúria	2	DIGD
Inotersen	287 (0,3%)	N	25069,52 [20169,58-31159,85]	8,3	Proteinúria	2	DIGD
Pazopanib	432 (0,4%)	L	10,23 [7,90-13,25]	2,9	Síndrome Nefrótica	2	DIGD
Sunitinib	744 (0,7%)	L	19,24 [16,40-22,58]	3,4	Síndrome Nefrótica	2	DIGD
Tenofovir disoproxil	579 (0,5%)	J	33,53 [30,39-37,00]	2,8	Proteinúria	2	DIGD
Acenocumarol	846 (0,8%)	B	34,88 [32,50-37,43]	4,9	Hematúria	1	DIGD
Ácido Micofenólico	784 (0,7%)	L	14,06 [12,72-15,55]	3,6	Proteinúria	1	DIGD
Agalsidase beta	91 (0,1%)	A	17,08 [13,07-22,34]	3,4	Proteinúria	1	DIGD
Dabigatran	2644 (2,5%)	B	17,32 [16,57-18,09]	4	Hematúria	1	DIGD
Esomeprazol	794 (0,7%)	A	8,68 [8,06-9,78]	0,9	Hematúria	1	DIGD
Etanercept	838 (0,8%)	L	0,44 [0,36-0,53]	-1,3	Proteinúria	1	DIGD
Lítio	143 (0,1%)	N	9,58 [7,46-12,30]	2,8	Síndrome Nefrótica	1	DIGD

Anexos

Rivaroxabano	7964 (7,5%)	B	27,16 [26,45-27,90]	4,5	Hematúria	1	DIGD
Selumetinib	21 (0,0%)	L	5,53 [3,20-9,58]	3,4	Proteinúria	1	DIGD
Varfarina	5762 (5,4%)	B	28,54 [27,72-29,38]	4,7	Hematúria	1	DIGD
Lansoprazol	1080 (1,0%)	A	25,17 [23,28-27,30]	4,4	Proteinúria	1	DIGD
Omeprazol	1106 (1,0%)	A	10,09 [9,27-10,98]	3,1	Proteinúria	1	DIGD
AAS	5583 (5,2%)	B	16,20 [15,73-16,69]	3,9	Hematúria	0	DIGD
Ácido Folínico	338 (0,3%)	V	19,42 [17,02-22,16]	3,9	Proteinúria	0	DIGD
Adalimumab	1403 (1,3%)	L	4,67 [3,73-5,84]	1,9	Nefropatia IgA	0	DIGD
Enoxaparina	1833 (1,7%)	B	19,06 [18,14-20,03]	4,2	Hematúria	0	DIGD
Heparina	1020 (1,0%)	B	10,25 [9,60-10,94]	4,2	Hematúria	0	DIGD
Onasemnogene abeparvovec	17 (0,0%)	M	15,71 [8,43-29,26]	2,9	Proteinúria	0	DIGD
Riluzole	9 (0,0%)	N	9,89 [3,71-26,39]	0,5	Síndrome Nefrótica	0	DIGD
Vacina Antipneumocócica	1016 (1,0%)	J	10,41 [4,18-25,92]	0,9	Sedimento urinário anormal	0	DIGD
Vacina Covid-19	7574 (7,1%)	J	0,4 [0,32-0,49]	1,9	Proteinúria	0	DIGD
Indinavir	820 (2,3%)	J	111,98 [105,60-122,58]	6,5	Nefrolitíase	5	DIN
Sulfadiazina	95 (0,3%)	J	22,73 [12,81-20,92]	3,4	Nefrolitíase	4	DIN
Topiramato	734 (2,1%)	N	21,16 [19,72-22,95]	4,2	Nefrolitíase	4	DIN
Amoxicilina	227 (0,6%)	J	118,17 [99,34-140,57]	5,9	Cristalúria	3	DIN
Amoxicilina+Ácido Clavulânico	60 (0,4%)	J	10,76 [7,41-15,64]	2,7	Cristalúria	3	DIN
Atazanavir	447 (1,3%)	J	47,34 [44,00-53,43]	5,2	Nefrolitíase	3	DIN
Ritonavir	202 (0,6%)	J	10,54 [9,27-12,32]	3,2	Nefrolitíase	3	DIN
Tocilizumab	238 (0,7%)	L	3,58 [3,14-4,07]	1,6	Nefrolitíase	3	DIN
Adalimumab	2193 (6,3%)	L	3,44 [3,43-3,74]	1,7	Nefrolitíase	2	DIN

Anexos

Lansoprazol	607 (1,7%)	A	8,95 [8,25-9,70]	-	-	2	DIN
Mesalásina	102 (0,2%)	A	4,48 [3,67-5,46]	1,8	Nefrolitíase	2	DIN
Teriparatide	901 (2,6%)	H	5,65 [5,41-6,19]	2,4	Nefrolitíase	2	DIN
Etanercept	1287 (3,7%)	L	2,26 [2,24-2,51]	1,1	Nefrolitíase	1	DIN
Infliximab	1300 (3,7%)	L	6,96 [6,85-7,66]	2,7	Nefrolitíase	1	DIN
Lenalidomida	492 (1,4%)	L	1,57 [1,44-1,72]	-	-	1	DIN
Ácido Alendrónico + Colecalciferol	106 (0,3%)	M	18,98 [15,05-22,50]	3,7	Nefrolitíase	0	DIN
Ácido Fumárico	394 (1,1%)	D	2,61 [2,44-2,98]	1,3	Nefrolitíase	0	DIN
Ácido Ibandrónico	89 (0,1%)	M	3,12 [2,52-3,87]	1,6	Nefrolitíase	0	DIN
Ácido Zoledrónico	255 (0,5%)	M	4,21 [3,72-4,77]	1,8	Nefrolitíase	0	DIN
Colecalciferol	46 (0,1%)	M	6,2 [4,69-8,44]	2,3	Nefrolitíase	0	DIN
Emtricitabina + Tenofovir disoproxil	326 (0,9%)	J	8,07 [7,48-9,33]	2,8	Nefrolitíase	0	DIN
Golimumab	165 (0,1%)	L	3,63 [3,11-4,24]	1,6	Nefrolitíase	0	DIN
Interferão beta-1a	973 (2,8%)	L	4,70 [4,59-5,22]	2,1	Nefrolitíase	0	DIN
Natalizumab	607 (1,7%)	L	3,57 [3,29-3,87]	-	-	0	DIN
Omeprazol	573 (1,6%)	A	4,13 [3,80-4,48]	-	-	0	DIN
Oxibato de Sódio	615 (1,8%)	N	10,69 [9,87-11,58]	-	-	0	DIN
Pantoprazol	399 (1,1%)	A	4,93 [4,46-5,44]	-	-	0	DIN
Rofecoxib	422 (1,2%)	M	6,22 [5,65-6,85]	-	-	0	DIN
Tofacitinib	378 (1,1%)	L	3,17 [2,87-3,51]	-	-	0	DIN
Vacina Covid-19	1141 (3,3%)	J	0,24 [0,23-0,26]	-2,1	Nefrolitíase	0	DIN
Furosemida	20553 (15,3%)	C	228,02 [224,30-231,80]	7	Hipocaliémia	5	DITD
Topiramato	325 (0,2%)	N	5,41 [4,67-6,26]	6	Acidose tubular renal	5	DITD

Anexos

Emtricitabine + Tenofovir disoproxil	706 (0,5%)	J	16,47 [15,15-17,89]	5,7	Síndrome Fanconi	5	DITD
Lítio	1563 (1,2%)	N	50,42 [47,69-53,32]	8,9	Diabetes Insípida Nefrogénica	4	DITD
Tenofovir disoproxil	1108 (0,8%)	J	55,00 [51,96-58,21]	8,2	Disfunção tubular renal	4	DITD
Adefovir	431 (0,3%)	N	93,76 [80,56-109,11]	7,5	Hipofosfatémia	4	DITD
Espironolactona	5764 (4,3%)	C	264,28 [256,02-272,80]	7,5	Hipercaliémia	4	DITD
Indapamida	2427 (1,8%)	C	99,38 [94,93-104,04]	6,3	Hipocaliémia	4	DITD
Ifosfamida	479 (0,4%)	L	18,33 [16,51-20,34]	6,1	Síndrome Fanconi	4	DITD
Potássio	2096 (1,6%)	A	69,90 [66,54-73,42]	6	Hipercaliémia	4	DITD
Amilorida + Hidroclorotiazida	988 (0,7%)	C	95,70 [80,14-114,28]	5,9	Hipercaliémia	4	DITD
Metolazona	448 (0,3%)	C	84,90 [76,12-94,69]	5,9	Hipocaliémia	4	DITD
Sertralina	641 (0,5%)	N	4,92 [4,45-5,45]	4,8	SIADH	4	DITD
Mirtazapina	279 (0,2%)	N	5,93 [5,11-6,87]	4,4	SIADH	4	DITD
Cisplatina	2249 (1,7%)	L	11,71 [11,05-12,40]	4,2	Hipomagnesemia	4	DITD
Anfotericina B	3157 (2,3%)	J	17,38 [15,68-19,27]	4	Desordem tubular renal	4	DITD
Ácido Valpróico	639 (0,5%)	N	5,37 [4,89-5,89]	3,1	SIADH	4	DITD
Ciclosfosfamida	1034 (0,8%)	L	3,64 [3,32-4,00]	1,9	Hipofosfatémia	4	DITD
Finerenona	42 (0,0%)	C	113,69 [81,13-159,31]	6,8	Hipercaliémia	3	DITD
Clorotalidona	610 (0,5%)	C	84,88 [77,39-93,09]	5,9	Hipocaliémia	3	DITD
Anfotericina B	3157 (2,3%)	J	72,11 [69,57-74,75]	5,8	Hipocaliémia	3	DITD
Carbamazepina	597 (0,4%)	N	0,04 [0,01-0,14]	4,4	SIADH	3	DITD
Dexametasona	1171 (0,9%)	H	3,42 [3,17-3,68]	1,6	Hipocaliémia	3	DITD
Tacrolimus	1644 (1,2%)	L	10,70 [9,95-11,50]	5,6	Atrofia tubular renal	2	DITD
Ácido Micofenólico	778 (0,6%)	L	5,55 [4,99-6,18]	5,4	Atrofia tubular renal	2	DITD

Anexos

Omeprazol	1874 (1,4%)	A	11,96 [11,33-12,62]	4,8	Hipomagnesemia	2	DITD
Pantoprazol	998 (0,7%)	A	9,40 [8,70-10,16]	4,6	Hipomagnesemia	2	DITD
Ritonavir	256 (0,2%)	J	7,98 [6,73-9,46]	3,9	Síndrome Fanconi	2	DITD
Ácido Zoledrónico	861 (0,6%)	M	5,84 [0,82-41,64]	3,7	Hipofosfatémia	2	DITD
Carboplatina	1278 (1,0%)	L	6,61 [6,10-7,15]	3,4	Hipomagnesemia	2	DITD
Esomeprazol	808 (0,6%)	A	5,17 [4,73-5,65]	3,4	Hipomagnesemia	2	DITD
Hidroclorotiazida	3332 (2,5%)	C	15,42 [14,01-16,98]	4,5	SIADH	1	DITD
Indapamida	2427 (1,8%)	C	11,84 [10,03-13,97]	4,3	SIADH	1	DITD
Furosemida	20553 (15,3%)	C	9,4 [8,68-10,18]	3,9	Hipomagnesemia	1	DITD
Ferro	1235 (0,9%)	B	20,25 [19,07-21,51]	6,6	Hipofosfatémia	0	DITD
Panitumumab	555 (0,4%)	L	42,59 [38,86-46,68]	6,6	Hipomagnesemia	0	DITD
Cetuximab	890 (0,7%)	L	17,72 [16,36-19,19]	5,4	Hipomagnesemia	0	DITD
Ácido Folínico	513 (0,4%)	V	7,80 [6,78-8,98]	4,3	Hipofosfatémia	0	DITD
Mesna	103 (0,1%)	R	14,30 [11,17-18,30]	4,1	Síndrome Fanconi	0	DITD
Candesartan + Hidroclorotiazida	158 (0,1%)	C	10,30 [7,41-14,30]	3,8	SIADH	0	DITD
Metformina	1461 (1,1%)	A	9,57 [9,02-10,17]	2,9	Hipercaliémia	0	DITD
Paclitaxel	1110 (0,8%)	L	3,12 [2,84-3,43]	2,5	Hipomagnesemia	0	DITD
Vacina Covid-19	1896 (1,4%)	J	0,10 [0,09-0,11]	-1,8	Diabetes insipida	0	DITD

Legenda: DIAKD – Doença Renal Aguda associada ao uso medicamentos; DIGD – Desordens Glomerulares associados ao uso medicamentos; DIN – Nefrolitíase associada ao uso medicamentos; DITD – Desordens Tubulares associados ao uso medicamentos

BIBLIOGRAFIA

1. Merlin MD. Archaeological Evidence for the Tradition of Psychoactive Plant use in the old World. *Econ Bot* [Internet]. 2003;295–323. Available from: <http://about.jstor.org/terms>
2. Nunn JF. Ancient Egyptian Medicine. *Trans Med Soc Lond*. 1996;113:57–68.
3. Jouanna BJ, Eijk P Van der. Greek medicine from Hippocrates to Galen: selected papers. Brill; 2012. 424 p.
4. Aronson JK. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ*. 2003 Nov 22;327(7425):1222–5.
5. Savage-Smith E. Medieval Islamic medicine. Washington DC: Georgetown University; 1996.
6. Walter S. Drug discovery: a history. Wiley & Sons J, editor. 2005.
7. Jeffreys D. Aspirin: the remarkable story of a wonder drug. Bloomsbury Publishing USA; 2008.
8. Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2006. *Nat Biotechnol*. 2006 Jul;24(7):769–76.
9. Nisa ZU, Zafar A, Sher F. Assessment of knowledge, attitude and practice of adverse drug reaction reporting among healthcare professionals in secondary and tertiary hospitals in the capital of Pakistan. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018 May;26(4):453–61.
10. Isah AO, Pal SN, Olsson S, Dodoo A, Bencheikh RS. Specific features of medicines safety and pharmacovigilance in Africa. *Ther Adv Drug Saf*. 2012 Feb 17;3(1):25–34.
11. Radomsky CL, Levine N. Thalidomide. *Dermatol Clin*. 2001 Jan;19(1):87–103.
12. McBride WG. Thalidomide and Congenital Abnormalities. *The Lancet*. 1961 Dec;1358.
13. Ward SP. Thalidomide and Congenital Abnormalities. *BMJ*. 1962 Sep 8;2(5305):646–7.
14. World Health Organization. The importance of pharmacovigilance. 2002.
15. McLernon DJ, Bond CM, Hannaford PC, Watson MC, Lee AJ, Hazell L, et al. Adverse Drug Reaction Reporting in the UK. *Drug Saf*. 2010 Sep;33(9):775–88.
16. Avery A, Anderson C, Bond C, Fortnum H, Gifford A, Hannaford P, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK 'Yellow Card Scheme': literature review, descriptive and qualitative analyses, and questionnaire surveys. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2011 May;15(20).
17. Kessler DA. Introducing MEDWatch. *JAMA*. 1993 Jun 2;269(21):2765.
18. Harpaz R, DuMouchel W, LePendou P, Bauer-Mehren A, Ryan P, Shah NH. Performance of Pharmacovigilance Signal-Detection Algorithms for the FDA Adverse Event Reporting System. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Jun 11;93(6):539–46.
19. Iyer S V, Harpaz R, LePendou P, Bauer-Mehren A, Shah NH. Mining clinical text for signals of adverse drug-drug interactions. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2014 Mar 1;21(2):353–62.
20. Hacker M. Adverse Drug Reactions. In: *Pharmacology*. Elsevier; 2009. p. 327–52.
21. World Health Organization. Safety of medicines – adverse drug reactions. 2016.
22. European Parliament and of the Council. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council. 2001 Nov.
23. European Medicines Agency. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. 1995 Jun.
24. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA*. 1998 Apr 15;279(15):1200.
25. Peryer G, Golder S, Junqueira DR, Vohra S, Loke YK. Adverse effects. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wiley; 2019. p. 493–505.

26. European Medicines Agency. European Medicines Agency Regulatory Terms. 2024. Adverse Event.
27. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000 Oct;356(9237):1255–9.
28. Hennings JM, Heel S, Lechner K, Uhr M, Dose T, Schaaf L, et al. Effect of mirtazapine on metabolism and energy substrate partitioning in healthy men. *JCI Insight*. 2019 Jan 10;4(1).
29. Prasad R, Singh A, Gupta N. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2019 Oct;66(4):520–32.
30. Aronson JK. Adverse Drug Reactions: History, Terminology, Classification, Causality, Frequency, Preventability. In: *Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions*. Wiley; 2011. p. 1–119.
31. Kaufman G. Adverse drug reactions: classification, susceptibility and reporting. *Nursing Standard*. 2016 Aug 10;30(50):53–63.
32. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Saf*. 1994 Feb;10(2):93–102.
33. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;
34. PLG. PLG. 2023 [cited 2023 Sep 22]. Comparison between WHO-UMC causality assessment and Naranjo ADR probability scale. Available from: <https://www.productlifegroup.com/comparison-between-who-umc-causality-assessment-naranjo-adr-probability-scale/>
35. Macedo A, Marques F, Ribeiro C. Desenvolvimento e validação de um instrumento de avaliação da imputabilidade de medicamentos a reações adversas. 2004.
36. WHO-UMC. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. 2013 Jun.
37. Lasser KE. Timing of New Black Box Warnings and Withdrawals for Prescription Medications. *JAMA*. 2002 May 1;287(17):2215.
38. Infarmed. Farmacovigilância. 2016.
39. Wood AJJ. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Clopidogrel — A Need for New Approaches to Drug Safety. *New England Journal of Medicine*. 2000 Jun 15;342(24):1824–6.
40. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf*. 2006;29(5):385–96.
41. Margraff F, Bertram D. Adverse Drug Reaction Reporting by Patients: An Overview of Fifty Countries. *Drug Saf*. 2014 Jun 19;37(6):409–19.
42. Ribeiro-Vaz I, Santos CC, Cruz-Correia R. Promoting adverse drug reaction reporting: comparison of different approaches. *Rev Saude Publica*. 2016;50(0).
43. Ahern F, Sahm LJ, Lynch D, McCarthy S. Determining the frequency and preventability of adverse drug reaction-related admissions to an Irish University Hospital: a cross-sectional study. *Emergency Medicine Journal*. 2014 Jan;31(1):24–9.
44. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Jun 1;73(6):759–70.
45. Thong BY, Tan T. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 May 11;71(5):684–700.
46. Ray SD, Beckett RD, Kisor DF, Gray JP, Kiersma ME. ADRs, ADEs and SEDs. *Clin Exp Nephrol*. 2015;xxvii–xxxix.
47. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf*. 2009;32(1):19–31.

48. Vora M, Nagar J, Patel P, Upadhyaya H. Knowledge, attitude and practices toward pharmacovigilance and adverse drug reactions in postgraduate students of Tertiary Care Hospital in Gujarat. *J Adv Pharm Technol Res.* 2015;6(1):29.
49. NHS. NHS.UK. 2023. Overview - Chronic kidney disease.
50. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation. 2020. 10 Signs You May Have Kidney Disease.
51. Perazella MA. Renal Vulnerability to Drug Toxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009 Jul;4(7):1275–83.
52. Porter GA. Risk factors for toxic nephropathies. *Toxicol Lett.* 1989 Mar;46(1–3):269–79.
53. Moledina DG, Perazella MA. Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2017 Dec;12(12):2046–9.
54. Groopman E, Gharavi AG, Sheridan AM, McGrath MM. Primary and Secondary Glomerular Diseases. *NephSAP.* 2022;21.
55. Keshvari-Shad F, Hajebrahimi S, Laguna Pes MP, Mahboub-Ahari A, Nouri M, Seyednejad F, et al. A Systematic Review of Screening Tests for Chronic Kidney Disease: An Accuracy Analysis. *Galen Medical Journal.* 2020 Jun 22;9:e1573.
56. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Costea CF, Ciocoiu M, Carauleanu A, et al. The Predictive Role of the Biomarker Kidney Molecule-1 (KIM-1) in Acute Kidney Injury (AKI) Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 22;20(20):5238.
57. Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Ther Drug Monit.* 2019 Apr;41(2):213–26.
58. Doi K, Noiri E, Sugaya T. Urinary L-type fatty acid-binding protein as a new renal biomarker in critical care. *Curr Opin Crit Care.* 2010 Dec;16(6):545–9.
59. Wang Y, Yang J, Zhan H, Zhang S, Deng Y. The potential risk factors of nephrotoxicity during vancomycin therapy in Chinese adult patients. *European Journal of Hospital Pharmacy.* 2021 Nov;28(e1):e51–5.
60. Lameire NH, Flombaum CD, Moreau D, Ronco C. Acute renal failure in cancer patients. *Ann Med.* 2005 Mar 8;37(1):13–25.
61. Perazella MA. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit. *Kidney Int.* 2012 Jun;81(12):1172–8.
62. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* 2008 Sep 15;78(6):743–50.
63. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva Junior GB da. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian Journal of Nephrology.* 2019 Mar;41(1):124–30.
64. Han W, Imai N, Kohatsu K, Suzuki T. Sulfamethoxazole crystal-induced acute kidney injury. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.* 2019;30(3):754.
65. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med.* 1999 May;106(5):13S–24S.
66. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int.* 2008 May;73(9):994–1007.
67. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(suppl 1):s82–90.
68. ShahrbaF FG, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *JRIP.* 2015;

69. Patel JB, Sapra A. StatPearls. 2023 [cited 2024 Jan 12]. Nephrotoxic Medications. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553144/>
70. Schissler MM, Zaidi S, Kumar H, Deo D, Brier ME, McLeish KR. Characteristics and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired acute kidney injury. *Nephrology*. 2013 Mar 25;18(3):183–7.
71. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-Induced Kidney Injury in the Elderly. *Drugs Aging*. 2017 Oct 16;34(10):729–41.
72. Liu C, Yan S, Wang Y, Wang J, Fu X, Song H, et al. Drug-Induced Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in China: A Multicenter Cross-Sectional Survey. Vol. 7, *Kidney Diseases*. S. Karger AG; 2021. p. 143–55.
73. Alkhunaizi AM, Al Shammary M. In-hospital acute kidney injury. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2020 Aug 24;28(8):967–70.
74. Gowa MA, Yamin R, Murtaza H, Nawaz H, Jamal G, Lohano PD. Frequency of Drug Induced Acute Kidney Injury in Pediatric Intensive Care Unit. *Cureus*. 2021 Nov 18;
75. Yousif ZK, Koola JD, Macedo E, Cerda J, Goldstein SL, Chakravarthi R, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Drug-Induced Acute Kidney Injury Cases. *Kidney Int Rep*. 2023 Nov;8(11):2333–44.
76. Cui Y, Yang Y, Lei W, Lang X, Chen J. The clinicopathological features of drug-induced acute kidney injury—a single-center retrospective analysis. *Ann Transl Med*. 2021 Mar;9(5):400–400.
77. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Feb;57(2):734–44.
78. Yokoyama H, Narita I, Sugiyama H, Nagata M, Sato H, Ueda Y, et al. Drug-induced kidney disease: a study of the Japan Renal Biopsy Registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Oct 21;20(5):720–30.
79. Hosohata K, Inada A, Oyama S, Furushima D, Yamada H, Iwanaga K. Surveillance of drugs that most frequently induce acute kidney injury: A pharmacovigilance approach. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Feb;44(1):49–53.
80. Welch HK, Kellum JA, Kane-Gill SL. Drug-Associated Acute Kidney Injury Identified in the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2018 Aug 13;38(8):785–93.
81. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017 Dec 1;18(1):256.
82. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs*. 2018 Feb 20;78(2):163–201.
83. Hogan JJ, Markowitz GS, Radhakrishnan J. Drug-Induced Glomerular Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015 Jul;10(7):1300–10.
84. Slater MB, Gruneir A, Rochon PA, Howard AW, Koren G, Parshuram CS. Identifying High-Risk Medications Associated with Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Pharmacoepidemiologic Evaluation. *Pediatric Drugs*. 2017 Feb 9;19(1):59–67.
85. Goldstein SL, Kirkendall E, Nguyen H, Schaffzin JK, Bucuvalas J, Bracke T, et al. Electronic Health Record Identification of Nephrotoxin Exposure and Associated Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2013 Sep 1;132(3):e756–67.

86. Douros A, Bronder E, Klimpel A, Erley C, Garbe E, Kreutz R. Drug-induced kidney injury: A large case series from the Berlin Case-Control Surveillance Study . *Clin Nephrol*. 2018 Jan 1;89(01):18–26.
87. Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004 Oct 10;34(10):1597–601.
88. Ribeiro-Vaz I, Marques J, Demoly P, Polónia J, Gomes ER. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Mar 23;69(3):673–81.
89. Marques J, Ribeiro-Vaz I, Pereira AC, Polónia J. A survey of spontaneous reporting of adverse drug reactions in 10 years of activity in a pharmacovigilance centre in Portugal. *International Journal of Pharmacy Practice*. 2014 Jul 3;22(4):275–82.
90. Inácio P, Airaksinen M, Cavaco A. Language does not come “in boxes”: Assessing discrepancies between adverse drug reactions spontaneous reporting and MedDRA® codes in European Portuguese. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2015 Sep;11(5):664–74.
91. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int*. 2015 Aug 4;88(2):226–34.
92. Nolin TD, Himmelfard J. Mechanism of Drug-Induced Nephrotoxicity. In: *Handbook of Experimental Pharmacology - Adverse Drug Reactions*. 2010. p. 111–30.
93. International Council for Harmonisation. MedDRA [Internet]. 2023 [cited 2023 May 28]. Available from: <https://www.meddra.org>
94. Brown EG, Wood L, Wood S. The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). *Drug Saf*. 1999;20(2):109–17.
95. MedDRA. MedDRA Hierarchy. 2024.
96. World Health Organization. VigiAccess [Internet]. 2023 [cited 2023 May 28]. Available from: www.vigiaccess.org
97. World Health Organization. VigiBase [Internet]. 2023 [cited 2023 May 28]. Available from: <https://who-umc.org/vigibase/>
98. Faillie JL. Case–non-case studies: Principle, methods, bias and interpretation. *Therapies*. 2019 Apr;74(2):225–32.
99. Faillie JL, Petit P, Montastruc JL, Hillaire-Buys D. Scientific evidence and controversies about pioglitazone and bladder cancer: Which lessons can be drawn? Vol. 36, *Drug Safety*. 2013. p. 693–707.
100. Dhodapkar MM, Shi X, Ramachandran R, Chen EM, Wallach JD, Ross JS. Characterization and corroboration of safety signals identified from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, 2008-19: Cross sectional study. *The BMJ*. 2022;
101. READUS-PV. The REporting of A Disproportionality analysis for drUg Safety signal detection using individual case safety reports in Pharmacovigilance. 2023. What is READUS-PV?
102. Cutroneo PM, Sartori D, Tuccori M, Crisafulli S, Battini V, Carnovale C, et al. Conducting and interpreting disproportionality analyses derived from spontaneous reporting systems. *Frontiers in Drug Safety and Regulation*. 2024 Jan 26;3.
103. Uppsala Monitoring Centre. The UMC Measures of Disproportionate Reporting. 2016.
104. Caster O, Sandberg L, Bergvall T, Watson S, Norén GN. *vigiRank* for statistical signal detection in pharmacovigilance: First results from prospective real-world use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Aug 27;26(8):1006–10.

105. European Union [Internet]. 2024 [cited 2024 May 1]. European Medicines Agency. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/summary-product-characteristics>
106. UpToDate [Internet]. 2024 [cited 2024 May 1]. UpToDate. Available from: www.uptodate.com
107. Drugs.com [Internet]. 2024 [cited 2024 May 1]. Drugs.com. Available from: www.drugs.com
108. James E. T, Douglas A. M, editors. Drug-Induced Diseases. 3rd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
109. Ray SD, editor. Side Effects of Drugs Annual 38 - A Worldwide Yearly Survey of New Data in Adverse Drug Reactions. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2016.
110. NIH. Pubmed [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
111. Clarivate. Web Of Science [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 18]. Available from: <https://access.clarivate.com/login?app=wos&alternative=true&shibShireURL=https:%2F%2Fwww.webofknowledge.com%2F%3Fauth%3DShibboleth&shibReturnURL=http:%2F%2Fwww.webofknowledge.com%2F&roaming=true>
112. Google. Google Scholar [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 18]. Available from: <https://scholar.google.com>
113. Elsevier. Embase [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 18]. Available from: <https://www.embase.com/landing?status=grey>
114. Ordem dos Farmacêuticos. O que são Reações Adversas aos Medicamentos? [Internet]. 2023 [cited 2024 Jan 3]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-que-sao-reacoes-adversas-aos-medicamentos/>
115. Food and Drug Administration. Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions. 2018.
116. Insani WN, Whittlesea C, Alwafi H, Man KKC, Chapman S, Wei L. Prevalence of adverse drug reactions in the primary care setting: A systematic review and meta-analysis. Vol. 16, PLoS ONE. Public Library of Science; 2021.
117. Bowman L, Carlstedt BC, Black CD. Incidence of adverse drug reactions in adult medical inpatients. *Can J Hosp Pharm*. 1994 Oct;47(5):209–16.
118. Kourorian Z, Pourpak Z, Gholami K. Adverse drug reactions in an Iranian department of adult infectious diseases [Internet]. 2009. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/41892851>
119. WHO. World Health Organization Tools and Toolkits. 2021. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification.
120. Al Dweik R, Stacey D, Kohen D, Yaya S. Factors affecting patient reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Apr 25;83(4):875–83.
121. Kaufman DP, Basit H, Knohi S. StatPearls Publishing. 2024. Physiology, Glomerular Filtration Rate.
122. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med*. 2017 Sep 1;177(9):1308–15.
123. Montastruc J, Lafaurie M, de Canecaude C, Durrieu G, Sommet A, Montastruc F, et al. Fatal adverse drug reactions: A worldwide perspective in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Nov 24;87(11):4334–40.
124. Dirks J, Remuzzi G, Horton S, Schieppati A, Rizvi SAH. Diseases of the Kidney and the Urinary System. 2006.
125. Wang HE, Muntner P, Chertow GM, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol*. 2012 May;35(4):349–55.

126. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. Vol. 7, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Research; 2021.
127. Rey A, Gras-Champel V, Choukroun G, Masmoudi K, Liabeuf S. Risk factors for and characteristics of community- and hospital-acquired drug-induced acute kidney injuries. *Fundam Clin Pharmacol*. 2022 Aug 1;36(4):750–61.
128. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar C V., et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013 May;61(5):649–72.
129. Kellum JA, Lameire N. Introduction Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) R E V I E W [Internet]. Vol. 17, *Critical Care*. 2013. Available from: <http://ccforum.com/content/17/1/204>
130. Rey A, Gras-Champel V, Balcaen T, Choukroun G, Masmoudi K, Liabeuf S. Use of a hospital administrative database to identify and characterize community-acquired, hospital-acquired and drug-induced acute kidney injury. *J Nephrol*. 2022 Apr 7;35(3):955–68.
131. Chou CL, Chuang NC, Chiu HW, Liao C Te, Hsu YH, Chang TH. Aminoglycosides use has a risk of acute kidney injury in patients without prior chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
132. Klomjit N, Ungprasert P. Acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Vol. 101, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V.; 2022. p. 21–8.
133. Everson M, Sukcharoen K, Milner Q. Contrast-associated acute kidney injury. Vol. 20, *BJA Education*. Elsevier Ltd; 2020. p. 417–23.
134. Kung CW, Chou YH. Acute kidney disease: an overview of the epidemiology, pathophysiology, and management. *Kidney Res Clin Pract*. 2023 Nov 30;42(6):686–99.
135. Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Apr 27;13(4):241–57.
136. Morschel CF, Mafra D, Eduardo JCC. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease. Vol. 40, *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. NLM (Medline); 2018. p. 301–6.
137. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of Acute Kidney Injury. In: *Comprehensive Physiology*. Wiley; 2012. p. 1303–53.
138. Rowe JW, Shelton RL, Helderma H, Vestal RE, Robertson GL. Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. *Kidney Int*. 1979;16:729–35.
139. Warner AJ, Hathaway-Schrader JD, Lubker R, Davies C, Novince CM. Tetracyclines and bone: Unclear actions with potentially lasting effects. *Bone*. 2022 Jun;159:116377.
140. Carson MD, Warner AJ, Hathaway-Schrader JD, Geiser VL, Kim J, Gerasco JE, et al. Minocycline-induced disruption of the intestinal FXR/FGF15 axis impairs osteogenesis in mice. *JCI Insight*. 2023 Jan 10;8(1).
141. Kweon T, Kim Y, Lee KJ, Seo WW, Seo SI, Shin WG, et al. Proton pump inhibitors and chronic kidney disease risk: a comparative study with histamine-2 receptor antagonists. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1).
142. Sawaya BP, Briggs JP, Schnermann J. Amphotericin B nephrotoxicity: the adverse consequences of altered membrane properties. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995 Aug;6(2):154–64.
143. Balakumar P, Rohilla A, Thangathirupathi A. Gentamicin-induced nephrotoxicity: Do we have a promising therapeutic approach to blunt it? *Pharmacol Res*. 2010 Sep;62(3):179–86.

144. Luo H, Fan Q, Xiao S, Chen K. Changes in proton pump inhibitor prescribing trend over the past decade and pharmacists' effect on prescribing practice at a tertiary hospital. *BMC Health Serv Res*. 2018 Jul 11;18(1).
145. Kalyesubula R, Perazella MA. Nephrotoxicity of HAART. *AIDS Res Treat*. 2011;2011:1–11.
146. Petruccelli KCS, Baía-da-Silva DC, Val F, Valões MS, Cubas-Vega N, Silva-Neto AV, et al. Kidney function and daily emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate pre-exposure prophylaxis against HIV: results from the real-life multicentric demonstrative project PrEP Brazil. *AIDS Res Ther*. 2022 Dec 1;19(1).
147. Tang EC, Vittinghoff E, Anderson PL, Cohen SE, Doblecki-Lewis S, Bacon O, et al. Changes in Kidney Function Associated With Daily Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine for HIV Preexposure Prophylaxis Use in the United States Demonstration Project. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2018 Feb 1;77(2):193–8.
148. Gérard AO, Merino D, Laurain A, Cremoni M, Andreani M, Rocher F, et al. Drug-Induced Tubulointerstitial Nephritis: Insights From the World Health Organization Safety Database. *Kidney Int Rep*. 2022 Jul;7(7):1699–702.
149. European Medicines Agency. *Stribild*. 2023.
150. Mangas CM, Comas RM, Morera DB, Lobato EG, Galán CB, Clavo SM, et al. CP-026 Renal safety of tenofovir and cobicistat. In: *Clinical pharmacy*. British Medical Journal Publishing Group; 2017. p. A11.2-A11.
151. Milburn J, Jones R, Levy JB. Renal effects of novel antiretroviral drugs. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016 Apr 15;gfw064.
152. Rotea-Salvo S, Martínez-Pradedo A, Fernández-Oliveira C, Giménez-Arufe V, Balboa-Barreiro V, Cid-Silva P. Renal profile of patients treated with elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate and dolutegravir/abacavir/lamivudine: 120-week results from a real-world cohort. *Coruña*; 2023.
153. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir Nephrotoxicity: 2011 Update. *AIDS Res Treat*. 2011;2011:1–11.
154. Elias A, Ijeoma O, Jonathan Edikpo N, Oputiri D, Geoffrey OBP. Tenofovir Renal Toxicity: Evaluation of Cohorts and Clinical Studies—Part 2. *Pharmacology & Pharmacy*. 2014;05(01):97–111.
155. Srisopa S, Kornjirakasemsan A, Treebupachatsakul P, Sonthisombat P. Incidence and Risk Factors of Tenofovir Disoproxil Fumarate Induced Nephrotoxicity and Renal Function Recovery, a Hospital Case-Control Study. *Infect Chemother*. 2023;55(2):226.
156. Yoshino M, Yagura H, Kushida H, Yonemoto H, Bando H, Ogawa Y, et al. Assessing recovery of renal function after tenofovir disoproxil fumarate discontinuation. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(2):169–74.
157. Infarmed. *Relatório Público de Avaliação - Inotersen*. 2020 May.
158. Wu H, Wahane A, Alhamadani F, Zhang K, Parikh R, Lee S, et al. Nephrotoxicity of marketed antisense oligonucleotide drugs. *Curr Opin Toxicol*. 2022 Dec;32:100373.
159. Law S, Arnold J, Rauf MU, Heptinstall L, Gilbertson J, Rowczenio D, et al. Focal Segmental Glomerulosclerosis Complicating Therapy With Inotersen, an Antisense Oligonucleotide Inhibitor: A Case Report. *American Journal of Kidney Diseases*. 2023 May;81(5):606–10.
160. Committee for Medicinal Products for Human Use. *Resumo Características do Medicamento*. Dublin; 2018.
161. Ariga M, Hagita J, Soda M, Oida Y, Teramachi H, Kitaichi K. Daily dose of metformin caused acute kidney injury with lactic acidosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2023 Sep 16;17(1):393.

162. Mariano F, Biancone L. Metformin, chronic nephropathy and lactic acidosis: a multi-faceted issue for the nephrologist. *J Nephrol*. 2021 Aug 29;34(4):1127–35.
163. Song A, Zhang C, Meng X. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: An update. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021 Jun;138:111454.
164. Momenzadeh M, Lakkakula BV. Metformin induced acute kidney injury; a systematic review. *J Nephrothermol*. 2020 Sep 9;10(2):e13–e13.
165. Bell S, Farran B, McGurnaghan S, McCrimmon RJ, Leese GP, Petrie JR, et al. Risk of acute kidney injury and survival in patients treated with Metformin: an observational cohort study. *BMC Nephrol*. 2017 Dec 19;18(1):163.
166. Saraiva IE, Hamahata N, Huang DT, Kane-Gill SL, Rivosecchi RM, Shiva S, et al. Metformin for sepsis-associated AKI: a protocol for the Randomized Clinical Trial of the Safety and Feasibility of Metformin as a Treatment for sepsis-associated AKI (LiMiT AKI). *BMJ Open*. 2024 Apr 30;14(4):e081120.
167. Blough B, Moreland A, Mora A. Metformin-Induced Lactic Acidosis with Emphasis on the Anion Gap. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2015 Jan 11;28(1):31–3.
168. Chen CC, Yang SS, Hsu YJ, Sung CC, Chu P, Wu CC, et al. Acute kidney disease following COVID-19 vaccination: a single-center retrospective study. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 22;10.
169. Luo H, Li X, Ren Q, Zhou Y, Chen G, Zhao B, et al. Acute kidney injury after COVID-19 vaccines: a real-world study. *Ren Fail*. 2022 Dec 31;44(1):958–65.
170. Yang Y, George KC, Shang WF, Zeng R, Ge SW, Xu G. Proton-pump inhibitors use, and risk of acute kidney injury: A meta-analysis of observational studies. *Drug Des Devel Ther*. 2017 Apr 24;11:1335–51.
171. Turner T. drugwatch. 2024. Proton Pump Inhibitor (PPI) Lawsuits.
172. Chinzon D, Domingues G, Tosetto N, Perrotti M. Safety of Long-Term Proton Pump Inhibitors: Facts and Myths. *Arq Gastroenterol*. 2022 Jun;59(2):219–25.
173. Kilic I, Ayar Y, Ceylan İ, Kaya PK, Caliskan G. Nephrotoxicity caused by colistin use in ICU: a single centre experience. *BMC Nephrol*. 2023 Dec 1;24(1).
174. Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. Vol. 71, *European Journal of Clinical Pharmacology*. Springer Verlag; 2015. p. 801–10.
175. Rabi R, Enaya A, Sweileh MW, Aiesh BM, Namrouti A, Hamdan ZI, et al. Comprehensive Assessment of Colistin Induced Nephrotoxicity: Incidence, Risk Factors and Time Course. *Infect Drug Resist*. 2023;16:3007–17.
176. Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: An Update on the Antibiotic of the 21st Century. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(8):917–34.
177. Prasannan B, Mukthar F, Unni Vn, Mohan S, Vinodkumar K. Colistin nephrotoxicity-age and baseline kidney functions hold the key. *Indian J Nephrol*. 2021;31(5):449.
178. Kan WC, Chen YC, Wu VC, Shiao CC. Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury: A Narrative Review from Pathophysiology to Clinical Application. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 12;23(4):2052.
179. Kunming P, Ying H, Chenqi X, Zhangzhang C, Xiaoqiang D, Xiaoyu L, et al. Vancomycin associated acute kidney injury in patients with infectious endocarditis: a large retrospective cohort study. *Front Pharmacol*. 2023 Nov 13;14.
180. Crochette R, Ravaiau C, Perez L, Coindre JP, Piccoli GB, Blanchi S. Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury during the Treatment of Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Infections with Cloxacillin Based Antibiotic Regimens: A French Retrospective Study. *J Clin Med*. 2021 Jun 12;10(12):2603.

181. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001 Aug;60(2):804–17.
182. Huang H, Jin WW, Huang M, Ji H, Capen DE, Xia Y, et al. Gentamicin-Induced Acute Kidney Injury in an Animal Model Involves Programmed Necrosis of the Collecting Duct. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2020 Sep;31(9):2097–115.
183. Wu C, Zhang Y, Nie S, Hong D, Zhu J, Chen Z, et al. Predicting in-hospital outcomes of patients with acute kidney injury. *Nat Commun.* 2023 Jun 22;14(1):3739.
184. Abebe A, Kumela K, Belay M, Kebede B, Wobie Y. Mortality and predictors of acute kidney injury in adults: a hospital-based prospective observational study. *Sci Rep.* 2021 Aug 2;11(1):15672.
185. Infarmed. Meio Ambulatório - Monitorização do Consumo de Medicamentos. 2023 Nov.
186. Hosohata K, Inada A, Oyama S, Furushima D, Yamada H, Iwanaga K. Surveillance of drugs that most frequently induce acute kidney injury: A pharmacovigilance approach. *J Clin Pharm Ther.* 2019 Feb;44(1):49–53.
187. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S, et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case – noncase study of a pharmacovigilance database. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Jun 14;83(6):1341–9.
188. Rolland AL, Garnier AS, Meunier K, Drablier G, Briet M. Drug-Induced Acute Kidney Injury: A Study from the French Medical Administrative and the French National Pharmacovigilance Databases Using Capture-Recapture Method. *J Clin Med.* 2021 Jan 6;10(2):168.
189. Kim Y, Choi CY, Sunwoo Y, Go C, Kim S, Eom SH, et al. A Real-World Data Derived Pharmacovigilance Assessment on Drug-Induced Nephropathy: Implication on Gaps in Patient Care. *Healthcare.* 2023 Dec 31;12(1):95.
190. Karimzadeh I, Barreto EF, Kellum JA, Awdishu L, Murray PT, Ostermann M, et al. Moving toward a contemporary classification of drug-induced kidney disease. *Crit Care.* 2023 Dec 1;27(1).
191. Yousif Z, Awdishu L. Drug-Induced Acute Kidney Injury Risk Prediction Models. *Nephron.* 2023;147(1):44–7.
192. Yu C, Guo D, Yao C, Zhu Y, Liu S, Kong X. Development and Validation of a Nomogram for Predicting Drug-Induced Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients: A Case-Control Study Based on Propensity-Score Matching. *Front Pharmacol.* 2021 Jun 14;12.
193. Malbrain MLNG, Tantakoun K, Zara AT, Ferko NC, Kelly T, Dabrowski W. Urine output is an early and strong predictor of acute kidney injury and associated mortality: a systematic literature review of 50 clinical studies. *Ann Intensive Care.* 2024 Jul 9;14(1):110.
194. HIV.gov. U.S. Statistics. 2024. HIV Incidence.
195. Radhakrishnan J, Perazella MA. Drug-Induced Glomerular Disease: Attention Required! *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2015 Jul 7;10(7):1287–90.
196. Tucker BM, Luciano RL. Medication-Associated Glomerular Disease. In: *Glomerulonephritis.* Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 735–72.
197. Markowitz GS, Bomback AS, Perazella MA. Drug-induced glomerular disease: Direct cellular injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2015 Jul 1;10(7):1291–9.
198. Izzedine H, Ng JH. Keep in Mind the Spectrum of Drug-Induced Glomerular Diseases. *American Society Nephrology.* 2021 Apr 1;13(4):2032–6.
199. Madaio MP, Harrington JT. The Diagnosis of Acute Glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 1983 Nov 24;
200. Lewis A, Ng MK, Lacey M, Pensiero AL. Anuric Acute Kidney Injury Due to Infection-related Glomerulonephritis Secondary to Foot Osteomyelitis. *Cureus.* 2019 Apr 16;
201. Goldet G, Pepper R. Management of the Nephrotic Patient: The Overall Approach to the Patient with Nephrotic Syndrome. In: Harber M, editor. *Primer on Nephrology.* Second. 2021. p. 379.

202. Pesce F, Stea ED, Rossini M, Fiorentino M, Piancone F, Infante B, et al. Glomerulonephritis in AKI: From Pathogenesis to Therapeutic Intervention. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 2;7.
203. Ahn W, Bomback AS. Approach to Diagnosis and Management of Primary Glomerular Diseases Due to Podocytopathies in Adults: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020 Jun;75(6):955–64.
204. Garnier AS, Laubacher H, Briet M. Drug-induced glomerular diseases. *Therapies*. 2023 Oct;
205. Rennke H, Denke B. Pathogenesis of major glomerular and vascular diseases. In: Rennke HG, Denker BM, editors. *Renal pathophysiology*. Second. Baltimore: Lippincott William & Wilkins; 2007.
206. O’Shaughnessy MM, Hogan SL, Thompson BD, Coppo R, Fogo AB, Jennette JC. Glomerular disease frequencies by race, sex and region: Results from the International Kidney Biopsy Survey. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Apr 1;33(4):661–9.
207. Bairey Merz CN, Dember LM, Ingelfinger JR, Vinson A, Neugarten J, Sandberg KL, et al. Sex and the kidneys: current understanding and research opportunities. Vol. 15, *Nature Reviews Nephrology*. Nature Research; 2019. p. 776–83.
208. Kazi AK, Hashmi MF. StatPearls Publishing. 2023. Glomerulonephritis.
209. Muthu V, Ramachandran R, Nada R, Kumar V, Rathu M, Kohli H, et al. Clinicopathological spectrum of glomerular diseases in adolescents: A single-center experience over 4 Years. *Indian J Nephrol*. 2018;28(1):15.
210. Li Y, Yu X, Zhang W, Lv J, Lan P, Wang Z, et al. Epidemiological characteristics and pathological changes of primary glomerular diseases. *PLoS One*. 2022 Aug 18;17(8):e0272237.
211. Laucevičius A, Rinkūnienė E, Ryliškytė L, Kasiulevičius V, Jatūžis D, Petrulionienė Ž, et al. Primary prevention strategy for cardiovascular disease in Lithuania. *Seminars in Cardiovascular Medicine*. 2019 Jan 1;25(1):14–39.
212. Peng YC, Lin CL, Yeh HZ, Chang CS, Wu YL, Kao CH. Association Between the Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk of ESRD in Renal Diseases. *Medicine*. 2016 Apr;95(15):e3363.
213. Wu B, Li D, Xu T, Luo M, He Z, Li Y. Proton pump inhibitors associated acute kidney injury and chronic kidney disease: data mining of US FDA adverse event reporting system. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
214. Amin R, Ahn SY, Moudgil A. Kidney and urinary tract disorders. In: *Biochemical and Molecular Basis of Pediatric Disease*. Elsevier; 2021. p. 167–228.
215. Perazella MA. Clinical Approach to Diagnosing Acute and Chronic Tubulointerstitial Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017 Mar;24(2):57–63.
216. Shea B, Swinden M V, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 May 31;2014(7).
217. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist*. 2016 Dec 1;21(12):1471–82.
218. Hayashi K, Sada KE, Asano Y, Asano SH, Yamamura Y, Ohashi K, et al. Risk of higher dose methotrexate for renal impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2020 Oct 30;10(1):18715.
219. Fox E, Busch C, DeBernardo A, Levin K, Zhu Y, Bagatell R, et al. Effect of infusion duration on high-dose methotrexate (HDMTX) acute kidney injury (AKI). *Journal of Clinical Oncology*. 2017 May 20;35(15_suppl):e22013–e22013.
220. Day JW, Mendell JR, Mercuri E, Finkel RS, Strauss KA, Kleyn A, et al. Clinical Trial and Postmarketing Safety of Onasemnogene Apeparovovec Therapy. *Drug Saf*. 2021 Oct 12;44(10):1109–19.

221. Kausar I. Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec): Risk for thrombotic microangiopathy [Internet]. 2021 Mar [cited 2024 Jan 5]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/608682c4d3bf7f012fa75e32/Zolgensma_DHPC_Letter_18Mar21.pdf
222. European Medication Agency. Resumo das Características do Medicamento [Internet]. 1996 [cited 2024 Jan 5]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200412179042/anx_9042_pt.pdf
223. Borrás Blasco J, Plaza Macías I, Navarro Ruiz A, Peris Martí J, Antón Cano A. Riluzol como tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. *Rev Neurol*. 1998;27(160):1021.
224. Inoue-Shibui A, Kato M, Suzuki N, Kobayashi J, Takai Y, Izumi R, et al. Interstitial pneumonia and other adverse events in riluzole-administered amyotrophic lateral sclerosis patients: a retrospective observational study. *BMC Neurol*. 2019 Dec 27;19(1):72.
225. Poloni TE, Alimonti D, Montagna G, Segagni S, Imbesi F, Malaspina A, et al. Renal tubular impairment during riluzole therapy. *Neurology*. 1999 Feb;52(3):670.
226. Bhagat Singh AK, Jeyaruban AS, Wilson GJ, Ranganathan D. Adalimumab-induced IgA nephropathy. *BMJ Case Rep*. 2019 Mar 29;12(3):e226442.
227. Mertelj T, Smrekar N, Kojc N, Lindič J, Kovač D. IgA Nephropathy in a Patient Treated with Adalimumab. *Case Rep Nephrol Dial*. 2021 Jul 28;11(2):233–40.
228. Ulas T, Buyukhatipoglu H, Demir M, Ercan Z, Karakas E. Crohnic kidney disease: Recurrent acute kidney failure in a patient with Crohn’s disease. *N Am J Med Sci*. 2014;6(12):648.
229. Dincer MT, Dincer ZT, Bakkaloglu OK, Yalin SF, Trabulus S, Celik AF, et al. Renal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Cohort Study During the Biologic Era. *Medical Science Monitor*. 2022 Jun 16;28.
230. Jiang Z, Chen L, Liu A, Qi J, Wang J, Li Y, et al. Rheumatoid arthritis and the risk of chronic kidney diseases: a Mendelian randomization study. *Front Med (Lausanne)*. 2024 May 16;11.
231. Katsanos KH, Theiakos D, Vagias I, Christodoulou D, Tsianos E V. Reversible proteinuria after adalimumab discontinuation in a patient with Crohn’s disease. *Clin Kidney J*. 2010 Feb 1;3(1):103–4.
232. Skoczyński K, Koziej J, Szymańska S, Obrycki Ł, Grenda R, Litwin M. Adalimumab as a cause of kidney injury in patients with Crohn’s disease. *Pediatric Nephrology*. 2024 Aug 8;39(8):2359–61.
233. Plant R, Rafi Ahmed A, Mchale T, Giblin L. A Case of Adalimumab-Induced Granulomatous Interstitial Nephritis. *Cureus*. 2021 Jun 28;
234. Jeong CW, Lee S, Byun SS, Lee DH, Lee SE. No Increase in Risk of Microscopic Hematuria With Aspirin Use by Asymptomatic Healthy People. *JAMA Intern Med*. 2013 Jun 24;173(12):1145.
235. Wallis CJD, Juvet T, Lee Y, Matta R, Herschorn S, Kodama R, et al. Association Between Use of Antithrombotic Medication and Hematuria-Related Complications. *JAMA*. 2017 Oct 3;318(13):1260.
236. Moudi E, Hosseini SR, Bijani A. Higher rate of microscopic hematuria in elderly patients who take regular doses of aspirin: Result from AHAP Study. *Caspian J Intern Med*. 2016;7(4):278–82.
237. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. *Urology*. 2000 Jan;55(1):22–4.
238. Weerasaksanti A, Siwamogsatham S, Kunlamas Y, Bunditanukul K. Factors associated with bleeding events from enoxaparin used for patients with acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023 May 6;23(1):243.
239. Seryozhev Mladenov B, Mariyanovski V, Hadzhiyska V. Macroscopic hematuria in patients on anticoagulation therapy. *Cent European J Urol*. 2015;68(3).

240. Hayden J, Nelson J, Frankenberger E, Vanni A. Anticoagulant and antiplatelet medications and their association with hematuria-related complications: A five-year single-institution retrospective study. *Journal of Urology*. 2023 Apr;209(Supplement 4).
241. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, et al. Diagnosis, Evaluation and Follow-Up of Asymptomatic Microhematuria in Adults: AUA Guideline. 2012.
242. Robinson C, Pham C, Zamarripa AM, Dugay CS, Lee CA, Berger AA, et al. Inotersen to Treat Polyneuropathy Associated with Hereditary Transthyretin (hATTR) Amyloidosis. *Health Psychol Res*. 2023 Jan 28;10(5).
243. Mylan. Package leaflet: Information for the patient. Herts; 2021 Oct.
244. Hall CL, Jawad S, Harrison PR, MacKenzie JC, Bacon PA, Klouda PT, et al. Natural Course Of Penicillamine Nephropathy: A Long Term Study Of 33 Patients. *JSTOR*. 1988;296:1083–6.
245. Dische FE, Swinson DR, Hamilton EB, Parsons V. Immunopathology of penicillamine-induced glomerular disease. *J Rheumatol*. 1976 Jun;3(2):145–54.
246. Fernandes C, Duarte M, Ferreira P, Gonçalves C, Serrão A, Baptista R. Penicillamine-Induced Membranous Nephropathy in an Adolescent with Wilson’s Disease. *Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension [Internet]*. 2022 Jun 30;63(2). Available from: <https://cdn02.spnefro.pt/pjnh/84/06Nefro362CASE3.pdf>
247. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report - Lenvatinib [Internet]. 2021 Nov. Available from: www.ema.europa.eu/contact
248. Shibutani Y, Suzuki S, Sagara A, Enokida T, Okano S, Fujisawa T, et al. Impact of lenvatinib-induced proteinuria and renal dysfunction in patients with thyroid cancer. *Front Oncol*. 2023;13.
249. Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer*. 2010 Jan;46(2):439–48.
250. Kelly MD, Gibson A, Bartlett H, Rowling D, Patten J. Tenofovir-associated proteinuria. *AIDS*. 2013 Jan 28;27(3):479–81.
251. Chan L, Asriel B, Eaton EF, Wyatt CM. Potential kidney toxicity from the antiviral drug tenofovir. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018 Mar;27(2):102–12.
252. Chadwick DR, Sarfo FS, Kirk ESM, Owusu D, Bedu-Addo G, Parris V, et al. Tenofovir is associated with increased tubular proteinuria and asymptomatic renal tubular dysfunction in Ghana. *BMC Nephrol*. 2015 Dec 1;16(1).
253. Kiyomi A, Koizumi F, Imai S, Yamana H, Horiguchi H, Fushimi K, et al. Bevacizumab-induced proteinuria and its association with antihypertensive drugs: A retrospective cohort study using a Japanese administrative database. *PLoS One*. 2023 Aug 1;18(8 August).
254. Zhao N, Xu Q, Wang M, Fei X, Pan Y, Chen X, et al. Mechanism of kidney injury caused by bevacizumab in rats. *Int J Clin Exp Pahtol*. 2014;7(12):8675–83.
255. Person F, Rinschen MM, Brix SR, Wulf S, Noriega M de las M, Fehrle W, et al. Bevacizumab-associated glomerular microangiopathy. *Modern Pathology*. 2019 May;32(5):684–700.
256. George BA, Zhou XJ, Toto R. Nephrotic Syndrome After Bevacizumab: Case Report and Literature Review. *American Journal of Kidney Diseases*. 2007 Feb;49(2):e23–9.
257. Onteddu NK, Mudupula Vemula SS, Areddy VR, Onteddu J, Mabbu T. Bevacizumab-Induced Nephropathy Presenting as Crescentic Glomerulopathy. *Cureus*. 2023 Nov 14;
258. Endo Y, Negishi K, Hirayama K, Suzuki H, Shimizu A. Bevacizumab-induced immunoglobulin A vasculitis with nephritis. *Medicine*. 2019 Nov;98(45):e17870.

259. İnözü M, Özlü SG, Özyörük D, Kiremitçi S, Çakmakçı S, Avcı B, et al. Eculizumab for bevacizumab induced thrombotic microangiopathy: A case report. *Pediatric Hematology Oncology Journal*. 2022 Dec 1;7(4):169–72.
260. Padilha WSC, Cesar BN, Pacheco ST, De Sousa AA, Ledesma FL, Malheiros DMAC, et al. Bevacizumab-Associated Thrombotic Microangiopathy Treated with Eculizumab: A Case Report. *American Journal of Case Reports*. 2023;24.
261. Gurevich F, Perazella MA. Renal Effects of Anti-angiogenesis Therapy: Update for the Internist. *Am J Med*. 2009 Apr;122(4):322–8.
262. Waldman M, Sinaii N, Lerma E V., Kurien AA, Jhaveri KD, Uppal NN, et al. COVID-19 Vaccination and New Onset Glomerular Disease: Results from the IRocGN2 International Registry. *Kidney360*. 2023 Mar 1;4(3):349–62.
263. Cancarevic I, Nassar M, Medina L, Sanchez A, Parikh A, Hosna A, et al. Nephrotic Syndrome in Adult Patients With COVID-19 Infection or Post COVID-19 Vaccine: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Sep 26;
264. Mima A, Lee S. IgA nephropathy after COVID-19 vaccination and analysis of reported cases. *Heliyon*. 2023 Jun;9(6):e17206.
265. Zhang J, Cao J, Ye Q. Renal Side Effects of COVID-19 Vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2022 Oct 23;10(11):1783.
266. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. Vol. 81, *Kidney International*. Nature Publishing Group; 2012. p. 442–8.
267. Janphram C, Worawichawong S, Assanatham M, Nongnuch A, Thotsiri S, Udomsubpayakul U, et al. Years of life lost and long-term outcomes due to glomerular disease in a Southeast Asian Cohort. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1).
268. Woywodt A, Chiu D. Drug-induced and toxic glomerulopathies. Turner N, editor. Vol. 1. Oxford University Press; 2015.
269. Frazier KS, Obert LA. Drug-induced Glomerulonephritis: The Spectre of Biotherapeutic and Antisense Oligonucleotide Immune Activation in the Kidney. *Toxicol Pathol*. 2018 Dec 8;46(8):904–17.
270. Bhasin S, Basson R. Williams Textbook of Endocrinology 12th Edition [Internet]. Vol. 34, *Acta Interna-The Journal of Internal Medicine*. Elsevier; 2011. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org>
271. Thukral SK, Nordone PJ, Hu R, Sullivan L, Galambos E, Fitzpatrick VD, et al. Prediction of Nephrotoxicant Action and Identification of Candidate Toxicity-Related Biomarkers. *Toxicol Pathol*. 2005 Apr 25;33(3):343–55.
272. Babic JT, Manchandani P, Ledesma KR, Tam VH. Evaluation of Urinary KIM-1 for Prediction of Polymyxin B-Induced Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017 Nov;61(11).
273. Nojaba L, Guzman N. StatPearls. 2023. Nephrolithiasis.
274. Stamatelou K, Goldfarb DS. Epidemiology of Kidney Stones. Vol. 11, *Healthcare (Switzerland)*. MDPI; 2023.
275. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Feb 25;2(1):16008.
276. Matlaga BR, Shah OD, Assimos DG. Drug-Induced Urinary Calculi. *Rev Urol*. 2003;5(4):227–31.
277. Daudon M, Jungers P. Drug-Induced Stones. In: *Urinary Stones*. Wiley; 2014. p. 106–19.
278. Fuster DG. Antihypertensive medication and risk of kidney stones: a Canadian wake-up call. *Hypertension Research*. 2017 Sep 6;40(9):807–8.

279. Roedel MM, Nakada SY, Penniston KL. Sulfamethoxazole-induced sulfamethoxazole urolithiasis: a case report. *BMC Urol.* 2021 Dec 17;21(1):133.
280. Yarlagadda SG, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2008 Mar 6;7(2):147–58.
281. Blenkinsopp A, Wilkie P, Wang M, Routledge PA. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol.* 2007 Feb 12;63(2):148–56.
282. Ferraro PM, Taylor EN, Curhan GC. Factors associated with sex differences in the risk of kidney stones. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2023 Jan 1;38(1):177–83.
283. Gillams K, Juliebø-Jones P, Juliebø SØ, Somani BK. Gender Differences in Kidney Stone Disease (KSD): Findings from a Systematic Review. Vol. 22, *Current Urology Reports.* Springer; 2021.
284. Clarkson MR, Magee CN, Brenner BM. Nephrolithiasis. In: *Pocket Companion to Brenner and Rector's The Kidney.* Elsevier; 2011. p. 360–76.
285. Curhan G. Nephrolithiasis. In: Gilbert SJ, Weiner DE, editors. *National Kidney Foundation Primer on Kidney Diseases.* 2014. p. 405–11.
286. Casiano VE, Sarwan G, Dydyk AM, Varacallo M. StatPearls Publishing. 2024. Back Pain.
287. Schwaderer AL, Wolfe AJ. The association between bacteria and urinary stones. Vol. 5, *Annals of Translational Medicine.* AME Publishing Company; 2017.
288. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Centers for Disease Control and Prevention. 2019. *Hazardous Drug Exposures in Healthcare.*
289. Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int.* 2011 Feb;79(4):393–403.
290. Kovacevic L, Lu H, Kovacevic N, Lakshmanan Y. Effect of bisphosphonates on the crystallization of stone-forming salts in synthetic urine. *Investig Clin Urol.* 2020;61(3):310.
291. Yasui T, Itoh Y, Okada A, Hamamoto S, Hirose M, Kobayashi T, et al. Alendronate reduces the excretion of risk factors for calcium phosphate stone formation in postmenopausal women with osteoporosis. *Urol Int.* 2009 Sep;83(2):226–9.
292. Letavernier E, Daudon M. Vitamin d, hypercalciuria and kidney stones. Vol. 10, *Nutrients.* MDPI AG; 2018.
293. Zhao AM, Angoff NR. Renal stone composed of ritonavir. *BMJ Case Rep.* 2019 Jul 1;12(7):e230487.
294. Izzedine H, Lescure FX, Bonnet F. HIV medication-based urolithiasis. *Clin Kidney J.* 2014 Apr 1;7(2):121–6.
295. Aronson JK. Interferon beta. In: *Meyler's Side Effects of Drugs.* Elsevier; 2016. p. 209–19.
296. Iacopo G, Allinovi M, Caroti L, Cirami LC. Broad spectrum of interferon-related nephropathies-glomerulonephritis, systemic lupus erythematosus-like syndrome and thrombotic microangiopathy: A case report and review of literature. *World J Nephrol.* 2019 Nov 12;8(7):109–17.
297. Dauvergne M, Buob D, Rafat C, Hennino MF, Lemoine M, Audard V, et al. Renal diseases secondary to interferon- β treatment: a multicentre clinico-pathological study and systematic literature review. *Clin Kidney J.* 2021 Dec 21;14(12):2563–72.
298. Hoepner R, Faissner S, Salmen A, Gold R, Chan A. Efficacy and Side Effects of Natalizumab Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2014 Jan;6:JCNSD.S14049.
299. Wessels H, von Richter O, Velinova M, Höfler J, Chamberlain P, Kromminga A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic similarity of biosimilar natalizumab (PB006) to its

- reference medicine: a randomized controlled trial. *Expert Opin Biol Ther.* 2023 Dec 2;23(12):1287–97.
300. Prochaska M. Bisphosphonates and management of kidney stones and bone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021 Mar;30(2):184–9.
301. Simonov M, Abel EA, Skanderson M, Masoud A, Hauser RG, Brandt CA, et al. Use of Proton Pump Inhibitors Increases Risk of Incident Kidney Stones. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2021 Jan;19(1):72-79.e21.
302. Liu W, Wang J, Wang M, Wang M, Liu M. Association of proton pump inhibitor use with risk of kidney stones: an analysis of cross-sectional data from the US National Health and Nutrition Examination Survey (2007–2018). *BMJ Open.* 2023 Oct 16;13(10):e075136.
303. Krumholz HM, Ross JS, Presler AH, Egilman DS. What have we learnt from Vioxx? *BMJ.* 2007 Jan 20;334(7585):120–3.
304. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine.* 2000 Nov 23;343(21):1520–8.
305. Gamboa A, Severiano A, Martins AS, Mousinho C, Bragança F, Duarte S. Boletim Farmacovigilância - Tofacitinib [Internet]. 2020 Jan [cited 2024 Jan 5]. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3591914/Boletim+de+Farmacovigilância/f725ecc3-0e8e-06f4-aa2d-3fe2ffe1d7bf?version=1.1>
306. Song YK, Song J, Kim K, Kwon JW. Potential Adverse Events Reported With the Janus Kinase Inhibitors Approved for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Using Spontaneous Reports and Online Patient Reviews. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 11;12.
307. Song Q, Liao W, He Z, Li D, Dong C, Song C, et al. Oxalate induces the ossification of RTECs by activating the JAK2/STAT3 signaling pathway and participates in the formation of kidney stones. *Arch Biochem Biophys.* 2022 Sep;727:109325.
308. Peraita Aadrados R, Bellón Caneiro JM, Lillo Triguero L, López Esteban P, Medrano Martínez P. Efecto a largo plazo del oxibato de sodio en la somnolencia diurna y en la estructura del sueño en pacientes con narcolepsia de tipo 1. *Rev Neurol.* 2023;76(02):35.
309. Thorpy MJ, Arnulf I, Foldvary-Schaefer N, Morse AM, Šonka K, Chandler P, et al. Efficacy and Safety of Lower-Sodium Oxybate in an Open-Label Titration Period of a Phase 3 Clinical Study in Adults with Idiopathic Hypersomnia. *Nat Sci Sleep.* 2022 Oct;Volume 14:1901–17.
310. Häring N, Sprenger Mähr H, Mündle M, Strohal R, Lhotka K. Early detection of renal damage caused by fumaric acid ester therapy by determination of urinary β 2-microglobulin. *British Journal of Dermatology.* 2011 Feb;no-no.
311. Zhu J, Wang Q, Li C, Lu Y, Hu H, Qin B, et al. Inhibiting inflammation and modulating oxidative stress in oxalate-induced nephrolithiasis with the Nrf2 activator dimethyl fumarate. *Free Radic Biol Med.* 2019 Apr;134:9–22.
312. Kay J, Fleischmann R, Keystone E, Hsia EC, Hsu B, Mack M, et al. Golimumab 3-year safety update: an analysis of pooled data from the long-term extensions of randomised, double-blind, placebo-controlled trials conducted in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar;74(3):538–46.
313. Ganji-Arjenaki M, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Nephrolithiasis as a common urinary system manifestation of inflammatory bowel diseases; a clinical review and meta-analysis. *J Nephrothol.* 2017 Apr 12;6(3):264–9.
314. Ene MA. Stone free-rate experience in post-interventional patients undergoing citrates and pyridoxine administration. *Farmacía.* 2023 Jun 29;71(3):573–80.
315. Abbott Laboratories. Humira Summary of Product Characteristics. Queenborough; 2003 Sep.

316. Adam A. Bilateral Obstructive Ureteral Stones After Using a Dose of Frozen Adalimumab in a Patient With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;S1651.
317. Jakobsen AK, Jacobsson LTH, Patschan O, Askling J, Kristensen LE. Is Nephrolithiasis an Unrecognized Extra-Articular Manifestation in Ankylosing Spondylitis? A Prospective Population-Based Swedish National Cohort Study with Matched General Population Comparator Subjects. *PLoS One*. 2014 Nov 25;9(11):e113602.
318. Alameddine Z, Abi Melhem R, Dimachkie R, Rabah H, Chehab H, El Khoury M, et al. Risk of Nephrolithiasis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Receiving Biologic Treatment. *J Clin Med*. 2023 Sep 22;12(19):6114.
319. European Medicines Agency. Remicade (infliximab). London; 2012.
320. Mirheydar HS, Banapour P, Massoudi R, Palazzi KL, Jabaji R, Reid EG, et al. What is the incidence of kidney stones after chemotherapy in patients with lymphoproliferative or myeloproliferative disorders? *International Braz J Urol*. 2014;40(6):772–80.
321. Dimke H, Winther-Jensen M, Allin KH, Lund L, Jess T. Risk of Urolithiasis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Danish Cohort Study 1977–2018. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021 Dec;19(12):2532-2540.e2.
322. Wyeth Lederle. Etanercept - Resumo das Características do Medicamento. 2000.
323. Ammar A, Zafar Ahmed Mahmood H, Shahid Z, Jain R, Chen G. Etanercept-associated Nephropathy. *Cureus*. 2019 Aug 18;
324. Tsevi YM, Aydin S, Durez P, Labriola L. Hypercalcémie sévère et insuffisance rénale aiguë induites par étanercept. *Nephrol Ther*. 2018 Nov;14(6):478–82.
325. Craven BL, Passman C, Assimos DG. Hypercalcemic States Associated With Nephrolithiasis. *Rev Urol*. 2008;10(3):218–26.
326. Schwartz BF, Schenkman N, Armenakas NA, Stoller ML. Imaging Characteristics of Indinavir Calculi. *J Urol*. 1999;161:1085–7.
327. Sweg D, Wu H, Stoller ML. Indinavir urolithiasis. *Curr Opin Urol*. 1999;
328. Saltel E, Angel JB, Futter NG, Walsh WG, O'rourke K, Mahoney JE. INCREASED PREVALENCE AND ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR INDINAVIR NEPHROLITHIASIS. Vol. 164, *THE JOURNAL OF UROLOGY*®. 2000.
329. Gagnon RF, Alli AI, Watters AK, Tsoukas CM. Indinavir crystalluria. *Kidney Int*. 2006 Dec;70(12):2047.
330. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, Alpers CE. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Indinavir Nephrotoxicity*. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017 Jan 1;69(1):e3.
331. Garnier AS, Dellamaggiore J, Brilland B, Lagarce L, Abgueguen P, Furber A, et al. High incidence of amoxicillin-induced crystal nephropathy in patients receiving high dose of intravenous amoxicillin. *J Clin Med*. 2020 Jul 1;9(7):1–11.
332. Joshi S, Goldfarb DS. The use of antibiotics and risk of kidney stones. Vol. 28, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 311–5.
333. KRKA. Atazanavir - Summary of Product Characteristics. 2019.
334. European Medicines Agency. Atazanavir Krka (atazanavir). 2019.
335. Kobic PM, Gold WL, La Porte CJL, Lee TC. Medication-based urolithiasis and atazanavir. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 2011 Aug 9;183(11).
336. Grant MT, Eisner BH, Bechis SK. Ureteral Obstruction Due to Radiolucent Atazanavir Ureteral Stones. *J Endourol Case Rep*. 2017 Dec;3(1):152–4.

337. Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, Imamura A, Hishima T, Ando M. Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J.* 2015 Apr 1;8(2):137–42.
338. de Lastours V, De Silva EFR, Daudon M, Porcher R, Loze B, Sauvageon H, et al. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2013 Aug;68(8):1850–6.
339. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, et al. High incidence of renal stones among hiv-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases.* 2012 Nov 1;55(9):1262–9.
340. Takhar J, Manchanda R. Nephrolithiasis on topiramate therapy. *Can J Psychiatry.* 2000 Jun;45(5):491–3.
341. Barnett SM, Jackson AH, Rosen BA, Garb JL, Braden GL. Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis From Topiramate Therapy in Children With Epilepsy. *Kidney Int Rep.* 2018 May 1;3(3):684–90.
342. Pelzman DL, Kazi E, Jackman S V., Semins MJ. Urinary Metabolic Disturbances During Topiramate Use and their Reversibility Following Drug Cessation. *Urology.* 2022 Jul;165:139–43.
343. Maalouf NM, Langston JP, Van Ness PC, Moe OW, Sakhaee K. Nephrolithiasis in topiramate users. *Urol Res.* 2011 Aug;39(4):303–7.
344. Shen AL, Lin HL, Tseng YF, Lin HC, Hsu CY, Chou CY. Topiramate may not increase risk of urolithiasis: A nationwide population-based cohort study. *Seizure.* 2015 Jul 1;29:86–9.
345. Tasian GE, Ross ME, Song L, Sas DJ, Keren R, Denburg MR, et al. Annual Incidence of Nephrolithiasis among Children and Adults in South Carolina from 1997 to 2012. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2016 Mar;11(3):488–96.
346. Frent I, Leucuta D, Bucsa C, Farcas A, Casoinic F, Mogosan C. A Description of Acute Renal Failure and Nephrolithiasis Associated With Sodium–Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor Use: A VigiBase Study. *Front Pharmacol.* 2022 Aug 8;13.
347. Makunts T, Cohen I V., Awdishu L, Abagyan R. Analysis of postmarketing safety data for proton-pump inhibitors reveals increased propensity for renal injury, electrolyte abnormalities, and nephrolithiasis. *Sci Rep.* 2019 Feb 19;9(1):2282.
348. Alshehri BJ, Shalabi HS. SGLT-2 Inhibitors and Their Correlation With Kidney Stones. A Systematic Review. *Journal of Health and Rehabilitation Research.* 2024 Apr 25;4(2):282–90.
349. Jones J, Bell D. Drug-induced renal calculi. In: *Radiopaedia.org.* Radiopaedia.org; 2018.
350. Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Deng Q, Liang H. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review). *Int J Mol Med.* 2021 Jun 11;48(2):149.
351. Khan SR, Canales BK. Proposal for pathogenesis-based treatment options to reduce calcium oxalate stone recurrence. *Asian J Urol.* 2023 Jul;10(3):246–57.
352. Trifirò G, Crisafulli S. A New Era of Pharmacovigilance: Future Challenges and Opportunities. *Frontiers in Drug Safety and Regulation.* 2022 Feb 25;2.
353. Mukherjee P, Fukuda S, Lukmanto D, Tran TH, Okada K, Makita S, et al. Renal tubular function and morphology revealed in kidney without labeling using three-dimensional dynamic optical coherence tomography. *Sci Rep.* 2023 Dec 1;13(1).
354. Pyeritz RE. Renal Tubular Disorders. In: *Emery and Rimoin’s Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics: Hematologic, Renal, and Immunologic Disorders.* Elsevier; 2022. p. 115–24.
355. Walsh SB, Unwin RJ. Renal tubular disorders. *Clinical Medicine.* 2012;12(5):476–9.
356. Sidebotham D, Gillham M, Mckee A, Levy JH. *Cardiothoracic Critical Care.* Elsevier; 2007.

357. Palmer BF, Kelepouris E, Clegg DJ. Renal Tubular Acidosis and Management Strategies: A Narrative Review. Vol. 38, *Advances in Therapy*. Adis; 2021. p. 949–68.
358. Hanif MO, Bali A, Ramphul K. StatPearls. 2023. Acute Renal Tubular Necrosis.
359. Sanchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Facing the Challenge of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Nephron*. 2023;147(2):78–90.
360. Fuster DG, Moe OW. Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis and Kidney Stones. Vol. 25, *Advances in Chronic Kidney Disease*. W.B. Saunders; 2018. p. 366–74.
361. Kleta R. Fanconi or not Fanconi? Lowe syndrome revisited. Vol. 3, *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008. p. 1244–5.
362. McDonough AA, Harris AN, Xiong L, Layton AT. Sex differences in renal transporters: assessment and functional consequences. *Nat Rev Nephrol*. 2024 Jan 8;20(1):21–36.
363. D’ambrosio V, Siew K, Ferraro PM, Evans R, Walsh S. #1905 Sex differences in primary distal renal tubular acidosis: a single-centre retrospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2024 May 23;39(Supplement_1).
364. Peets A, Zygun D. Electrolyte Disorders. In: *Essentials of Neuroanesthesia and Neurointensive Care*. Philadelphia: Elsevier; 2008.
365. Schmidt BMW. The most frequent electrolyte disorders in the emergency department : what must be done immediately? *Internist (Berl)*. 2015 Jul 4;56(7):753–9.
366. Lin Z, Wong LYF, Cheung BMY. Diuretic-induced hypokalaemia: an updated review. *Postgrad Med J*. 2022 Jun 1;98(1160):477–82.
367. Kardalas E, Paschou SA, Anagnostis P, Muscogiuri G, Siasos G, Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. *Endocr Connect*. 2018 Apr;7(4):R135–46.
368. Bhargava J, Viswanathan S. Incidence, Risk Factors and Prognosis of Hypokalaemia in Patients with Normokalaemia at Hospital Admission. *Indian J Endocrinol Metab*. 2023 Nov;27(6):537–43.
369. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlov J, Xu H, Henriksson KM, Coresh J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol*. 2017 Oct;245:277–84.
370. Melby JC. Selected Mechanisms of Diuretic-Induced Electrolyte Changes. *Am J Cardiol [Internet]*. 1986 [cited 2024 Feb 24]; Available from: [https://www.ajconline.org/article/0002-9149\(86\)90874-X/pdf](https://www.ajconline.org/article/0002-9149(86)90874-X/pdf)
371. Clausen T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010 Oct 8;24(5):595–605.
372. D’Erasmus E, Celi F, Acca M, Minisola S, Aliberti G, Mazzuoli G. Hypocalcemia and hypomagnesemia in cancer patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 1991 Jan;45(7):315–7.
373. Simon L V., Hashmi MF, Farrell MW. Hyperkalemia. StatPearls. 2024 Jan;
374. Greenberg A. Diuretic complications. *Am J Med Sci*. 2000 Jan;319(1):10–24.
375. Raebel MA. Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *Cardiovasc Ther*. 2012 Jun 26;30(3).
376. Raebel MA. Hyperkalemia Associated with Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *Cardiovasc Ther*. 2012 Jun 26;30(3).
377. Kovesdy CP. Epidemiology of hyperkalemia: an update. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2016 Apr;6(1):3–6.
378. Gragossian A, Khalid Bashir ;, Beenish ;, Bhutta S, Rotem ;, Affiliations F. StatPearls. 2023. Hypomagnesemia Continuing Education Activity.

379. Hickner J. What are the causes of hypomagnesemia? *J Fam Pract.* 2005;54(2):174–6.
380. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. Vol. 9, *Pharmacology Research and Perspectives.* John Wiley and Sons Inc; 2021.
381. Yasir M, Mechanic OJ. StatPearls. 2023. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Continuing Education Activity.
382. Kim GH. Pathophysiology of Drug-Induced Hyponatremia. Vol. 11, *Journal of Clinical Medicine.* MDPI; 2022.
383. Levchenko EN, Monnens LAH. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. Vol. 25, *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2010. p. 2839–43.
384. Bendz H, Aurell M. Drug-Induced Diabetes Insipidus. *Drug Saf.* 1999;21(6):449–56.
385. Ardeshirpour L, Cole DE, Carpenter TO. Evaluation of bone and mineral disorders. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007 Oct;5(1):584–98.
386. Sandeep Sharma A, Hashmi MF, Castro Affiliations D. StatPearls. 2023. Hypophosphatemia Continuing Education Activity.
387. Megapanou E, Florentin M, Milionis H, Elisaf M, Liamis G. Drug-Induced Hypophosphatemia: Current Insights. Vol. 43, *Drug Safety. Adis;* 2020. p. 197–210.
388. Sponkel HT, Alfrey AC, Hammond WS, Durr JA, Ray C, Anderson RJ. Effect of iron on renal tubular epithelial cells. Vol. 50, *Kidney International.* 1996.
389. Agarwal R, Vasavada N, Sachs NG, Chase S. Oxidative stress and renal injury with intravenous iron in patients with chronic kidney disease. Vol. 65, *Kidney International.* 2004.
390. Lucas S, Garg M. Intravenous iron: an update. Vol. 54, *Internal Medicine Journal.* John Wiley and Sons Inc; 2024. p. 26–34.
391. Fukumoto S, Murata T, Osuga Y, Pollock RF. Incidence of Hypophosphatemia After Intravenous Administration of Iron: A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Data from Japanese Randomized Controlled Trials. *Adv Ther.* 2023 Nov 13;40(11):4877–88.
392. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside—a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 May 7;87(5):2256–73.
393. Glaspy JA, Wolf M, Strauss WE. Intravenous Iron-Induced Hypophosphatemia: An Emerging Syndrome. *Adv Ther.* 2021 Jul 30;38(7):3531–49.
394. Nataatmadja MS, Francis R. Recurrent severe hypophosphatemia following intravenous iron administration. *Clin Case Rep.* 2020 Feb 9;8(2):243–6.
395. Infarmed. Relatório de Avaliação Prévia do Medicamento de Uso Humano em Meio Hospitalar. 2009 Aug.
396. Izzedine H, Boostandost H, Mathian A. Panitumumab-Induced Immune Complex Glomerulonephritis. *American Journal of Kidney Diseases.* 2017 Feb 1;69(2):321.
397. Jhaveri KD, Wanchoo R, Sakhiya V, Ross DW, Fishbane S. Adverse Renal Effects of Novel Molecular Oncologic Targeted Therapies: A Narrative Review. Vol. 2, *Kidney International Reports.* Elsevier Inc; 2017. p. 108–23.
398. Wang Q, Qi Y, Zhang D, Gong C, Yao A, Xiao Y, et al. Electrolyte disorders assessment in solid tumor patients treated with anti-EGFR monoclonal antibodies: a pooled analysis of 25 randomized clinical trials. *Tumor Biology.* 2015 Dec 28;36(5):3471–82.

399. Tsujii T, Ogaki T, Nakae K, Imai K, Kise D, Tada S, et al. Correlation between blood magnesium and calcium concentration in patients treated with an anti-EGFR antibody. *J Pharm Health Care Sci*. 2016 Dec;2(1).
400. Bahl A, Wilson W, Ball J, Renninson E, Dubey S, Bravo A, et al. Concept: A randomised multicentre trial of first line chemotherapy comparing three weekly cabazitaxel versus weekly paclitaxel in HER2 negative metastatic breast cancer. *The Breast*. 2022 Dec;66:69–76.
401. Das S, Valencia DN, Fershko A. Partial Fanconi Syndrome Induced by Ifosfamide. *Cureus*. 2019 Jan 23;
402. Wagle L, Regmi DR, Regmi R, Poudel S, Pant HN. Metformin Toxicity Leading to Severe Refractory Hyperkalemia and Metabolic Acidosis: A Case Report. *Cureus*. 2024 Jun 25;
403. Kim DR, Cho JH, Jang WS, Kim JS, Jeong KH, Lee TW, et al. Severe Hyponatremia Associated with the Use of Angiotensin II Receptor Blocker/thiazide Combinations. *Electrolytes & Blood Pressure*. 2013;11(2):56.
404. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-Associated Hyponatremia: Clinical Manifestations and Pathophysiology. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020 Feb;75(2):256–64.
405. Bhuvaneshwari S, Saroj PVS, Vijaya D, Sowmya MS, Kumar RS. Hyponatremia Induced by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers-A Pilot Study. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2018;
406. Nakayama T, Fujisaki H, Hirai S, Kawauchi R, Ogawa K, Mitsui A, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in the perioperative period. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2019 Jan 7;20(1):147032031983440.
407. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: Updated systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2013 Jul 13;347(7916).
408. Gitlin M, Bauer M. Key questions on the long term renal effects of lithium: a review of pertinent data. *Int J Bipolar Disord*. 2023 Nov 16;11(1):35.
409. Li Y, Shaw S, Kamsteeg EJ, Vandewalle A, Deen PMT. Development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is dissociated from adenylyl cyclase activity. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006 Apr;17(4):1063–72.
410. Timmer RT, Sands JM. Lithium Intoxication. *J Am Soc Nephrol [Internet]*. 1999; Available from: <http://journals.lww.com/jasn>
411. Oliveira JL, Júnior GB, Abreu KL, Rocha N de A, Franco LF, Araújo SM, et al. Lithium Nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(5):600–6.
412. Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. Vol. 5, *Nature Reviews Nephrology*. 2009. p. 270–6.
413. Bosi A, Clase CM, Ceriani L, Sjölander A, Fu EL, Runesson B, et al. Absolute and Relative Risks of Kidney Outcomes Associated With Lithium vs Valproate Use in Sweden. *JAMA Netw Open*. 2023 Jul 7;6(7):E2322056.
414. Van Alphen AM, Bosch TM, Kupka RW, Hoekstra R. Chronic kidney disease in lithium-treated patients, incidence and rate of decline. *Int J Bipolar Disord*. 2021 Dec 1;9(1).
415. Karoney MJ, Koech MK, Njiru EW, Ongor WDO. Proximal tubular renal dysfunction among HIV infected patients on Tenofovir versus Tenofovir sparing regimen in western Kenya. *PLoS One*. 2022 Sep 1;17(9 September).
416. Waheed S, Attia D, Estrella MM, Zafar Y, Atta MG, Lucas GM, et al. Proximal tubular dysfunction and kidney injury associated with tenofovir in HIV patients: A case series. *Clin Kidney J*. 2015 Aug 1;8(4):420–5.

417. Purswani M, Patel K, Kopp JB, Seage GR, Chernoff MC, Hazra R, et al. Tenofovir treatment duration predicts proteinuria in a multiethnic united states cohort of children and adolescents with perinatal HIV-1 infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013;32(5):495–500.
418. Srisopa S, Kornjirakasemsan A, Treebupachatsakul P, Sonthisombat P. Incidence and Risk Factors of Tenofovir Disoproxil Fumarate Induced Nephrotoxicity and Renal Function Recovery, a Hospital Case-Control Study. *Infect Chemother*. 2023 Jun 1;55(2):226–36.
419. Jose S, Hamzah L, Campbell LJ, Hill T, Fisher M, Leen C, et al. Incomplete reversibility of estimated glomerular filtration rate decline following tenofovir disoproxil fumarate exposure. *Journal of Infectious Diseases*. 2014 Aug 1;210(3):363–73.
420. Peyriere H, Cournil A, Casanova ML, Badiou S, Cristol JP, Reynes J. Long-term follow-up of proteinuria and estimated glomerular filtration rate in HIV-infected patients with tubular proteinuria. *PLoS One*. 2015 Nov 1;10(11).
421. Gara N, Zhao X, Collins MT, Chong WH, Kleiner DE, Jake Liang T, et al. Renal tubular dysfunction during long-term adefovir or tenofovir therapy in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jun;35(11):1317–25.
422. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. Vol. 45, *American Journal of Kidney Diseases*. 2005. p. 804–17.
423. Lin Y, Pan F, Wang Y, Chen Z, Lin C, Yao L, et al. Adefovir dipivoxil-induced Fanconi syndrome and its predictive factors: A study of 28 cases. *Oncol Lett*. 2017 Jan 1;13(1):307–14.
424. Chen N, Zhang J bo, Zhang Q, Zhao Y peng, Li L yan, Liu L wei, et al. Adefovir dipivoxil induced hypophosphatemic osteomalacia in chronic hepatitis B: A comparative study of Chinese and foreign case series. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018 May 16;19(1).
425. George N, Basu G, Mohapatra A, Zachariah U, Abraham P, Korula A, et al. Adefovir nephrotoxicity in a renal allograft recipient. *Indian J Nephrol*. 2015 May 1;25(3):180–3.
426. Akita M, Kuwahara M, Tsubone H, Sugano S. ECG changes during furosemide-induced hypokalemia in the rat. *J Electrocardiol*. 1998 Jan;31(1):45–9.
427. Selvam G, Murugan P. Furosemide and potassium chloride-induced alteration in protein profile of left ventricle and its associated risk for sudden cardiac death. *Toxicol Int*. 2014;21(1):1.
428. Adamczak M, Chudek J, Zejda J, Bartmańska M, Grodzicki T, Zdrojewski T, et al. Prevalence of hypokalemia in older persons: results from the PolSenior national survey. *Eur Geriatr Med*. 2021 Oct 8;12(5):981–7.
429. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Jan 11;61(1):87–95.
430. Bardal SK, Waechter JE, Martin DS. Renal and Genitourinary Systems. In: *Applied Pharmacology*. Elsevier; 2011. p. 404–17.
431. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes Related to Hypo- and Hyperkalemia in Patients With Severe Heart Failure Treated With a Mineralocorticoid Receptor Antagonist. *Circ Heart Fail*. 2014 Jul;7(4):573–9.
432. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM, DiCarlo L, Mukherjee R. Serum Potassium and Clinical Outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation*. 2008 Oct 14;118(16):1643–50.
433. Sabra R, Branch RA. Amphotericin B Nephrotoxicity. *Drug Saf*. 1990;5(2):94–108.
434. Gursoy V, Ozkalemkas F, Ozkocaman V, Serenli yegen Z, Ethem Pinar I, Ener B, et al. Conventional Amphotericin B Associated Nephrotoxicity in Patients With Hematologic Malignancies. *Cureus*. 2021 Jul 17;

435. Mistro S, Maciel I d. M, de Menezes RG, Maia ZP, Schooley RT, Badaro R. Does Lipid Emulsion Reduce Amphotericin B Nephrotoxicity? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012 Jun 15;54(12):1774–7.
436. Fontecha-Barriuso M, Martín-Sánchez D, Martínez-Moreno JM, Cardenas-Villacres D, Carrasco S, Sanchez-Niño MD, et al. Molecular pathways driving omeprazole nephrotoxicity. *Redox Biol*. 2020 May 1;32.
437. Trujillo S, Desai A, Dalal S, Sandhu DS. Risk of Acute Interstitial Nephritis in Patients on Chronic Proton Pump Inhibitor Therapy. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020;115. Available from: www.amjgastro.com
438. Sampathkumar K, Ramalingam R, Prabakar A, Abraham A. Acute interstitial nephritis due to proton pump inhibitors. *Indian J Nephrol*. 2013 Jul;23(4):304–7.
439. Florentin M. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: A new challenge. *World J Nephrol*. 2012;1(6):151.
440. Ise N, Hashimoto M. Omeprazole-induced hypomagnesaemia, causing renal tubular acidosis with hypokalaemia, hypocalcaemia, hyperlactacidaemia and hyperammonaemia. *BMJ Case Rep*. 2020 Jul 8;13(7).
441. Aydın Yoldemir Ş, Zeren Ozturk G, Akarsu M, Ozcan M. Is there a correlation between hypomagnesemia linked to long-term proton pump inhibitor use and the active agent? *Wien Klin Wochenschr*. 2022 Feb 1;134(3–4):104–9.
442. Luk CP, Parsons R, Lee YP, Hughes JD. Hipomagnesemia asociada a inhibidores de la bomba de protones: ¿qué nos dicen los datos de la administración de alimentos y medicamentos? *Annals of Pharmacotherapy*. 2013 Jun;47(6):773–80.
443. Asghar MU, Cheema HA, Mehta SS, Leinwand JC. Type II Renal Tubular Acidosis Secondary to Topiramate: A Review. *Cureus*. 2018 Nov 26;
444. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Topiramate-induced renal tubular acidosis. *Am J Med*. 2004 Feb;116(4):281–2.
445. Rubio P, Supervía A, Aguirre A, Echarte JL. Metabolic acidosis and topiramate. Use of Winters' formula. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*. 2014 Apr;7(2):96.
446. Mirza N, Marson AG, Pirmohamed M. Effect of topiramate on acid–base balance: extent, mechanism and effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Nov 6;68(5):655–61.
447. Tang Z, Li T, Dai H, Feng C, Xie X, Peng F, et al. Drug-induced Fanconi syndrome in patients with kidney allograft transplantation. *Front Immunol*. 2022 Aug 19;13.
448. Rao M, Dadey L, Glowa T, Veldkamp P. Fanconi Syndrome Leading to Hypophosphatemic Osteomalacia Related to Tenofovir Use. *Infect Dis Rep*. 2021 May 24;13(2):448–53.
449. Liatsou E, Tatouli I, Mpozikas A, Pavlou MM, Gakiopoulou H, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Tenofovir-Induced Fanconi Syndrome Presenting with Life-Threatening Hypokalemia: Review of the Literature and Recommendations for Early Detection. *J Clin Med*. 2023 Nov 20;12(22):7178.
450. Oyama S, Hosohata K, Inada A, Niinomi I, Mori Y, Yamaguchi Y, et al. Drug-induced tubulointerstitial nephritis in a retrospective study using spontaneous reporting system database. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Sep;Volume 14:1599–604.
451. Hall AM, Trepiccione F, Unwin RJ. Drug toxicity in the proximal tubule: new models, methods and mechanisms. *Pediatric Nephrology*. 2022 May 28;37(5):973–82.
452. Maass C, Sorensen NB, Himmelfarb J, Kelly EJ, Stokes CL, Cirit M. Translational Assessment of Drug-Induced Proximal Tubule Injury Using a Kidney Microphysiological System. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019 May 9;8(5):316–25.

453. Bosman W, Hoenderop JGJ, de Baaij JHF. Genetic and drug-induced hypomagnesemia: different cause, same mechanism. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2021 Aug 28;80(3):327–38.
454. Morley G. Adverse event reporting: A brief overview of MedDRA. *Medical Writing*. 2014 Jun;23(2):113–6.
455. Marcilly R, Douze L, Ferré S, Audeh B, Bobed C, Lillo-Le Louët A, et al. How to interact with medical terminologies? Formative usability evaluations comparing three approaches for supporting the use of MedDRA by pharmacovigilance specialists. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020 Oct 9;20(1).
456. Schroll JB, Maund E, Gøtzsche PC. Challenges in coding adverse events in clinical trials: A systematic review. *PLoS One*. 2012 Jul 20;7(7).
457. Acton EK, Willis AW, Hennessy S. Core concepts in pharmacoepidemiology: Key biases arising in pharmacoepidemiologic studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2023 Jan 20;32(1):9–18.
458. Bégaud B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in France. *JAMA*. 2002 Oct 2;288(13):1586.
459. Martin RM, Kapoor K V., Wilton L V., Mann RD. Underreporting of suspected adverse drug reactions to newly marketed ('black triangle') drugs in general practice: Observational study. *Br Med J*. 1998 Jul 11;317(7151):119–20.
460. Ghalioungui P. *The Ebers papyrus : a new English translation, commentaries and glossaries*. Cairo : Academy of Scientific Research and Technology; 1987.
461. Nasser M, Tibi A, Savage-Smith E. Ibn Sina's *Canon of Medicine* : 11th century rules for assessing the effects of drugs. *J R Soc Med*. 2009 Feb 1;102(2):78–80.
462. Gorji A, Ghadiri MK. History of headache in medieval Persian medicine. *Lancet Neurol*. 2002 Dec;1(8):510–5.
463. Shoja MM, Tubbs RS. The Disorder of Love in the Canon of Avicenna (A.D. 980–1037). *American Journal of Psychiatry*. 2007 Feb;164(2):228–9.
464. Johnston-Saint P. *A Treatise on the Canon of Medicine of Avicenna. Incorporating a translation of the First Book*. By O. Cameron Gruner, M.D. pp. 7, 612. London: Luzac & Co., 1930. £2 2 s . *Bulletin of the School of Oriental and African Studies*. 1930 Feb 24;5(4):910–2.

