

NEFROTOXICIDADE

Cesar Costa *

SINOPSE: Revisão do problema da nefrotoxicidade com ênfase para as neuropatias tóxicas do uso de agentes terapêuticos.

O homem moderno vive em um ambiente poluído, como consequência de seu próprio progresso, e o número de agentes potencialmente tóxicos ou nocivos à saúde aumenta ininterruptamente. Não se deve estranhar, portanto, que as intoxicações venham ocupando cada vez mais a atenção dos médicos e dos serviços de saúde pública.

O conceito de nefrotoxicidade, em termos atuais, é bastante amplo e inclui «qualquer alteração renal, funcional e estrutural, devida a ação de produtos químicos ou biológicos que tenham sido inalados, ingeridos, injetados, absorvidos ou que dêem origem a metabólitos tóxicos com um efeito identificável sobre o rim». (20).

A lista das nefrotoxinas, como se pode inferir do conceito acima enunciado, é interminável: inclui metais pesados, solventes orgânicos, glicóis, anilinas, inseticidas, agentes físicos, medicamentos, contrastes radiológicos e outros. Inclui, também, a a-

ção de substâncias fisiológicas, endógenas, em concentrações anormais, como potássio (nefropatia caliopênica), cálcio (nefropatia hipercalcêmica, nefrocalcinose, urolitíase) e ácido úrico (nefropatia obstrutiva e urolitíase). Qualquer tentativa de esgotar o assunto seria tediosa e improdutiva. É nossa intenção, neste trabalho, salientar as potencialidades nefrotóxicas de agentes diretamente manipulados pelos médicos: agentes terapêuticos (drogas e irradiação) e agentes propedêuticos (substâncias usadas em alguns exames radiológicos contrastados).

Cerca de um milhão de casos de intoxicações exógenas ocorrem anualmente nos Estados Unidos (25). A contribuição dos medicamentos para esta trágica cifra é impressionante: em 1968, naquele país, das 2.583 mortes devidas a intoxicações acidentais, 1692 foram devidas a medicamentos (25).

No Brasil, a situação parece não ser muito diferente, conforme se pode inferir das seguintes estatísticas parciais:

— No Hospital Miguel Couto, na Guanabara, num período de 30 me-

* Professor Assistente do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da UFRGS.

ses, foram internados 707 casos de intoxicações exógenas das quais 25.6% devidas a medicamentos (25).

— No Hospital das Clínicas de São Paulo, no período de 1953-1957, ocorreram 1.226 casos, 32.2% devidos a medicamentos (25).

— Em Porto Alegre, em serviço particular de urgências, durante 1969, foram atendidos 215 casos, 52% devidos a medicamentos (25).

A exposição do homem a um número crescente de drogas manufaturadas pela indústria farmacêutica, tenderá, certamente, a ampliar as estatísticas mencionadas, agravando assim esta nova forma de poluição, «a poluição medicamentosa». Tentativas de controlá-la já estão sendo feitas, em vários países, através do estabelecimento do que se convencionou chamar sistemas «de eficácia relativa» para novas drogas (33); este sistema funciona na Noruega e conseguiu reduzir o número de medicamentos disponíveis, para prescrição médica, para 1.200; basicamente no princípio de somente lançar no mercado produtos que sejam definitivamente vantajosos em relação aos similares já existentes. Nos Estados Unidos, onde não existe sistema de «eficácia relativa», o número de medicamentos para prescrição é de 5.000, além de 21.000 medicamentos «populares», vendidos sem prescrição.

Ao lado das intoxicações acidentais, decorrentes das mais variadas circunstâncias, convém refletir um

pouco sobre o papel do próprio médico, como fator iatrogênico de doença nesta área; o médico pode concorrer para o aparecimento de intoxicações medicamentosas, ou outras reações indesejáveis, de várias formas: inadequada avaliação clínica dos pacientes em relação a história prévia de alergias e idiossincrasias; conhecimento parcial da farmacologia das drogas prescritas, e como decorrência, prescrição de doses excessivas ou por tempo excessivo ou de um número excessivo de medicamentos; falta de percepção, na evolução clínica de um caso, do que depende da doença básica e do que pode representar para efeito indesejável da ou das drogas usadas, etc.

O rim é particularmente sensível aos agentes tóxicos por várias razões, entre as quais sobressaem: rica vasculatura, intensa atividade metabólica e diferenciação funcional, capacidade de concentrar substâncias e funções excretoras (20), (22).

Os medicamentos podem determinar nefropatia tóxica por ação de vários mecanismos (20), (22).

1) Efeito tóxico direto — é o caso, por exemplo, dos diuréticos mercuriais; em tais circunstâncias, o efeito tem relação direta com a dose administrada e, como regra, determina insuficiência renal aguda por necrose tubular.

2) Efeito devido a metabólitos tóxicos — a tetraciclina degradada tem ação tóxica direta sobre os túbulos renais, dando origem a tubulopatias isoladas ou múltiplas.

3) Efeito tóxico através de mecanismo imunológico — a penicilina, a metecilina e a hidralazina podem causar quadros severos de glomerulonefrite difusa; via de regra, em tais casos surgem outras manifestações associadas de hipersensibilidades como febre, prurido, urticária, dermatite exfoliativa, edema angioneurótico, broncoespasmo, eosinofilia, anemia hemolítica associada a Coombs positivo, icterícia, etc.

4) Efeito tóxico indireto através de hemólise (quinina), hemorragia (anticoagulantes), desidratação, desequilíbrio salino ou metabólico (diuréticos).

Os vários mecanismos citados podem ocorrer isoladamente ou em associação, em um mesmo paciente; como regra, a última possibilidade é a mais frequente.

As lesões devidas a ação das nefrotoxinas (20), (22) podem localizar-se ao nível dos glomérulos, túbulos, vasos, interstício e vias excretoras extra-renais; apresentam-se isoladas ou, o que é mais comum, em várias combinações de acordo com a droga em questão. Por vezes, é extremamente difícil estabelecer quais as lesões renais devidas à doença

básica do paciente e quais aquelas decorrentes da ação tóxica de drogas.

As encontradas são os seguintes:

Os tipos de lesão mais comumente encontrados são os seguintes:
Glomérulos — Glomerulonefrite (Penicilina, hidralazina), Trombose capilar (Ácido Epsilon aminocaproíco).

Túbulos — Degeneração tubular (tetraciclina), Necrose tubular (Gentamicina, Polimixina B), Precipitação intratubular de cristais (drogas antiblásticas).

Vasos — Vasculite necrótica (Hidroclorotiazida), Trombose de artéria renal (Acetato de sódio), Púrpura trombocitopênica trombótica (fenilbutazona).

Interstício — Nefrite intersticial (Fenacetina).

Vias excretoras extra-renais — Obstrução por cristais (drogas antiblásticas), Coágulos (anti-coagulantes), Cálculos (Vit. D) e Fibrose retroperitoneal (Metisergide)

O Quadro I contém uma lista parcial de medicamentos nefrotóxicos, com os correspondentes mecanismos de ação e lesões produzidas.

QUADRO 1

LISTA PARCIAL DE MEDICAMENTOS E SEUS EFEITOS NEFROTÓXICOS (22)

MEDICAMENTO	LESÕES PRODUZIDAS	MECANISMO DE AÇÃO
1. Acetazolamida	NTA	Nefrotoxicidade
2. Ácido acetilsalicílico	Degeneração tubular	"
3. Aminopirina	NTA	"
4. Anfotericin B	Necrose tubular	"
5. Ácido Epsilon Amino Capróico	Trombose capilar intraglomerular	Trombose Nefrotóxico
6. Ácido paraaminosalicílico	NTA	Nefrotoxicidade e hipersensibilidade
7. Acetato de sódio (U. rokon)	NTA e trombose artéria renal	Nefrotoxicidade
8. Bantracin	NTA	"
9. Cefaloridina	NTA	"
10. Clorotiazida	Vasculite necrótica	Hipersensibilidade
11. Ciclofosfamida	Nefrite intersticial	Mecânico
12. Colimicina	Glomerulonefrite proliferativa	Nefrotoxicidade
13. Dicumarol	Obstrução vias excretoras por precipitação de ácido úrico	Mecânico
14. Dextran	NTA	Nefrotoxicidade
15. Dibenamina	Obstrução ureteral por hematoma	Mecânico
	Glomerulonefrite	Hipersensibilidade e mecânico
	Obstrução tubular	Mecânico
	Obstrução vias excretoras por precipitação de ácido úrico.	Mecânico

MEDICAMENTO	LESÕES PRODUZIDAS	MECANISMO DE AÇÃO
16. Difenhidantoina	Angite e nefrite intersticial	Hipersensibilidade
17. Estreptomicina	Necrose tubular	Nefrotoxicidade
18. Fenacetina	Nefrite intersticial	Hipersensibilidade
19. Fenindione	Nefrite intersticial	Hipersensibilidade
20. Fenilbutazona	Nefrite intersticial aguda — NTA — Púrpura trombocito- pênica trombótica	Hipersensibilidade e nefrotoxicidade
21. Gentamicina	NTA	Nefrotoxicidade
22. Hidralazina	Glomerulonefrite	Hipersensibilidade
23. Hidroclorotiazida	Angite necrótica — necrose tubular	Hipersensibilidade
24. Hipaque	NTA	Hipovolemia
25. Iodo	Angite necrótica	Nefrotoxicidade
26. Kanamicina	NTA	Hipersensibilidade
27. Mecloretamina	Obstrução vias excretoras por precipitação de ácido úrico.	Nefrotoxicidade
28. Mercaptopurina	"	Mecânico
29. Meticilina	Nefrite intersticial aguda	"
30. Metisergide	Fibrose retroperitoneal	Hipersensibilidade
31. Mustarda Nitrogenada	Obstrução vias excretoras por precipitação de ácido úrico.	Mecânico
32. Neomicina	Nefrite intersticial	Nefrotoxicidade
33. Nitrofurantoina	Necrose tubular	Hipersensibilidade
34. Polimixina B	NTA e Nefrite intersticial	Nefrotoxicidade e Hipersensibilidade
35. Procainamida	Glomerulonefrite semelhante à lúpica	Hipersensibilidade

MEDICAMENTO	LESÕES PRODUZIDAS	MECANISMO DE AÇÃO
36. Penicilina	NTA e Glomerulonefrite proliferativa	Choque + Hipersensibilidade
37. Quinina	NTA	Secundária a hemólise
38. Sulfato ferroso	NTA	Secundária a choque
39. Sais de ouro	NTA	Nefrotoxicidade
40. Sulfas	Obstrução por cristais, glomerulonefrite e poliarterite nodosa	Mecânico e hipersensibilidade
41. Tetracloreto de carbono	NTA	Nefrotoxicidade
42. Tetraclina	Degeneração tubular moderada	Nefrotoxicidade
43. Tricloroetileno	Glomerulonefrite	Hipersensibilidade
44. Trietileno melamina	Obstrução por precipitação de ácido úrico	Mecânico
45. Ureana	NTA	Nefrotoxicidade
46. Versenato de Cálcio	NTA	"
47. Vacina antirrábica	Glomerulonefrite	Hipersensibilidade
48. Vacina Contra Pertussis	Necrose cortical bilateral	Hipersensibilidade
49. Vacina anti-íctica	NTA e necrose cortical bilateral	Choque anafilático
50. Vitamina D	Nefrite intersticial Nefrocalcinose Urolitíase	Metabólico

ABREVIACÕES: NTA — Necrose tubular aguda.

As manifestações clínicas da ação das nefrotoxinas são polimorfas (20); o quadro II enumera as principais síndromes clínicas de apresentação das mesmas.

QUADRO II

NEFROPATIAS TÓXICAS

Síndromes clínicas de apresentação

Insuficiência renal aguda

Insuficiência renal crônica

Síndrome nefrótica

Glomerulonefrite aguda

Hipertensão Arterial (inclusive maligna)

Tubulopatias isoladas (síndrome de Fanconi, acidose tubular renal, déficit de concentração)

Nefropatia obstrutiva

Uropatia obstrutiva

Proteinúria, hematúria e cilindrúria.

Alguns exemplos de nefrotoxicidade

mais a sulfadiazina, sulfapiridina e sulfatiazol que a sulfadimidina e sulfisoxazol.

1. SULFAS E ANTIBIÓTICOS

Sulfas

Podem determinar lesões parenquimatosas renais por hipersensibilidade ou por obstrução (10). No primeiro caso, as lesões podem atingir, predominantemente, as artérias intra-renais (angíte ou poliarterite), os glomerulos (glomerulonefrites) ou o interstício (nefrite intersticial). Nos casos obstrutivos, ocorre precipitação intratubular de cristais, determinando nefropatia obstrutiva com o correspondente quadro clínico de insuficiência renal aguda. Segundo relatos da literatura, os casos obstrutivos são devidos

Penicilinas

A penicilina, parenteral ou oral, a oxacilina, a ampicilina, a meticilina agem por hipersensibilidade e determinam lesões vasculares (angites), glomerulares (glomerulonefrites) e intersticiais (nefrite intersticial) (26), (29).

A hipersensibilidade decorre da reação de metabólitos da penicilina com grupos aminados das proteínas orgânicas, formando conjugados poderosamente antigênicos. Os anticorpos formados são mais do tipo IgM que IgG. As reações AA formam

complexos circulantes que determinam as lesões de hipersensibilidade.

O uso de penicilinase e corticosteróides pode aprofundar a gravidade das lesões (2), (35).

Estreptomicina, Kanamicina, Vancomicina

Têm vários elementos em comum: são bases orgânicas fortes, ototóxicas e atravessam muito lentamente as barreiras celulares; por esta última razão é que são mal absorvidas pelo sistema digestivo. Distribuem-se principalmente pelo líquido extracelular e são excretadas, na maior parte, pelos rins (22). Pelo fato de serem excretadas predominantemente pelos rins, seus efeitos tóxicos aumentam em casos de insuficiência renal ou quando usadas em associações (22). Têm efeito nefrotóxico direto sobre os túbulos e causam proteinúria, cilindrúria e insuficiência renal (17).

Bacitracina e Neomicina

Têm efeito tóxico direto sobre os túbulos renais. Seu uso sistêmico causa insuficiência renal aguda por necrose tubular (22).

Polimixina B e Colistina

Seus efeitos tóxicos decorrem de hipersensibilidade ou da capacidade que têm de romper membranas celulares (8), (17), (37). Causam nefrite intersticial aguda ou degeneração e necrose tubulares com manifes-

tações clínicas de proteinúria, cilindrúria e graus variáveis de insuficiência renal.

A existência de nefropatia prévia ou de déficit funcional renal agrava os efeitos tóxicos de ambas.

Tetraciclina

Alteram o metabolismo protéico acelerando o catabolismo, porém, em condições habituais, não são nefrotóxicas. Se estocadas por longo tempo, em ambientes quentes e úmidos ou se ultrapassam a data de validade estabelecida pelos fabricantes, podem sofrer degradação em anidrotetraciclina e epianidrotetraciclina que são tubulotóxicas. Podem causar síndrome de Fanconi, acidose tubular, déficit de concentração e diabete insípido nefrogênico (3), (11), (15), (32).

Cefalosporinas

Atuam inibindo os processos de síntese das membranas celulares. A cefalotina e a cefaloridina são ativas apenas por via parenteral e a cefaloglicina e cefalexina o são por via oral.

Podem determinar lesões renais nefrotóxicas e por hipersensibilidade. Em doses baixas, causam proteinúria, hematúria e cilindrúria. Em doses elevadas, determinam severa nefropatia com insuficiência renal (36).

2 ANALGÉSICOS

Fenacetina

Embora não definitivamente provado, existem fortes evidências que sugerem uma relação estreita entre uso abusivo de fenacetina e nefropatia (38). Os efeitos tóxicos seriam devidos diretamente à fenacetina ou a seus produtos de degradação (fenetidina e paminofenol). Estudos feitos inicialmente na Suíça, onde é muito freqüente o uso de fenacetina para cefaléia pelos operários de fábricas de relógios, e ulteriormente nos países escandinavos, Austria, Estados Unidos, Rumênia, Canada, Nova Zelândia e Africa do Sul (38), revelaram que o uso abusivo do referido analgésico parece ser causa de nefrite intersticial. Esta lesão não é específica e pode ocorrer associada a pielonefrite ou a necrose papilar (38). Segundo Zollinger (38) a fenacetina, por mecanismo ainda desconhecido, parece «diminuir a resistência dos rins» induzindo aumento do tecido conectivo intersticial, interferindo, assim, na vascularização medular e tornando os rins mais vulneráveis a infecções, pielonefrites inespecíficas ou exacerbação de tuberculose renal e a necrose medular (6), (38). A consequência mais grave, embora parcialmente reversível com a suspensão do medicamento, é insuficiência renal crônica.

Gault e col (13) estudaram 26 pacientes que haviam ingerido pelo menos 2 Kg de ácido acetil-salicílico e fenacetina. Suas conclusões foram

as seguintes: as lesões mais precoces situam-se na medula e são constituídas de aumento do tecido colágeno. Nesta fase, a função renal é normal; a progressão das lesões determina esclerose difusa ou necrose papilar e o aparecimento de lesões corticais do tipo fibrose periglomerular e peritubular, lesões tubulares e infiltração celular focal. Estudos de imunofluorescência revelaram ausência de IgG e B₂C. Nesta última fase, ocorre déficit funcional renal progressivo, caso não haja suspensão do medicamento.

Salicilatos

São uricosúricos, induzem alcalose respiratória e hipopotassemia e aumentam a descamação de células tubulares. Em doses maciças, podem induzir insuficiência renal aguda por necrose tubular (30).

Fenilbutazona

Pode causar necrose tubular aguda (efeito tóxico direto), nefrite intersticial aguda, púrpura trombocitopênica trombótica (5), (18) e quadro semelhante a LES com lesão renal (hipersensibilidade) (7).

Metisergide

Seu uso crônico, na terapêutica da cefaléia vascular, pode induzir fibrose retroperitoneal cuja consequência é uma severa uropatia obstrutiva, somente resolvida cirurgicamente (14). O mecanismo de ação parece estar relacionado com a reação de hipersensibilidade envolvendo o tecido conjuntivo retroperito-

neal. A placa de fibrose envolve um ou ambos os uréteres, provocando obstrução e déficit funcional renal de maior ou menor intensidade. O tratamento envolve nefrostomia e ulterior ureterólise, ou seja, um verdadeiro «descascamento» do uréter da placa fibrosa (23).

3. ANTICONVULSIVOS

Trimetadione e parametadione podem causar síndrome nefrótica (1).

4. ANTICOAGULANTES

Podem causar hematúria, cólica renal e uropatia obstrutiva por coágulos. A fenindione, em especial, induz proteinúria que pode chegar até síndrome nefrótica (34); além disso, pode causar nefrite intersticial e necroses tubulares graves, com êxito letal (12), (34).

5. DIURÉTICOS

Tiazídicos podem causar (9), (22):

1. Hipopotassemia, hiponatremia e redução da volemia, agravação do diabetes mellitus e de gota e discrasias sangüíneas.

2. Por hipersensibilidade, causam no rim: angite necrótica, nefrite intersticial e glomerulonefrite.

3. Necrose tubular aguda.

6. IRRADIAÇÃO

O uso de irradiação sobre os rins (mais de 2.300 r por mais de 5 semanas) determina uma série de lesões graves e que se expressam, eli-

nicamente, de várias formas. Luxton e Backer (19) relataram 58 casos dos quais 22 apresentaram nefrite aguda por irradiação; 13 nefrite crônica por irradiação; 7 hipertensão benigna; 4 hipertensão maligna tardia e 12 proteinúria assintomática.

7. OUTROS

Dextran de baixo peso molecular pode determinar insuficiência renal aguda por dois mecanismos: hipersensibilidade, causando glomerulonefrite proliferativa e obstrução tubular por edema de células tubulares e cilindros intratubulares (21), (22).

8. EXAMES RADIOLÓGICOS CONTRASTADOS

As reações de nefrotoxicidade aos contrastes radiológicos, atualmente em uso, são raras; mesmo assim, casos têm sido relatados em colecistografia oral (4), (27), (31), aortografia (16), pielografia ascendente (22) e urografia excretória (24).

No passado, as reações aos contrastes iodados inorgânicos eram bastante mais comuns que as atuais aos iodados orgânicos em uso.

Setter e col. (27) relataram 50 casos de insuficiência renal aguda após colecistografia oral. Tais reações ocorrem com menos frequência durante colangiografia intravenosa (4).

Com relação aos exames contrastados do sistema urinário, as rea-

ções são raras. Merece ser mencionada, de modo especial, a ocorrência de insuficiência renal aguda por precipitação intratubular de proteínas e contraste, em urografia excretória de pacientes portadores de mieloma múltiplo (24).

O mecanismo das reações aos contrastes é obscuro (4): hipersensibilidade, efeito tóxico direto, efeito indireto por hipotensão, obstrução intratubular etc. É fato conhecido que as reações ocorrem mais frequentemente quando os pacientes estão desidratados ou são portadores de nefropatia prévia e a dose de contraste usada é maior que a usual.

TRATAMENTO

O tratamento das nefropatias tóxicas, em especial daquelas devidas a medicamentos, varia de acordo com alguns fatores, tais como: mecanismo de ação da droga, tipo de lesão e grau de déficit funcional renal por ele induzidos, tempo decorrido entre a introdução da droga no organismo e o primeiro atendimento médico, dialisance da droga, etc.

Em linhas muito gerais, no entanto, os principais métodos usados em tais casos são:

1. Tratamento sintomático, conservador — correção dos desequilíbrios hídricos, salinos e metabólicos, bem como medidas gerais de manutenção, de acordo com as necessidades de cada caso.

2. Diurese forçada — uso do manitol ou de diuréticos potentes (furosemide), em casos de moderada gravidade e quando não existe contra-indicação ao uso dos mesmos.

3. Corticoterapia — usada quando o mecanismo de ação do medicamento decorre de reações de hipersensibilidade.

4. Penicilinase — usada quando a penicilia é a droga causadora da nefropatia.

5. Cirurgia — realizada em casos de uropatia obstrutiva devida a precipitação de cristais de sulfas ou ácido úrico (nefro ou pielostomia) e fibrose retro-peritoneal (ureterólise).

6. Diálise extra-renal.

O advento dos métodos dialíticos (diálise peritoneal ou rim artificial) veio facilitar em muito o tratamento das nefropatias tóxicas. Eles não só corrigem as conseqüências sistêmicas do dano funcional renal como também possibilitam, em muitos casos, a rápida remoção da droga. Sua eficácia depende da severidade da intoxicação, da dialisance da droga, da difusibilidade da droga pelos vários compartimentos hídricos do organismo e pelos órgãos (drogas solúveis ou fortemente ligadas a lipídios ou a células, são pouco dialisáveis).

O quadro III contém uma relação parcial de medicamentos dialisáveis (28).

QUADRO III
DROGAS DIALISÁVEIS (28)

Barbitúricos

Barbital
Fenobarbital
Amobarbital
Pentobarbital
Butabarbital
Secobarbital
Ciclobarbital
Glutetimida

Analgésicos

Ácido acetilsalicílico
Metilsalicilato
Acetofenetidina
Dextropropoxifeno
Paracetamol

Antibióticos**Depressores, sedativos
e tranqüilizantes**

Difenilidantoína
Primidona
Meprobamato
Eticlorovinol
Metilpirron
Difenidramina
Metaqualona
Heroína
Trietiodeto de galamina
Paraldeído
Cloral hidratado
Clordiazepóxido

Estreptomicina
Kanamicina
Neomicina
Vancomicina
Penicilina
Ampicilina
Sulfonamidas
Cefalina
Cefaloridina
Cloranfenicol
Tetraciclina
Nitrofurantoina
Polimixina
Isoniazida
Cicloserina
Quinina

Antidepressivos

Anfetamina
Metanfetamina
Aminas secundárias tríclicas
Aminas terciárias tríclicas
Inibidores da monoaminooxidase
Trancilpromina
Pargilina
Fenelzina
Isocarboxazida

Substâncias Diversas

Tiocianato
Digoxina
Citrato de sódio
Ergotamina
Ciclofosfamida
5-Fluorouracil
Metotrexato
Clorpropamida

RESUMO: O autor faz uma revisão sobre as potencialidades nefrotóxicas dos agentes terapêuticos e propedêuticos, mencionando as nefropatias por eles determinadas. Apresenta o tratamento nas nefropatias tóxicas, em especial das devidas a medicamentos.

SUMMARY: The author reviews the nephrotoxic potentialities of the therapeutic and propedeutic agents, mentioning the nephropathies that they may determine. Presents the treatment of the toxic nephropathies, in special those due to drugs.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1 — BARNETT, H.L.; SIMONS, D.J.; WELLS, Jr. R.E. Nephrotic syndrome occurring during tridione therapy. *The American Journal of Medicine*, 4:760-6, May 1948.
- 2 — BRANNINGER, G.E. & REMINGTON, J.S. Nephropaty associated with methicillin therapy. *Journal of the American Medical Association*, 167:1237-9, 1958.
- 3 — CASTELL, Donald O. & SPARKS, Henry A. Nephrogenic diabetes insipidus due to demethylchlortetracycline hydrochloride. *Journal of the American Medical Association*, 193(3):137-9, July 19, 1965.
- 4 — CHOLECYSTOGRAPHY and renal failure. *The Lancet*, 2(7716):146-7, July 17, 1971. [Editorial]
- 5 — DUNEA, George et alii. Thrombotic thrombocytopenic purpura with acute anuric renal failure. *The American Journal of Medicine*, 41(6):1000-6, Dec. 1966.
- 6 — EDMONSON, H.A. & REYNOLDS, T.B. «Nephritis associated with analgesic abuse» In: MOSTOFI, F.K. & SMITH, D.E. *The Kidney*. Baltimore, The Williams & Wilkins, 1966. cap. 27, 529-40.
- 7 — FARID, N. & ANDERSON, J. SLE like reaction after Phenylbutazone. *The Lancet*, 1(7707):1022-3, May 15, 1971.
- 8 — FEINGOLD, D.S. Antimicrobial chemotherapeutic agents; the nature of their action and selective toxicity. *The New England Journal of Medicine*, 269:957-64, 1963.
- 9 — FITZGERALD, Jr., E.W. Fatal glomerulonephritis complicating allergic purpura due to chlorothiazide. *A.M.A. Archives of Internal Medicine*, 105:305-10, 1960.
- 10 — FRENCH, A.J. Hypersensitivity in pathogenesis of histopathologic changes associated with sulfanamide therapy. *The American Journal of Pathology*, 22:697-785, 1946.
- 11 — FRIMPTER, George et alii. Reversible «Fanconi Syndrome» caused by degraded tetracycline. *Journal of the American Medical Association*, 184(2):111-3, 1963.
- 12 — GALEA, E.G.; YUONG, L.N.; BELL, J.R. Fatal nephropaty due to phenindione sensitivity. *The Lancet*, 1(7287):920-2, 1963.
- 13 — GAULT, M.H. et alii. Analgesic nephropathy. *The American Journal of Medicine*, 51:740-56, Dez. 1971.
- 14 — GRAHAM, J.R. et alii. Fibrotic disorders associated with methysergide therapy for headache. *The New England Journal of Medicine*, 274:359-68, Feb. 1966.

- 15 — GROSS, Joel E. Fanconi Syndrome (Adult type) developing secondary to the ingestion of outdated Tetracycline. *Annals of Internal Medicine*, 58(3):523-8, Mar. 1963.
- 16 — KINKARD, D.W. & DAVIES, G.D. Abdominal aortography. *The New England Journal of Medicine*, 259:1067-72, 1958.
- 17 — KLEEMAN, C.R. & MAXWELL, M.H. «The Nephrotoxicity of antibiotics: a review» In: QUINN, E.L. & KASS, E.H. *Biology of Pyelonephritis*, Boston, Little, Brown, 1960. cap. 43, p.631-46.
- 18 — LIPSETT, Mortimer B. & GOLDMAN, Ralph. Phenylbutazone toxicity: report of a case of acute renal failure. *Annals of Internal Medicine*, 41:1075-9, 1954.
- 19 — LUXTON, Reginald W. & BACKER, Stephen B. de C. «Radiation nephritis» In: BACKER, E.L. *Structural basis of renal diseases*. New York, Harper & Row, 1968. cap. 19, p.620-56.
- 20 — MAHER, J.F. & SCHREINER, G.E. «Clinical aspects and pathology of toxic nephropathy» In: *Proceedings of the Third International Congress of Nephrology*. Basel, S. Karger, 1967. v.2, cap. 7, p.276-90.
- 21 — MORGAN, T.O.; LITTLE, J.M.; EVANS, W.A. Renal failure associated with low-molecular-weight dextran infusion. *British Medical Journal*, 2:737-42, Sept. 24, 1966.
- 22 — MUHERCKE, R.C. «The etiology and pathogenesis of acute tubular necrosis.» In: ... *Acute renal failure*, Saint Louis, Mosby, 1969. cap. 4, p.167-261.
- 23 — OVERBY, F.R.; HOSKINS, J.H.; MELLINGER, G.T. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Surgical Clinics of North America*, 45:1405-12, Dec. 1965.
- 24 — PERILLIE, Pasquale & CONN, Harold O. Acute renal failure after intravenous pyelography in plasma cell myeloma. *Journal of the American Medical Association*, 167(18):2186-9, Aug. 30, 1958.
- 25 — RADHE, A.F.; DORNELES, M.A.; FIORI, M.R. Intoxicações e Saúde Pública. *Correio do Povo*, Porto Alegre, 4 de maio de 1972. p.16.
- 26 — RANDALL, Jr., R.E. Renal failure following antibiotics. *Annals of Internal Medicine*, 66:1052-3, 1967.
- 27 — RENE, Robert M. & MELLINKOFF, Sherman M. Renal insufficiency after oral administration of a double dose of a cholestyographic medium: report of two cases. *The New England Journal of Medicine*, 261(12):589-92, Sept. 17, 1959.
- 28 — RIGOLosi, Robert S. & FRASCINO, Joseph A. Insuficiência renal aguda e intoxicação medicamentosa. *Clínica Médica da América do Norte*, set. 1971. p.1249-62. [Simpósio sobre unidade de tratamento intensivo]
- 29 — SCHRIER, Robert W.; BULGER, Robert J.; VANARDSEL, Jr., Paul

- P. Nephropathy associated with penicillin and homologues. *Annals of Internal Medicine*, 64(1):116-27, Jan. 1966.
- 30 — SCOTT, J.T.; DENMAN, A.M.; DORLING, J. Renal irritation caused by salicylates. *The Lancet*, 1:344-8, Feb. 16, 1963.
- 31 — SETTER, John G.; MAHER, John F.; SCHREINER, George E. Acute renal failure following cholecystography. *Journal of the American Medical Association*, 184(2):102-10, April 13, 1963.
- 32 — SHILS, Maurice E. Renal disease and the metabolic effects of tetracycline. *Annals of Internal Medicine*, 58(3):389-408, Mar. 1963.
- 33 — STOLLEY, Paul D. & GODDARD, James L. A «relative efficacy» system for new drugs. *Annals of Internal Medicine*, 73:479-80, Sept. 1970.
- 34 — TAIT, Godfrey B. Nephropathy during phenindione therapy. *The Lancet*, 2(7161):1198-9, Nov. 26, 1960.
- 35 — UNGER, Allan & NEMUTH, Harold I. Penicillinase treatment of acute renal insufficiency due to penicillin hypersensitivity. *Journal of the American Medical Association*, 167(10):1237-9, July 5, 1958.
- 36 — WEINSTEIN, L. & KAPLAN, K. The Cephalosporins. *Annals of Internal Medicine*, 72:729-39, May 1970.
- 37 — WEISSMANN, G.; PRAS, M.; HIRSCHORN, R. A Common mechanism for the fungicidal and nephrotoxic affect of amphotericin B. *Journal of Clinical Investigation*, 45:1084-9, 1968.
- 38 — ZOLLINGER, H.V. «Chronic abuse of phenacetin and kidney lesions». In: MOSTOFI, F.K. & SMITH, D.E. *The Kidney*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1966. cap. 26, 523-8.