




Glomerulonefrite rapidamente progressiva e lesão renal aguda associada ao uso de cocaína - Relato de caso

Rapidly progressive glomerulonephritis and acute kidney injury associated with cocaine use - Case report

Autores

Paulo Vitor de Souza Pimentel¹ 
 Hermany Capistrano Freitas²
 Marcos Diógenes Braga Leite²
 Rafael Siqueira Athayde Lima² 
 Dulce Maria Sousa Barreto²
 André Costa Teixeira²
 Elizabeth De Francesco Daher³ 

¹Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza, CE, Brasil.

²Hospital Geral de Fortaleza, Departamento de Nefrologia, Fortaleza, CE, Brasil.

³Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Clínica, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, CE, Brasil.

Submetido em: 21/02/2020.

Aprovado em: 28/04/2020.

Correspondência para:

Paulo Vitor de Souza Pimentel.
 E-mail: paulovitordeSouzapimentel1997@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0034>

RESUMO

Um amplo espectro de complicações renais pode ocorrer com o uso agudo e crônico de cocaína. A maioria dos casos está relacionada à rabdomiólise, mas outros mecanismos são hipertensão maligna, isquemia renal e glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP) associada à vasculite por ANCA. Nos últimos anos, o uso de cocaína adulterada com levamisol tem sido associado à vasculite por ANCA e GNRP pauci-imune. A GNRP se manifesta clinicamente como uma síndrome nefrítica, com um declínio rápido e progressivo da função renal, e seu achado histopatológico é a presença de crescentes em mais de 50% dos glomerúlos. Relatamos um caso de um homem de 38 anos, usuário crônico de cocaína, álcool e cigarros que apresentava urina vermelha, oligúria, pernas e pálpebras inchadas, além dos sintomas urêmicos, anorexia, êmese e confusão mental. Foi internado com lesão renal aguda e realizou seis sessões de hemodiálise durante os primeiros 16 dias de internação, e depois foi transferido para um hospital terciário para investigação diagnóstica. Os testes de ANF (fator antinuclear), ANCA, anti-DNA, sorologia para vírus da hepatite B, C e HIV foram negativos. Uma biópsia percutânea renal revelou glomerulonefrite crescente, com leve atrofia tubular. O paciente foi submetido à pulsoterapia com metilprednisolona (por 3 dias) e ciclofosfamida. Em seguida, ele manteve a prednisona diária e a ciclofosfamida intravenosa mensal e evoluiu com melhora progressiva da função renal.

Descritores: Glomerulonefrite; Cocaína; Lesão renal aguda.

ABSTRACT

A wide spectrum of renal complications can occur with acute and chronic use of cocaine. Most cases are related to rhabdomyolysis, but other mechanisms are malignant hypertension, renal ischemia, and rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) associated-ANCA vasculitis. In recent years, the use of cocaine adulterated with levamisole has been associated with ANCA vasculitis and pauci-immune RPGN. RPGN is clinically manifested as a nephritic syndrome with a rapid and progressive decline in renal function, and its histopathological finding is the presence of crescents in more than 50% of the glomeruli. We report a case of a 38-year-old man chronic user of cocaine, alcohol, and cigarettes who had red urine, oliguria, swollen legs and eyelids, as well as the uremic symptoms anorexia, emesis, and mental confusion. He was admitted with acute kidney injury and performed six hemodialysis sessions during the first 16 days of hospitalization and then was transferred to a tertiary hospital for diagnostic investigation. Tests of ANF (antinuclear factor), ANCA, anti-DNA, serology for hepatitis B, C, and HIV virus were negative. A renal percutaneous biopsy revealed crescentic glomerulonephritis with mild tubular atrophy. The patient underwent pulse therapy with methylprednisolone (for 3 days) and cyclophosphamide. Then he maintained daily prednisone and monthly intravenous cyclophosphamide and evolved with progressive improvement of renal function.

Keywords: Glomerulonephritis; Cocaine; Acute kidney injury.

INTRODUÇÃO

Um amplo espectro de complicações renais pode ocorrer com o uso agudo e crônico de cocaína devido a diferentes alterações hemodinâmicas e estruturais renais¹. A lesão renal aguda (LRA) é uma das complicações mais importantes do uso abusivo de cocaína, e a maioria dos casos está relacionada à rabdomiólise¹. Outros mecanismos que levam à LRA são o desenvolvimento de hipertensão maligna, isquemia renal e vasculite associada a ANCA por glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP)¹.

A GNRP se manifesta clinicamente como uma síndrome nefrítica (hematúria, proteinúria, oligúria, edema e hipertensão), com declínio rápido e progressivo da função renal, que pode progredir para insuficiência renal terminal se o tratamento precoce não for realizado. O principal achado histológico é a presença de crescentes glomerulares em mais de 50% dos glomérulos. A cocaína foi adulterada com levamisol, um antagonista nicotínico que potencializa os efeitos dopaminérgicos da cocaína e pode induzir LRA e GNRP pauci-imune². O presente estudo relata o caso de um paciente que desenvolveu LRA e GNRP devido ao uso de cocaína.

RELATO DE CASO

Um homem de 38 anos foi internado em um serviço de emergência após intenso consumo de álcool e uso

de cocaína. Ele relatou uma história de nove dias de oligúria, urina vermelha e pernas inchadas, assim como seu abdômen e suas pálpebras. Ele também apresentava dor abdominal, náusea, vômito e mialgia generalizada, principalmente na panturrilha.

Ele relatou hipertensão e uso irregular de captopril. Fez uso rotineiro de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) por dois anos devido a mialgia e dor de dente, tabagismo (23 maços/ano), consumo de álcool (bebida destilada 1L/dia) por 23 anos e uso de cocaína por 20 anos 3-4 vezes por semana. Ele negou o uso de drogas injetáveis.

À admissão, sua pressão arterial era de 150/95 mmHg. Exames cardíacos e pulmonares estavam normais. O abdômen dele estava difusamente doloroso. Os membros inferiores estavam inchados. Os achados laboratoriais foram creatinina sérica 12,97 mg/dL, uréia sérica 161 mg/dL, sódio 126 mEq/L e potássio 5,5 mEq/L. O exame de urina mostrou proteinúria (+++) e hematúria. A proteinúria foi de 5.428 mg por 24 horas. A pressão arterial foi controlada com clonidina e amlodipina. A terapia de hemodiálise foi iniciada devido a sintomas de uremia e função renal alterada. Ele foi submetido a seis sessões de hemodiálise e depois transferido para um hospital terciário para prosseguir com uma investigação etiológica.

Após dezesseis dias no primeiro hospital, ele foi internado no hospital de referência em nefrologia. Ao

TABELA 1 ACHADOS LABORATORIAIS DURANTE HOSPITALIZAÇÃO DE UM HOMEM DE 38 ANOS COM SUSPEITA DE GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA.

Dia	1	3	6	12	18	20
Uréia (mg/dL)	145	84	74	127	96	91
Creatinina (mg/dL)	8.4	5.4	4.3	3.4	1.9	1.7
Potássio (mEq/L)	3.7	3.8	3.4	5.0	4.9	4.9
Sódio (mEq/L)	137	137	136	135	137	136
Cálcio (mg/dL)	-	9.0	9.1	8.6	8.4	-
Fósforo (mg/dL)	-	5.5	4.4	4.5	5.4	-
Hematócrito (%)	23	-	24.6	21.1	24.5	26.4
Hemoglobina (g/dL)	8.2	-	8.7	7.3	8.6	8.6
Leucócitos (x10 ³ /mm ³)	7.9	-	8.9	7.4	15.6	14.1
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	181	-	211	214	215	191
Bilirrubina direta (mg/dL)	-	0.09	0.05	-	-	-
Bilirrubina indireta (mg/dL)	-	0.3	0.24	-	-	-
Urina – hemácias	-	+++	+++	-	-	0
Leucócitos	-	+	+	-	-	0
Proteína	-	+++	++	-	-	+

exame físico, a pressão arterial era de 140/90 mmHg e a frequência cardíaca, de 86 bpm. Coração, pulmões, abdômen e membros inferiores estavam normais. O exame fundoscópico estava normal. Os dados laboratoriais revelaram creatinina sérica de 8,4 mg/dL, uréia sérica 145 mg/dL, sódio 137 mEq/L e potássio 3,7 mEq/L. Análises séricas posteriores mostraram creatina fosfoquinase (CPK) 29 U/L, paratormônio (PTH) 97,3 pg/mL, 25-hidroxi vitamina D 21,1 ng/mL e fósforo 5,5 mg/dL (Tabela 1). Os testes sorológicos para hepatite B e C, HIV e doença de Chaga foram negativos. Os testes do laboratório de pesquisa de doenças venéreas (VDRL), fator antinuclear (ANF), anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA) e anticorpos anti-DNA de fita dupla (anti-dsDNA) foram negativos. O ecocardiograma transtorácico (ETT) e a ultrassonografia do trato urinário estavam normais. Foi realizada biópsia percutânea renal, e a microscopia óptica revelou glomerulonefrite crescente (10 glomérulos com formação de crescentes celulares e 1 glomérulo com crescente fibroso entre os 22 glomérulos estudados) com leve atrofia tubular (Figuras 1 e 2). A microscopia de imunofluorescência mostrou coloração granular da alça capilar para C3c (++) e negativa para C1q, IgM, IgA, IgG, kappa e lambda. Iniciada pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia (por 3 dias) e ciclofosfamida. O paciente apresentou melhora da função renal e a hemodiálise foi retirada no 13º dia de internação. Recebeu alta assintomático, com uréia sérica de 73 mg/dL, creatinina sérica de 1,5 mg/dL, albumina sérica de 3,8 g/dL e exame de urina com proteinúria (+) e sem hemácias.

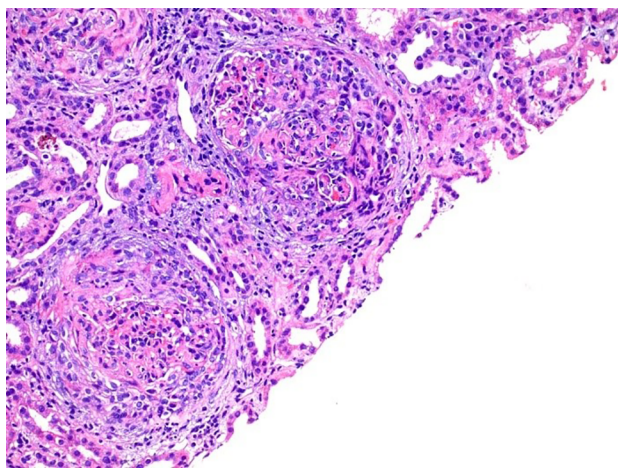


Figura 1. Crescentes celulares, infiltrado neutrofílico e necrose segmentar fibrinóide. Coloração por hematoxilina-eosina, ampliação de 400x.

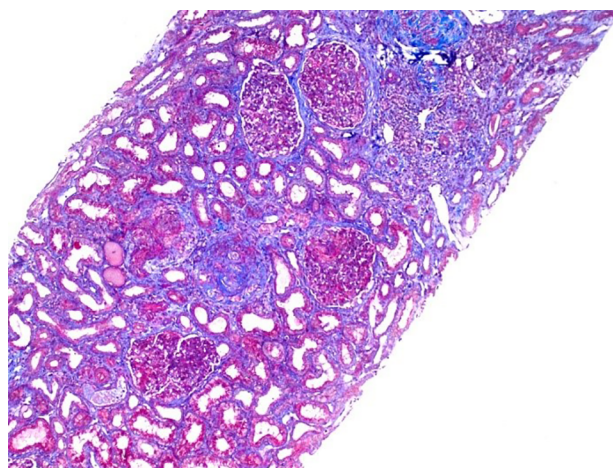


Figura 2. Discreta fibrose intersticial, glomeruloesclerose global. Coloração pelo tricômico de Masson, ampliação de 100x.

DISCUSSÃO

Existem entre 14 e 21 milhões de usuários de cocaína em todo o mundo (0,3% a 0,5% da população entre 15 a 64 anos)¹. As taxas de prevalência sugerem que o Brasil está entre os países com o maior consumo anual de cocaína³. A LRA é uma das principais complicações do abuso de cocaína.

O uso agudo e crônico de cocaína está associado a nefrotoxicidade relacionada a alterações na hemodinâmica renal (efeito vasoconstritor) e alterações estruturais mediadas pelo aumento do estresse oxidativo, o que induz alterações na síntese da matriz mesangial e aumento da fibrose tubular intersticial^{4,5}.

Portanto, a cocaína e seus adulterantes, principalmente o levamisol, contribuem direta e indiretamente para alterações da função renal e da estrutura, principalmente em relação às alterações micro-hemodinâmicas. O aumento do estresse oxidativo, ativação plaquetária, produção e ativação de prostaglandinas, atividade simpática e disfunção endotelial são os principais efeitos fisiopatológicos causados pelo uso de cocaína. Consequentemente, o espectro é variado e está dividido em três grupos: hipertensão, doença renal crônica e lesão renal aguda (6). O uso de cocaína está relacionado a outros danos sistêmicos, como danos na linha média da cavidade orbitária, necrose do palato duro e mole, toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade, toxicidade cardiovascular e toxicidade do sistema nervoso central⁷. A cocaína adulterada com levamisol está associada a púrpura retiforme, leucopenia e agranulocitose e hemorragia alveolar⁸.

A maioria dos casos de LRA associados à cocaína está relacionada ao desenvolvimento de rabdomiólise e sua fisiopatologia não é totalmente compreendida. Envolve um ou mais dos seguintes fatores: isquemia, hipertermia, toxicidade muscular direta da cocaína e coagulação intravascular disseminada. Além disso, uma pequena parcela dos casos de LRA associados à cocaína pode ocorrer sem evidências de rabdomiólise e está relacionada ao desenvolvimento de hipertensão maligna^{9,10}. Embora o processo fisiopatológico também não seja totalmente compreendido, os mecanismos propostos incluem vasoconstrição e isquemia intra-renal, bloqueio da recaptção de norepinefrina devido à cocaína e aumento da liberação adrenal de catecolamina^{9,10}.

O paciente apresentou síndrome nefrítica após uso de bebidas alcoólicas e cocaína, com rápida progressão para disfunção renal. A disfunção renal foi caracterizada por LRA grave e uremia.

O paciente apresentava maior risco para o desenvolvimento de complicações renais devido ao consumo semanal de cocaína por 20 anos. A hipótese de LRA devido à rabdomiólise foi levantada devido ao histórico de mialgia e abuso de cocaína. No entanto, a ausência de mensuração da CPK no primeiro hospital e o valor normal da CPK no hospital de referência dificultaram o estabelecimento desse diagnóstico. Além disso, a ausência de lesões da retina à fundoscopia, encefalopatia hipertensiva e achados da biópsia renal reduziram a probabilidade de LRA associado à hipertensão maligna.

A biópsia percutânea renal revelou glomerulonefrite crescente, com leve atrofia tubular. A GNRP é considerada a forma mais agressiva de glomerulonefrite e representa uma síndrome com manifestação clínica de uma glomerulonefrite de início rápido com perda progressiva da função renal que pode evoluir para insuficiência renal em estágio terminal se o tratamento não for estabelecido¹¹⁻¹³.

A imunofluorescência foi negativa para a deposição de imunoglobulina, mas a ANCA foi negativa e o paciente não apresentou evidência clínica de vasculite associada à ANCA (poliangiite microscópica, granulomatose com poliangiite ou granulomatose eosinofílica com poliangiite)^{12,14,15}.

Nos últimos anos, a cocaína tem sido adulterada com levamisol. Este medicamento é usado como anti-helmíntico veterinário e como imunomodulador na artrite reumatoide. O levamisol tem sido associado a

vasculite por ANCA e GNRP pauci-imune. A análise sorológica mostra positividade para ANCA em 85% dos pacientes, com padrão perinuclear (p-ANCA) em 93%, e padrões mistos de p-ANCA e citoplasmático (c-ANCA) em 7%; 57% tinham anticorpos contra mieloperoxidase (anti-MPO) e proteinase 3 (anti-PR3) e 43% tinham anti-MPO isoladamente⁸.

No presente caso, as análises de p-ANCA e c-ANCA foram realizadas duas vezes com intervalo de 45 dias, ambas com resultados negativos. O anti-MPO e o anti-PR3 não foram realizados porque não estavam disponíveis naquele hospital. Apesar de não ter dados laboratoriais que confirmem o uso de cocaína adulterada com levamisol, a presença de GNRP pauci-imune levantou essa hipótese.

A abordagem atual para pacientes com GNRP é baseada na combinação de corticosteróides e drogas citotóxicas destinadas a combater a inflamação, resposta celular e produção de anticorpos. O tratamento usual é iniciado com metilprednisolona intravenosa, seguida de 1 mg/kg/dia de prednisona oral e intravenosa (dose de 0,5-1g/m²) ou oral (2-3mg/kg/24h) ciclofosfamida. A plasmaferese pode ser utilizada para a remoção de anticorpos ou imunocomplexos circulantes, como ocorre na GNRP tipo I e na presença de hemorragia alveolar da GNRP tipo III¹⁶.

O paciente recebeu pulsoterapia com metilprednisolona a 1 g/dia por 3 dias, seguido de tratamento diário com 80 mg/dia de prednisona. Além disso, uma sessão de pulsoterapia intravenosa com ciclofosfamida foi prescrita por 6 meses consecutivos. A dose inicial de ciclofosfamida foi de 1250 mg, seguida de doses mensais adicionais de 500 mg. No entanto, o paciente compareceu a apenas duas sessões de pulso terapia, perdendo o seguimento após três meses. Apesar disso, na última consulta médica, o tratamento melhorou a função renal e o débito urinário do paciente. A creatinina sérica na última consulta foi de 0,8 mg/dL, a uréia foi de 31 mg/dL e o exame de urina com proteinúria foi (++) e sem glóbulos vermelhos.

Devido à alta prevalência do uso mundial de cocaína, é essencial conhecer as possíveis complicações do uso agudo e crônico de cocaína. Além das complicações otorrinolaringológicas, cardiovasculares, pulmonares e neurológicas, é importante lembrar o alto risco de lesão renal. Entre essas complicações, devemos estar cientes de rabdomiólise, microangiopatia trombótica,

nefrite intersticial aguda, infarto renal e ocorrência de GNRP pauci-imune. Portanto, dado o amplo uso de drogas ilícitas, os médicos devem incluir a triagem do uso de cocaína durante a investigação da GNRP.

AGRADECIMENTOS

Somos muito gratos à equipe de médicos residentes, estudantes de medicina e enfermeiros do Hospital Geral de Fortaleza pela assistência prestada aos pacientes e pelo apoio técnico ao desenvolvimento deste trabalho. Este trabalho recebeu apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Paulo Vitor de Souza Pimentel, Hermany Capistrano Freitas, Marcos Diógenes Braga Leite, Rafael Siqueira Athayde Lima, Dulce Maria Sousa Barreto, André Costa Teixeira e Elizabeth De Francesco Daher contribuíram substancialmente para a concepção ou delineamento do estudo; coleta, análise ou interpretação de dados; redação ou revisão crítica do manuscrito; e aprovação final da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Pendergraft WF 3rd, Herlitz LC, Thornley-Brown D, Rosner M, Niles JL. Nephrotoxic effects of common and emerging drugs of abuse. *Clinical journal of the American Society of Nephrology* 2014; 9:1996–2005.
2. Kumar D, Batal I, Jim B, Mendez B, Anis K. Unusual case of levamisole-induced dual-positive ANCA vasculitis and crescentic glomerulonephritis. *Case Reports* 2018; 2018:bcr-2018-225913.
3. Abdalla RR, Madruga CS, Ribeiro M, Pinsky I, Caetano R, Laranjeira R. Prevalence of Cocaine Use in Brazil: Data from the II Brazilian National Alcohol and Drugs Survey (BNADS). *Addictive Behaviors* 2014;39:297-301.
4. Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Riley LJ Jr. Cocaine and the Kidney: A Synthesis of Pathophysiologic and Clinical Perspectives. *American Journal of Kidney Diseases* 2000;35:783-795.
5. Furaz K, Bernis Carro C, Cirugeda García A, Pérez de José A, Sánchez Tomero JA. Renal infarction and acute renal failure due to cocaine use. *Nefrología* 2008;28:347-349.
6. Filho JCCL, Ogawa MY, de Souza Andrade TH, de Andrade Cordeiro Gadelha S, Fernandes PFCBC, Queiroz AL, et al. Spectrum of acute kidney injury associated with cocaine use: report of three cases. *BMC Nephrology* 2019;20:99-105.
7. Riezzo I, Fiore C, De Carlo D, Pascale N, Neri M, Turillazzi E, et al. Side Effects of Cocaine Abuse: Multiorgan Toxicity and Pathological Consequences. *Current Medicinal Chemistry* 2012;19(33):5624–5646.
8. Muñoz-Vahos CH, Herrera-Urbe S, Arbeláez-Cortés Á, Jaramillo-Arroyave D, González-Naranjo LA, Vásquez-Duque G, et al. Clinical Profile of Levamisole-Adulterated Cocaine-Induced Vasculitis/Vasculopathy. *Journal of Clinical Rheumatology* 2019;25(3):e16-e26
9. Tarrass F, Benjelloun M. Cocaine-induced acute renal failure without rhabdomyolysis. *Port J Nephrol Hypert* 2009;23:65-66.
10. Amoedo ML, Craver L, Marco MP, Fernández E. Cocaine-induced acute renal failure without rhabdomyolysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999;14:2970–2971.
11. Tarzi RM, Cook HT, Pusey CD. Crescentic Glomerulonephritis: New Aspects of Pathogenesis. *Seminars in Nephrology* 2011; 31: 361-368.
12. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Nephrology Forum* 2003;63:1164-1177.
13. Jennette JC, Thomas DB. Crescentic glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2001;16:80-82.
14. Bazari H, Guimaraes AR, Kushner YB. Case 20-2012: A 77-Year-Old Man with Leg Edema, Hematuria, and Acute Renal Failure. *N Engl J Med* 2012;366:2503-15.
15. Silva Junior GB, Barros FAS, Marques LCBF, Patrocínio RMSV, Fernandes PFCBC. Rapidly Progressive Glomerulonephritis: Case Report and Differential Diagnosis With Wegener's Granulomatosis. *Braz.J.Nephrol* 2006;28(4):218-224.
16. Moroni G, Ponticelli C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis: Early treatment is a must. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:723–729.