













# Nefrite Intersticial Aguda induzida pela Flucloxacilina

Kristina Angelova<sup>1\*</sup>, Lília Leonardo<sup>1</sup>, Alexandre Baptista<sup>1,2</sup>, Margarida Espírito-Santo<sup>1,3,4</sup>, <u>Jaime Conceição</u><sup>1,4,5,6</sup>

<sup>1</sup> Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo (UFALBA), Faro, Portugal <sup>2</sup> Faculdade de Medicina e Ciências Biomédicas da Universidade do Algarve, Faro, Portugal <sup>3</sup> Escola Superior de Saúde da Universidade do Algarve, Faro, Portugal <sup>4</sup> Algarve Biomedical Center Research Institute (ABC-Ri), Faro, Portugal

<sup>5</sup> Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, Faro, Portugal

<sup>6</sup> Grupo de História e Sociologia da Ciência e da Tecnologia, Centro de Estudos Interdisciplinares (CEIS20) da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

\* E-mail: ufalba@abcmedicalg.pt





Ordem dos Médicos Secção Regional do Norte - Centro de **Cultura e Congressos** 

Porto | 30 de maio de 2023

### INTRODUÇÃO

A nefrite intersticial aguda (NIA) constitui uma lesão renal que pode ser originada por diversos fatores como, por exemplo, fármacos, infeções e doenças sistémicas [1,2]. A exposição a medicamentos é das causas mais comuns em todas as faixas etárias. Na ocorrência desta reação adversa a medicamentos (RAM), destacam se os antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides, antiepiléticos, diuréticos e inibidores da bomba de protões [3,4].

#### **OBJETIVO**

Averiguar se tem existido um aumento no reporte de casos de NIA induzida pela flucloxacilina (isoxazolilpenicilina) na base de dados mundial.

### MÉTODOS

Realizou-se uma análise retrospetiva de todas as notificações de RAM reportadas nas bases de dados nacional (Portal RAM), europeia (EudraVigilance) e mundial (VigiBase) relacionadas com a system organ class (SOC) renal and urinary disorders associada à denominação comum internacional (DCI) flucloxacilina. No Portal RAM, a pesquisa foi realizada por DCI e SOC; e no Eudravigilance a análise foi executada apenas por DCI. Através dos dados obtidos até 24-04-2023, determinou-se o número de casos reportados com os preferred terms (PT) tubulointerstitial nephritis (TN) e acute kidney injury (AKI).

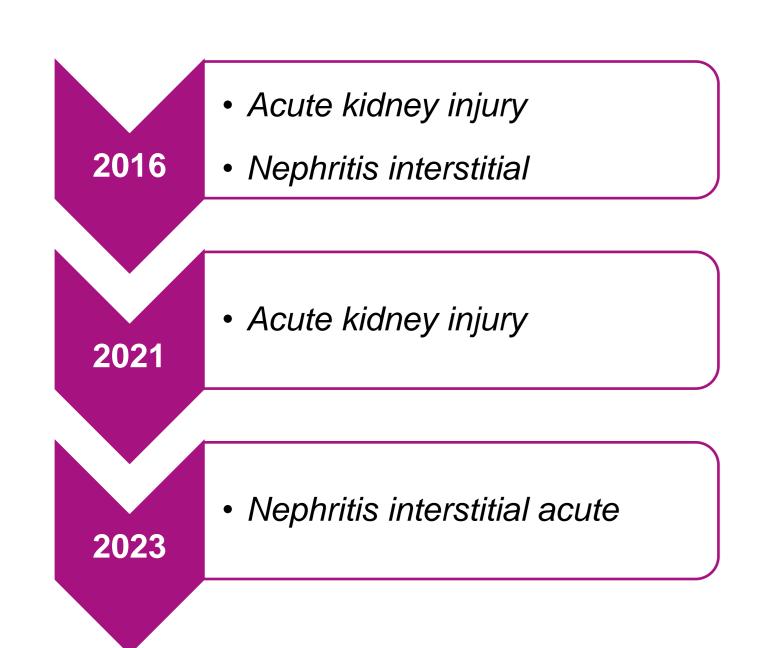
Na VigiBase, efetuou-se uma análise qualitativa dos casos por SOC e DCI até 31-03-2023, determinando-se os PT mais notificados, a prevalência, a distribuição por faixa etária e os PT mais co-reportados. Adicionalmente, procedeu-se a uma análise quantitativa dos casos observados versus casos esperados.

### RESULTADOS E DISCUSSÃO





(Figura 1 e Figura 2), em Portugal, foram notificados



dois casos de PT TN e dois casos de PT AKI (n=4).

Figura 1. Distribuição temporal das notificações de suspeitas de RAM notificadas com os PT TN e AKI no Portal RAM.

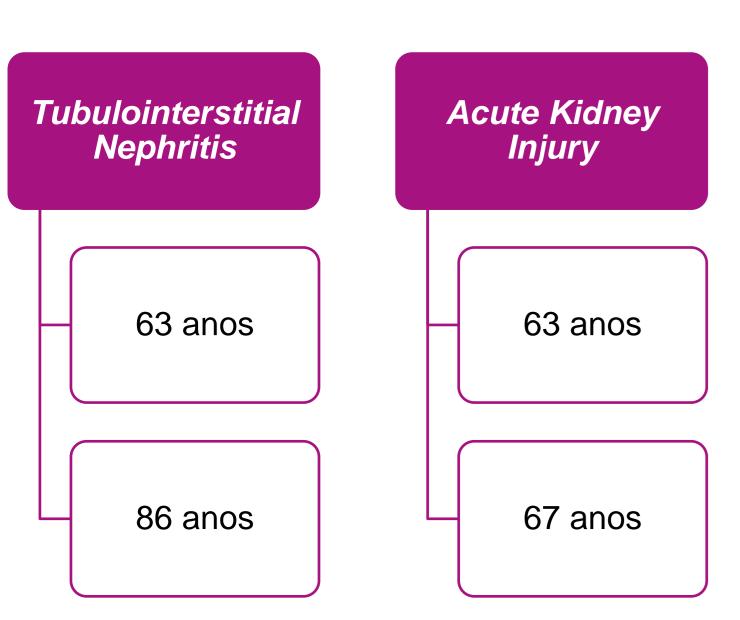


Figura 2. Idade dos doentes dos casos reportados no Portal RAM com os PT TN e AKI.

### **Eudra Vigilance**



A SOC em estudo posicionou-se em 7.º lugar (n=435; 7%) De acordo com os dados obtidos do Portal RAM 🕌 entre as mais submetidas, com uma taxa de notificação do PT TN de 26% (n=113) e do PT AKI de 32% (n=138) (Figura 3). Com o PT TN, o maior número de casos observou-se no grupo dos 65 aos 85 anos (Figura 4).

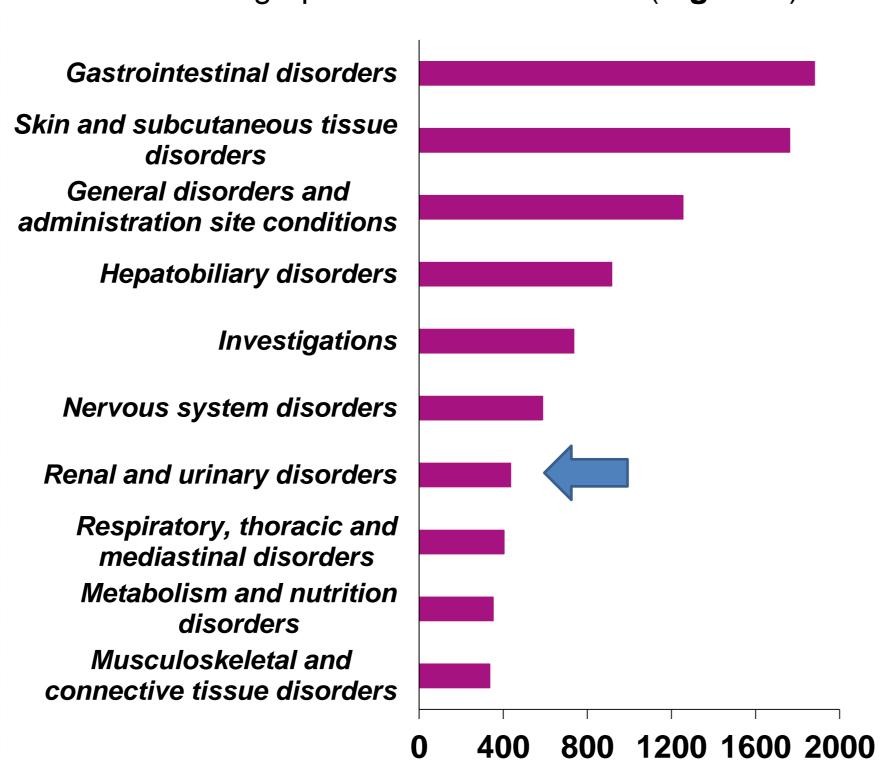


Figura 3. Distribuição das notificações de suspeitas de RAM por SOC (n=435) da DCI flucloxacilina no EudraVigilance.

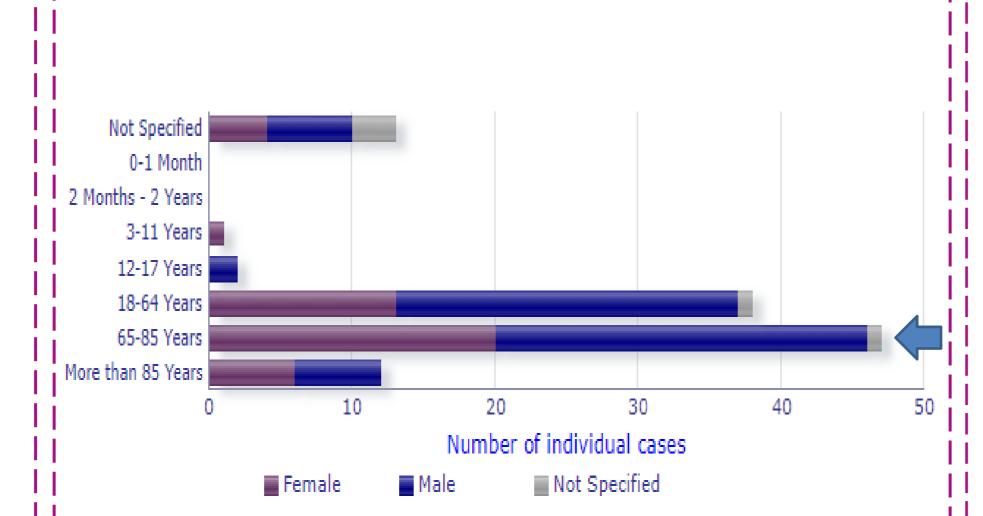


Figura 4. Distribuição etária das notificações de suspeitas de RAM reportadas com o PT TN. Adaptado do EudraVigilance.







A SOC renal and urinary disorders assumiu, também, o 7.º lugar na lista das mais notificadas (n=789; 6%) (Figura 5). Os PT mais reportados foram o PT TN (n=222; 28%) e o PT AKI (n=263; 33%). Dos PT mais co-reportados, evidenciaram-se as RAM náuseas, prurido, *rash* e pirexia, sendo que estas manifestações clínicas podem estar associadas à NIA.

Relativamente ao PT TN, 85% (n=189) dos casos corresponderam a RAM notificadas com os *lowest* level terms (LLT) nephritis interstitial, nephritis interstitial acute, acute nephritis interstitial e interstitial nephritis acute. Ademais, verificou-se que houve um predomínio de casos reportados do PT TN na faixa etária acima dos 65 anos. (Figura 6).

No que diz respeito à análise quantitativa (Figura 7), os dados indicaram que os casos observados de PT TN superaram em elevado número os casos esperados ( $N_{esperado} = 7$ ;  $N_{observado} = 222$ ; e IC<sub>025</sub> = 4,7).

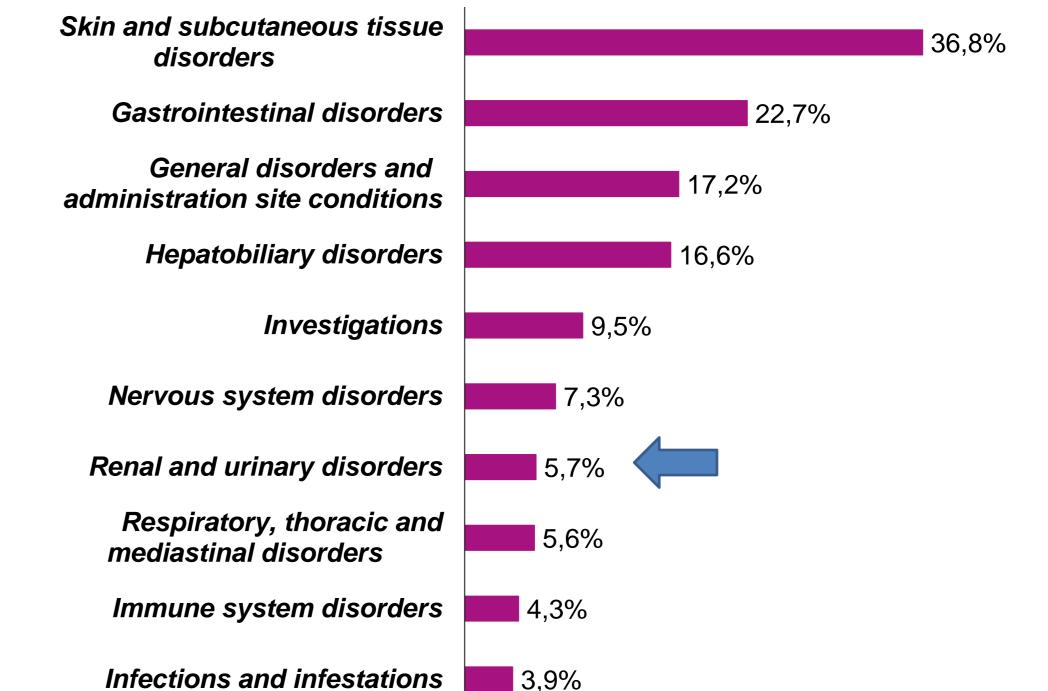


Figura 5. Distribuição das notificações de suspeitas de RAM por SOC da DCI flucloxacilina na VigiBase (n=789).

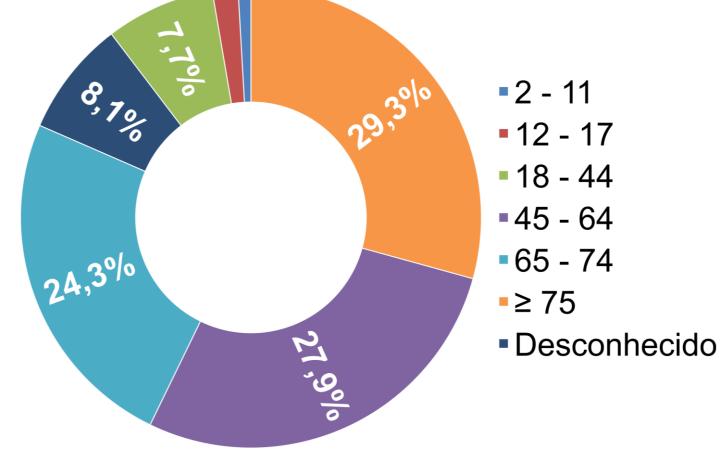


Figura 6. Distribuição etária (em anos) das notificações de suspeitas de RAM (DCI flucloxacilina e PT TN).

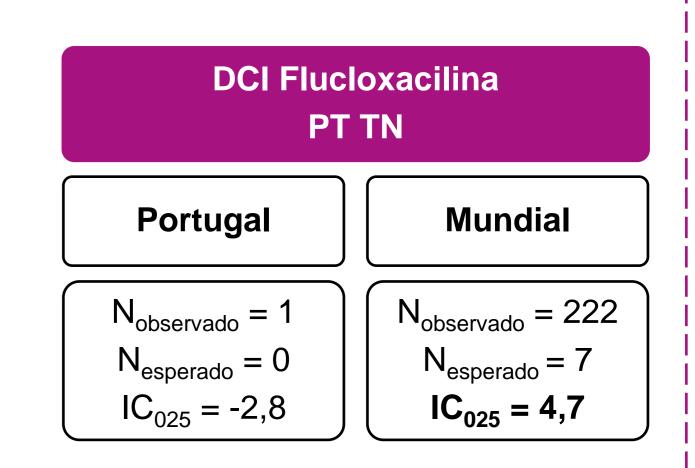


Figura 7. Relação entre o n.º de casos esperados versus o n.º de casos observados do PT TN, em Portugal e a nível global.

Nota: Os dados extraídos a partir da VigiBase são provenientes de uma variedade de fontes e a probabilidade de relação entre um medicamento suspeito e a RAM não é igual em todos os casos. Ainda, é de salientar que este estudo não representa a opinião do Uppsala Monitoring Centre ou da Organização Mundial da Saúde.

### CONCLUSÃO

A NIA induzida pela flucloxacilina é uma condição clínica difícil de identificar e, por conseguinte, poderá existir uma subnotificação de casos ou a notificação poderá ser efetuada através da utilização de termos PT distintos. A nível mundial, verificou-se que a ocorrência desta RAM aparenta ser superior ao número de casos esperados, sendo no entanto importante realçar que os dados obtidos devem ser interpretados com cautela, uma vez que os valores não contemplam uma análise individual de cada caso com o objetivo de estabelecer uma relação de causalidade, entrando em linha de conta com possíveis variáveis de confundimento (p.ex., infeção prévia, medicação concomitante e comorbilidades). Embora a NIA esteja classificada como uma RAM "muito rara" a nível do RCM, pelo facto de não serem conhecidos os valores de exposição não é possível compreender qual a frequência atual desta entidade clínica, sendo que poderá ser relevante endereçar esta questão em estudos pósteros. Como perspetivas futuras, salienta-se a importância do desenvolvimento de uma campanha informativa, de forma a sensibilizar os profissionais de saúde e as Unidades Regionais de Farmacovigilância para este risco, e a conhecer melhor o perfil de segurança da flucloxacilina.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### 1. Sanchez-Alamo B, Cases-Corona C, Fernandez-Juarez G. Facing the challenge of drug-induced acute interstitial nephritis. Nephron. 2023;147(2):78-

2. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol. 2022;17(8):1220-1233

4. Moledina DG, Perazella MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017; 12(12):2046-2049.

3. Gérard AO, Merino D, Laurain A et al. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: Insights from the World Health Organization Safety Database. Kidney Int Rep. 2022;7(7):1699-1702.

## AGRADECIMENTOS

A Unidade de Farmacovigilância do Algarve e Baixo Alentejo (UFALBA) agradece a todos os Notificadores, Profissionais de Saúde e Utentes pela colaboração com o Sistema Nacional de Farmacovigilância.

Um agradecimento especial a todos os colaboradores e antigos colaboradores da UFALBA, bem como a toda a equipa da Direção de Gestão do Risco de Medicamentos (DGRM) da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) e às congéneres Unidades Regionais de Farmacovigilância.