

EFEITOS DA TERAPIA ANTI-INFLAMATÓRIA NÃO ESTEROIDAL EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Data de aceite: 02/10/2023

Beatriz Ribeiro Barbosa
Biomedicina, UNDB

Roberval Moraes
Professor, Mestre, Orientador, UNDB

Artigo proveniente de Trabalho de Conclusão de Curso do curso de Biomedicina do Centro Universitário UNDB. Apresentação do trabalho disponível em <https://youtu.be/wiChnPPQ8qA>

RESUMO: Introdução: Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são medicamentos livres de prescrição e constituem uma das classes medicamentosas mais prescritas e vendidas a nível global, devido às suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. Em pacientes jovens, saudáveis e sem histórico de doenças renais, os AINES oferecem mínimos riscos de efeitos adversos, entretanto, deve-se haver cautela quanto ao uso crônico, pois quanto maior a relação dose-dependência, maior o risco de desenvolvimento de nefrotoxicidade em pacientes com doenças renais crônicas. **Objetivo:** Apresentar os efeitos da terapia anti-inflamatória não esteroideal em pacientes com doença

renal crônica. **Metodologia:** Esta é uma pesquisa de revisão de literatura sobre os efeitos da terapia com anti-inflamatórios não esteróis na progressão da doença renal crônica. Foram utilizados artigos científicos publicados entre os anos de 2017 a 2022, obtidos através das plataformas Pubmed e Google acadêmico. **Discussão:** Grande parte dos pacientes acometidos pela doença renal crônica relatam dores, utilizando assim, anti-inflamatórios não esteróis para analgesia, entretanto, esses fármacos podem implicar o quadro do paciente, sendo necessário cautela na prescrição dessas drogas para o alívio da dor.

PALAVRAS-CHAVE: Anti-inflamatórios não esteróis. Doença renal crônica. Nefrotoxicidade.

1 | INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são medicamentos livres de prescrição e constituem uma das classes medicamentosas mais prescritas e vendidas a nível global. Devido às propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, os AINES são as principais opções terapêuticas

de interesse tanto para os profissionais de saúde quanto para os pacientes (SANTOS; ESCOBAR; RODRIGUES, 2021). Farmacologicamente, os anti-inflamatórios podem ser classificados em duas classes: anti-inflamatórios esteroidais, também intitulados como corticosteroides, cujo mecanismo de ação é similar aos efeitos do hormônio cortisol, e os anti-inflamatórios não esteróides, compostos por diferentes fármacos com distintos grupos químicos, cuja resposta analgésica, antipirética e anti-inflamatória é obtida a partir da inibição das enzimas ciclooxigenases (COX) (SANDOVAL et al., 2017).

Em relação à farmacocinética, os AINES são geralmente administrados por via oral, absorvidos facilmente no estômago e intestino delgado, por serem ácidos orgânicos fracos, e têm alta biodisponibilidade. Ademais, são moléculas que se ligam a proteínas plasmáticas, podendo deslocar ligações destas a outros medicamentos, aumentando, assim, o tempo de concentração dos AINES. Além disso, uma parte significativa da biotransformação ocorre no fígado, com os metabólitos sendo excretados na urina (SYLVESTER, 2019). Farmacodinamicamente, a promoção dos efeitos terapêuticos dessa classe de medicamentos, é obtida por meio da inibição da função enzimática das COX que, em consequência, reduzirá a produção de prostaglandinas (PGs). A ação das PGs depende da ligação dos seus subtipos a tecidos específicos, que são a PGE2, que aumenta a temperatura corporal, promove vasodilatação, proteção gástrica e sensibilização dos terminais nervosos; PGF2a, envolvido nos processos de broncoconstrição e contrações uterinas; PGD2, que está associados à broncoconstrição; PGI2 (prostaciclina), na vasodilatação e proteção gástrica; e o tromboxano A2 (TXA2), que propicia a agregação de plaquetas e vasoconstrição (WEISS, 2016).

Devido à alta taxa de efeitos adversos graves provocados pelos AINES, há uma alta busca pelos AINES, que são fármacos mais seletivos (PEDROSO; BATISTA, 2017). No Brasil, os AINES mais dispensados em farmácias são o ácido acetilsalicílico (AAS), nimesulida, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, piroxicam, meloxicam e diclofenaco (AOYAMA; DELMÃO, 2021). Além da seletividade, esses fármacos não esteróides não causam dependência e têm um amplo espectro terapêutico que, pela sua propriedade analgésica, são indicados para o tratamento de dores leves e moderadas, tratamento da febre (antipirese) e opções preferenciais para a terapia de doenças reumáticas e não reumáticas, pós-operatórios e contusões. Além disso, são medicamentos indicados na profilaxia contra doenças cardiovasculares (LIMA; ALVIM, 2018).

Em pacientes jovens, saudáveis e sem histórico de doenças renais, os AINES oferecem mínimos riscos de efeitos adversos, entretanto, deve-se haver cautela quanto ao uso crônico, pois quanto maior a relação dose-dependência, maior o risco de desenvolvimento de nefrotoxicidade. O dano renal é decorrente da inibição das COXs, constituindo um dos principais responsáveis pelo aumento percentual de morbidade e mortalidade associada ao uso indiscriminado desses anti-inflamatórios (SANTOS; SILVA FILHO; GUEDES, 2021). As prostaglandinas estão envolvidas na manutenção do fluxo renal, enquanto a inibição da

COX- 1 pode acarretar em natriurese e a inibição da COX-2 no aumento da pressão arterial devido à retenção de sódio (DROZDZAL *et al.*, 2021). Assim, pacientes que apresentam comprometimento da taxa de filtração glomerular, como nas doenças renais crônicas, e idade avançada, são um grupo de risco para o desenvolvimento de lesão renal induzido por AINES (LUCAS *et al.*, 2019)

Um estudo mostrou que os AINES são frequentemente prescritos por profissionais e departamentos diferentes daqueles que realizaram o diagnóstico inicial de doença renal crônica (DRC). Foram incluídos na pesquisa 224.014 pacientes ambulatoriais, dos quais 1.501 eram portadores da DRC. O diagnóstico destes foi realizado majoritariamente (74,8%) em departamentos clínicos, todavia, a prescrição de AINES para o tratamento dessa condição foi realizada pelos departamentos cirúrgicos e outras instituições médicas (IMAI *et al.*, 2020). Em vista disso, é importante a notoriedade de que a prescrição de AINES para portadores de doenças renais crônicas seja cautelosa e que essa condição seja de ciência médica.

2 | OBJETIVOS

- Apresentar os efeitos da terapia anti-inflamatória não esteroidal em pacientes com doença renal crônica;
- Mostrar os mecanismos de ação dos anti-inflamatórios não esteróis e os mais utilizados na prática clínica;
- Elucidar os aspectos fisiopatológicos dos anti-inflamatórios na progressão da nefetoxicidade em pacientes com doença renal crônica

3 | METODOLOGIA

Esta é uma pesquisa de revisão de literatura do tipo narrativo sobre os efeitos da terapia anti-inflamatória não esteroidal em pacientes com doença renal crônica. Foram utilizados artigos científicos publicados entre os anos de 2017 a 2022, obtidos através das bases de dados Pubmed e Google Acadêmico.

4 | RESULTADOS

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são medicamentos prescritos comumente em todo o mundo. O efeito terapêutico dessa classe medicamentosa decorre da inibição enzimática da ciclooxigenase (COX), enzima responsável pela conversão de fosfolípidios em várias prostaglandinas (PGs). Entretanto, a interrupção da síntese de PGs pode comprometer a função renal, implicando em vasoconstrição, que, em consequência, pode resultar em lesão renal aguda isquêmica, cujo prognóstico é favorável após a descontinuação desses fármacos.. Ademais, os AINES podem interferir na excreção de sal

e água, levando a edema e hipertensão. Outras complicações decorrentes podem incluir hipercalemia, hiponatremia, síndrome nefrótica, nefrite intersticial aguda e progressão da doença renal crônica (KLOMJJT; UNGPRASERT, 2022).

Considerando que o rim é o principal órgão de excreção da droga, recebendo quase 25% do débito cardíaco, as arteríolas renais e os capilares glomerulares são vulneráveis aos AINEs (LUCAS *et al.*, 2018). Essa nefrotoxicidade é decorrente da inibição das PGs, que, de maneira fisiológica, são importantes na manutenção da função renal. A síntese localizada de PG (PGI 2 , PGE 2 , PGD 2) causa vasodilatação da arteríola aferente e aumento da perfusão renal. Esse efeito vasodilatador controla a resistência pré-glomerular e preserva o fluxo sanguíneo renal. A PGE 2 bloqueia o transporte de sódio e cloreto, no ramo ascendente espesso da alça de Henle e ductos coletores. A PGE 1 antagoniza a vasopressina, enquanto a PGI 2 conserva a filtração glomerular. Outras PGs, como PGHS-1 e PGHS-2, agem no controle da taxa de filtração glomerular e retenção de sódio e água, respectivamente (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020).

Um estudo transversal com 350 pacientes com doença renal crônica, para avaliar a prevalência e o padrão de uso de AINEs entre esses pacientes,, mostrou que 3,7%, 40,3% e 56% destes estavam nos estágios 2, 3 e 4, respectivamente. Quase dois terços (65,7%) eram usuários de AINES, dos quais 82,6% eram usuários regulares, sendo a cefaléia o motivo de uso mais relatado (68,7%) (ABD ELHAFEEZ *et al.*, 2019). Uma outra pesquisa transversal com 972 indivíduos portadores da DRC mostrou que 16,9% usavam AINES todos os dias ou várias vezes por semana contra dor nas articulações (29,3%) e dor de cabeça (26,2%). O comprometimento da função renal foi observado em 43,6% dos entrevistados (HELENIK *et al.*, 2017).

Uma análise retrospectiva da farmacovigilância da DRC induzida por AINES, evidenciou que cerca de 43% dos pacientes apresentavam DRC devido ao uso de diclofenaco e 96% dos pacientes consumiam por via oral. As principais indicações para esses casos de DRC foram para o tratamento de dores generalizadas no corpo e nas articulações. Assim, o uso prolongado de AINES em casos de dores crônicas na DRC pode agravar esse quadro, sendo necessário que medidas sejam tomadas para melhorar a segurança do paciente (SWATHI *et al.*, 2021).

5 | CONCLUSÕES (OU CONSIDERAÇÕES PARCIAIS)

A partir dos dados observados é possível inferir que os AINES são comumente prescritos para o tratamento da dor e inflamação de doenças renais crônicas. Todavia, por ser um medicamento de livre prescrição e com efeitos indesejados pouco relatados, é importante que a condição clínica de cada paciente seja analisada e considerada, garantindo, primariamente, sua segurança e bem-estar.

REFERÊNCIAS

ABD ELHAFEEZ, Samar et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs among chronic kidney disease patients: an epidemiological study. **Journal of the Egyptian Public Health Association**, v. 94, n. 1, p. 1-8, 2019.

AOYAMA, Elisângela de Andrade; DELMÃO, Fabrício Mendes. Anti-inflamatórios não esteroides (AINES) mais vendidos em farmácias comunitárias: revisão de literatura. **Rev Bras Interdiscip Saúde – ReBIS**. 2021; 3(2): 29-35.

BINDU, Samik; MAZUMDER, Somnath; BANDYOPADHYAY, Uday. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. **Biochemical Pharmacology**, [S.L.], v. 180, p. 114147, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>.

DROŹDŹAL, Sylwester et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs— Myth or truth? Review of selected literature. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 9, n. 4, p. e00817, 2021.

HELENIAK, Zbigniew et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in patients with chronic kidney disease. **Journal of Nephrology**, v. 30, n. 6, p. 781-786, 2017.

IMAI, Shungo; MOMO, Kenji; KASHIWAGI, Hitoshi; MIYAI, Takayuki; SUGAWARA, Mitsuru; TAKEKUMA, Yoh. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs use in patients with chronic kidney disease are often prescribed from different clinicians than those who diagnosed them. **Pharmacoepidemiology And Drug Safety**, [S.L.], v. 29, n. 8, p. 873-880, 14 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.5027>.

KLOMJIT, Nattawat; UNGPRASERT, Patompong. Acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. **European Journal Of Internal Medicine**, [S.L.], v. 101, p. 21-28, jul. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2022.05.003>.

LIMA, Alana Silva; ALVIM, Haline Gerica de Oliveira. Revisão sobre Antiinflamatórios Não-Esteroidais: Ácido Acetilsalicílico. **Rev Inic Cient Ext**. 2018; 1(Esp):169-74.

LUCAS, Guilherme Nobre Cavalcanti et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, p. 124-130, 2019.

PEDROSO, Caroline Ribeiro; BATISTA, Francislene Lavôr. Uso indiscriminado de antiinflamatório não esteroidais. **Rev Acad Instit Cienc Saúde**. 2017; 3(1):48-69.

SANDOVAL, Alline Correia; FERNANDES, Dione Rodrigues; SILVA, ; Ederson Aparecido da; TERRA JÚNIOR, André Tomaz. O uso indiscriminado dos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES). **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, [S. l.], v. 8, n. 2, p. 165–176, 2017. DOI: 10.31072/rcf.v8i2.589.

SANTOS, Isabelle Novaes Câmara.; ESCOBAR, Otoniel Sampaio.; RODRIGUES, Juliana Lima Gomes. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DO USO INDISCRIMINADO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS (AINES). **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 330–342, 2021. DOI: 10.51891/rease.v7i5.1197

SANTOS, Ellen Juliana da Silva; SILVA FILHO, Severino Mariano; GUEDES, João Paulo. Anti-inflamatórios não esteroides e problemas renais. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, p. e301101522923-e301101522923, 2021.

SWATHI, Vardhipathi Sravana et al. Retrospective pharmacovigilance analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-induced chronic kidney disease. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 53, n. 3, p. 192, 2021.

SYLVESTER, Dr J. **Anti-inflamatórios não-esteroidais**. 2019. World Federation of Societies of Anaesthesiologists. Tradução e supervisão da Comissão de Educação Continuada/ Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Disponível em: <https://resources.wfsahq.org/atotw/anti-inflamatorios-nao-esteroidais/>. Acesso em: 07 nov. 2022.

WEISS, Leandro Xavier. DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE MÉTODO POR CLAE/EM-EM PARA QUANTIFICAÇÃO DE EICOSANÓIDES EM MEIO DE **CULTIVO CELULAR**. 2016. 114 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós- Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Concentração Insumos, Medicamentos e Correlatos, Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.