

Efeitos renais pelo uso indiscriminado de AINEs

Catharine Vitória dos Santos Siqueira ¹

Natália de Carvalho Vommaro Marincola¹

Prof^a Dr^a Patricia de Almeida Maroñas ²

Prof^a Denise Ribeiro Santos das Chagas²

Resumo: O uso indiscriminado de anti-inflamatórios (AINEs) não esteroideais tem sido relacionado ao desenvolvimento de lesões renais em alguns pacientes. O mecanismo de ação desses fármacos é através da inibição da enzima cicloxigenase fazendo com que não haja a produção de prostaglandinas (PGs), visto que o ácido araquidônico não conseguirá ser convertido nas mesmas. As PGs são, dentre outros mecanismos, uma das responsáveis pela síndrome inflamatória que inclui febre, edema, hiperemia e dor. Além de fazerem parte, fisiologicamente, da manutenção dos sistemas digestivos e renais, por exemplo. Essa classe medicamentosa é dividida em inibidores não seletivos e seletivos. Os primeiros inibem COX-1 e COX-2, enquanto os segundos inibem apenas a COX-2. Ambos estão associados a lesões renais principalmente quando o usuário tem fatores de risco para o desenvolvimento da doença e faz uso do medicamento de forma crônica e indiscriminada. Dessa forma, os estudos sobre os AINEs são cada vez mais frequentes para uma tentativa de desenvolvimento de estratégias que minimizem os riscos dos mesmos e diminuam, através da propagação de conhecimento, a sua utilização sem orientação médica.

Palavras chave: AINEs, uso indiscriminado, efeitos, lesão renal.

Abstract: The indiscriminate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has been linked to the development of kidney damage in some patients. The mechanism of action of these drugs is through the inhibition of the enzyme cyclooxygenase, preventing the production of prostaglandins (PGs), since arachidonic acid will not be able to be

¹ Graduanda do 3º ano do curso de Medicina da EMSM e monitora da disciplina de Farmacologia Básica.

² Professora da disciplina de Farmacologia da EMSM.

converted into them. PGs are, among other mechanisms, one of the factors responsible for the inflammatory syndrome that includes fever, edema, hyperemia and pain. In addition to being part physiologically of the maintenance of digestive and renal system, for example. This class of drug is divided into non-selective and selective inhibitors. The former inhibit COX-1 and COX-2, while the latter inhibit only COX-2. Both are associated with kidney injuries, especially when the user has risk factors for the development of the disease and uses the medication in a chronic and indiscriminate manner. Thus, studies on NSAIDs are increasingly frequent in an attempt to develop strategies that minimize their risks and reduce, through the spread of knowledge, their use without medical guidance.

Keywords: NSAIDs, indiscriminate use, effects, kidney injury.

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são, atualmente, a classe medicamentosa mais utilizada como analgésicos e anti-inflamatórios, visto que apresentam baixo custo e fácil acesso (MELGAÇO et al.; 2010).

O mecanismo de ação dos AINEs, consiste na inibição da cicloxigenase (COX), impedindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas E2 (PGE2), tromboxanos e prostaciclina (PGI2) (SANDOVAL et al.; 2017). As PGE2 e PGI2 são responsáveis pela sensibilização das terminações nervosas das fibras nociceptoras (A δ e C). Portanto, ao inibi-las tem-se o efeito analgésico. A PGE2 está envolvida, dentre outras atividades, na vasodilatação renal e no controle do centro regulador da febre. Logo, quando bloqueada, está associada ao efeito antipirético e à produção de edema devido à retenção de sódio e fluidos. As PGI2 agem de forma antagônica com os tromboxanos (TXA2), visto que a primeira tem ação vasodilatadora e age como antiagregante plaquetária e o segundo induz a vasoconstrição e a agregação plaquetária. Dessa forma, ao inibir a cascata do ácido

araquidônico, cessa-se a síndrome inflamatória (calor, dor, edema e rubor) (LUCAS et al.; 2018).

Foi descoberto nos anos 90 a existência de duas formas da ciclooxigenase denominadas COX-1 e COX-2. A primeira é constitutiva, ou seja, está presente fisiologicamente na maioria dos tecidos, já a segunda é estimulada em resposta a fatores de crescimento e citocinas liberadas durante um processo inflamatório. Com base nessa descoberta, foram criadas diferentes classes de AINES: os não seletivos, os seletivos para COX2, os altamente seletivos para COX2 e os com atividade inibidora para COX3 (COX1B) (OLIVEIRA et al.; 2019).

Nos rins, as prostaglandinas possuem ação fundamental na contraregulação do fluxo sanguíneo do órgão com o sistema reninaangiotensinaaldosterona, por realizarem vasodilatação, diminuição da resistência vascular e melhora da perfusão renal. Portanto, a ausência dessas, devido ao uso indiscriminado de AINEs, culmina em início ou piora de efeitos como vasoconstrição arteriolar renal e redução da taxa de filtração glomerular, podendo levar a mudanças na hemodinâmica renal, hipercalemia, hipernatremia, aumento da osmolaridade sanguínea, nefrite túbulointersticial e lesão glomerular, caracterizando, a longo prazo, em uma falência renal aguda (MELGAÇO et al.; 2010).

Assim, os AINEs não seletivos seriam os mais nocivos para a função renal, visto que, além da COX2, inibem a COX1, importante para a manutenção da atividade desse órgão. Portanto, pacientes considerados de alto risco para o desenvolvimento de lesão renal devem administrar, quando necessário, os seletivos ou altamente seletivos para COX2 (MICHELIN et al.; 2006).

A partir desses pressupostos, este trabalho tem como objetivo associar o uso de forma não orientada de AINEs ao aparecimento ou piora de alterações renais, a fim de obter a compreensão de que devesse buscar sempre avaliação médica para que o tratamento se dê de acordo com a situação e a fisiologia do paciente, uma vez que existe uma relação entre o mecanismo de ação desses medicamentos e disfunções dos rins.

Literatura

No século IX começaram a ser desenvolvidos fármacos anti-inflamatórios com o objetivo de melhorar a eficácia e diminuir os efeitos colaterais em relação às substâncias utilizadas antes dessa época. Esses medicamentos são conhecidos e utilizados até hoje, sendo classificados como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como naproxeno, cetoprofeno, ibuprofeno, piroxicam, meloxicam, diclofenaco, nimesulida, etc (SANDOVAL et al, 2017).

A inflamação é um processo de defesa do organismo que ocorre a partir de um dano, seja ele infeccioso, físico ou químico. Esse mecanismo tem como objetivo encarcerar, combater e destruir os agentes lesivos presentes no momento para impedi-los de atingirem mais áreas e, assim, tornando mais fácil o processo de regeneração tecidual. Para isso o organismo produz e libera, no sangue, mediadores químicos, que são substâncias derivadas de células do plasma que estimularão e participar da resposta inflamatória (SANDOVAL et al 2017).

No processo inflamatório ocorrem diversas mudanças, como a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular, que vão aumentar o fluxo sanguíneo local e permitir a saída de células circulantes e proteínas. Essas alterações produzem os primeiros sinais e sintomas da inflamação: rubor, calor e tumor. Os mediadores químicos são responsáveis por desencadear essas transformações e são eles: a histamina, serotonina, metabólitos do ácido aracdônico (prostaglandinas e leucotrienos), fator ativador plaquetário, citocinas, quimiocinas, óxido nítrico e outros (COUTINHO, 2009).

Dentre os mediadores já citados, os de interesse para explicar o mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais são os metabólitos do ácido aracdônico, visto que a partir de sua degradação formam-se prostaglandinas (PGS), importantes mediadores químicos da inflamação. Assim, as PGS vêm de uma cascata enzimática, que tem início com os fosfolípidios da membrana celular, são convertidos em ácido araquidônico pela enzima fosfolipase A2. O ácido araquidônico, por sua vez, é convertido

em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, a partir das enzimas cicloxigenases (COX) (MELGAÇO et al, 2010).

Foram descritos três tipos de cicloxigenases: a COX-1 (ou constitutiva), a COX-2 (ou induzida) e a COX-3, que é uma variação da COX 1 e normalmente localiza-se no SNC (SANDOVAL et al, 2017). A COX-1 é expressa na maioria dos tecidos e regula os processos celulares normais, como a produção de muco protetor gástrico, a inibição da secreção gástrica, a homeostase vascular, a agregação plaquetária e a função renal. A COX-2 é normalmente pouco detectada nos tecidos, e costuma ser ativada nos processos inflamatórios, participando da ativação de mastócitos, macrófagos e células endoteliais (MELGAÇO et al, 2010).

Os anti-inflamatórios não esteroidais atuam inibindo a enzima cicloxigenase (COX) e representam a classe de fármacos mais utilizada no tratamento da dor, inflamação e febre (MICHELIN et al, 2006). Com a inibição da COX, tem-se a redução da concentração de prostaglandinas, o que causa, dentre outros malefícios, a vasoconstrição e má perfusão renal. Assim, os AINEs, quando utilizados a longo prazo, podem causar múltiplas disfunções no organismo, incluindo, lesões renais (MELGAÇO et al, 2010).

Os rins têm mecanismos fundamentais de autorregulação que permitem a manutenção da homeostasia. Dentre eles estão a filtração do sangue, a reabsorção de nutrientes, o controle da volemia, do equilíbrio eletrolítico e da pressão arterial. (SODRÉ et al, 2007). Esses mecanismos se dão em resposta a distúrbios no organismo como por exemplo, queda da PA e/ou da taxa de filtração glomerular. Essa modificação é detectada pela mácula densa, componente do aparelho justaglomerular presente nos néfrons, que é sensível ao fluxo tubular e promove, junto com as células mesangiais extraglomerulares, uma secreção de prostaglandinas locais responsáveis pela dilatação da arteríola aferente, controlando o fluxo sanguíneo renal e, conseqüentemente, a taxa de filtração (BRUNTON et al, 2018). O bloqueio da síntese de PGs, realizado pelos AINEs, abole esse importante mecanismo de controle da função renal, favorecendo a disfunção dos rins e assim, a descompensação de outros órgãos e sistemas dependentes de seus mecanismos (OLIVEIRA et al, 2019).

Dentre as patologias renais devido ao uso indiscriminado de AINEs inclui-se a necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda, glomerulonefrite membranosa, síndrome nefrótica por doença de lesão mínima, necrose de papila renal, insuficiência renal crônica, retenção hidrossalina, hipertensão arterial sistêmica, hipercalemia e hipoaldosteronismo hiperreninêmico. A retenção de sódio seguida consequentemente de um edema, a hipercalemia e a insuficiência renal aguda são causadas devido a diminuição de prostaglandinas oriundas do bloqueio da COX causada pelos fármacos não esteroidais. Já a síndrome nefrótica com nefrite intersticial aguda é devido a diminuição do recrutamento e ativação de linfócitos que ocorre, também pela ação dos AINEs (MELGAÇO et al, 2010).

Dessa forma, o uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais pode levar à doença renal crônica (DRC) que está relacionada com a perda progressiva de função renal o que pode gerar, a longo prazo, incapacidade de os rins realizarem suas funções fisiológicas. O acometimento dos rins relaciona-se com limitações diárias, perda da qualidade de vida, além do aumento do risco de morbidade e mortalidade. É importante o diagnóstico precoce da DRC para evitar a progressão da doença. A investigação sobre possíveis problemas renais pode ser feita com exames clínicos laboratoriais onde será dosada a creatinina sanguínea. A creatinina é um produto da metabolização das fosfoqueratinas que estão presentes na musculatura esquelética e, em condições fisiológicas, deve ser excretada pela via renal. Quando há o acometimento do parênquima desse órgão, a excreção de creatinina diminui, logo, seus níveis no sangue aumentam e, isso, indica que a taxa de filtração glomerular (TFG) decresceu. A TFG é comumente usada para detecção, avaliação e prognóstico da DRC (MALTA et al, 2019).

O acometimento renal está mais relacionado com os AINEs não seletivos, ou seja, aqueles que inibem a COX-1 e COX-2. Isso se deve ao fato da COX-1 estar presente em vários tecidos do corpo, o que torna propício os efeitos indesejados em diversos órgão, inclusive os rins. Já a COX-2 possui uma função inflamatória mais bem definida e, por isso, fármacos que as inibissem seletivamente, trariam menos prejuízos para o organismo. Os antiinflamatórios não esteroidais seletivos foram chamados de coxibs e são,

atualmente, os mais indicados para tratamento de inflamação e dor (MENDES, 2018).

Como exemplo de coxibs podem ser citados o celecoxib e rofecoxib que são utilizados com a intenção de aliviar a inflamação e a dor através do bloqueio seletivo da COX-2, impedindo a geração de prostaglandinas que seriam as responsáveis pelo mecanismo inflamatório. Embora a COX-2 seja menos abundante que a COX-1 nos túbulos renais, a mesma se encontra expressa de forma constitutiva e pode ser aumentada em situações de inflamação. O bloqueio seletivo da COX-2 tem menos efeitos colaterais, em relação aos rins, do que quando comparado ao bloqueio de COX-1 e COX-2. No entanto, essa seletividade não isenta o indivíduo de desenvolver uma lesão renal, caso o fármaco seja usado de forma indiscriminada. (MICHELIN et al, 2006).

Metodologia

Esse artigo consiste em uma revisão de literatura baseada em artigos de 2006 a 2019, através de busca no Scielo e Scholar Google. Foram utilizadas publicações científicas encontradas a partir dos seguintes marcadores: AINEs, lesões renais, uso indiscriminado, efeitos.

Resultados e Discussão

Segundo MELGAÇO e colaboradores de 2010, estudos sugerem que o uso diário e indiscriminado de AINEs por 1 ano aumentam as chances de desenvolvimento de insuficiência renal crônica. Dentre os anti-inflamatórios não esteroidais mais utilizados, calcado na publicação de OLIVEIRA e colegas de 2019, estão o ácido acetilsalicílico e o diclofenaco. De acordo com LUCAS et al de 2018, os que mais sofrem com os efeitos renais ocasionado pelo bloqueio da COX são os idosos, pois os mesmos possuem uma função renal em declínio, recém-nascidos pela imaturidade do sistema, bem como pacientes com alguma doença cardiovascular, hepática, renal crônica ou com redução do volume arterial circulante, a exemplo de pacientes que usam AINEs combinados a diuréticos e inibidores do Sistema ReninaAngiotensinaAldosterona.

Malta, em seu estudo epidemiológico descritivo, vai de encontro ao que referiu LUCAS et al, 2018 a idade é um fator natural importante para desenvolvimento de lesão renal. Segundo essa pesquisa, a redução da taxa de filtração glomerular tem grande relação com o envelhecimento fisiológico, visto que há uma diminuição do fluxo sanguíneo local e aumento da permeabilidade dos glomérulos. Por isso, ainda que sejam administrados AINEs COX2 seletivos, os quais possuem um poder nefrotóxico menor que os não seletivos, esses pacientes podem sofrer complicações renais (MALTA et al, 2019).

Melgaço cita ainda, que os AINEs podem causar duas formas de insuficiência renal aguda: uma forma hemodinamicamente mediada e a nefrite intersticial aguda. A insuficiência renal hemodinamicamente mediada é comum em indivíduos com comorbidades renais pré existentes, pois são capazes de produzir prostaglandinas localmente que promovem vasodilatação a fim de compensar a má perfusão renal. Assim, a inibição dessas prostaglandinas pelos AINEs afeta esse mecanismo de compensação desequilibrando-o. Laboratorialmente, os distúrbios renais induzidos por AINEs apresentam-se, em até 7 dias de uso do AINE, com a alta de ureia, creatinina e potássio. Clinicamente, manifestam-se, principalmente, com oligúria. O aparecimento da síndrome nefrítica devido ao uso contínuo de AINEs, de forma geral, acontece de 4 a 5 meses após o início do uso desses fármacos e pode durar de 2 semanas até 18 meses. Em alguns casos, a doença renal pode ser revertida apenas com a interrupção da terapêutica enquanto que em outros indivíduos que apresentaram um quadro mais grave, faz-se necessário a diálise como forma de tratamento (MELGAÇO et al, 2020).

Dentre os marcadores laboratoriais para análise da função renal, Sodré afirma que a ureia é um fraco preditor para confirmação de lesão nos rins pois 40 a 70% da mesma retornam, por meio de uma difusão passiva, para o plasma. Logo, a estase urinária leva a um retorno de ureia maior e a uma subestimação da taxa de filtração glomerular calculada pelo clearance da ureia. No entanto, quando esse marcador é avaliado junto com a creatinina a utilidade clínica aumenta podendo indicar estados patológicos diferentes (SODRÉ et al, 2007).

Conclusão

Ainda que seja um objetivo comum de diversas pesquisas, os estudos afirmam que os AINEs não apresentam, geralmente, riscos significativos a indivíduos com função renal normal, jovens ou que não possuam outras comorbidades. Essa classe de medicamentos é a mais utilizada atualmente e possuem eficácia para o tratamento, principalmente, das inflamações. No entanto, seu uso tem como risco efeitos colaterais renais que podem levar ao óbito quando utilizados de forma crônica, indiscriminada ou administrados por idosos, pacientes com disfunção renal ou outras patologias devem ser levadas em considerações as possíveis repercussões. Os autores dos artigos utilizados mostram que, nesses casos, mesmo os antiinflamatórios seletivos (inibidores apenas da COX-2) serão potencialmente nefrotóxicos. Portanto, a prescrição dessa classe medicamentosa deve ser sempre ponderada em relação ao risco benefício para o paciente, devendo ser analisada, principalmente, o risco de o indivíduo desenvolver lesão renal.

Referências Bibliográficas

BRUNTON, L; LAZO, J; PARKER, K. Goodman e Gilman's. As Bases Farmacológicas da Terapêutica , 13ª ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2018. Acesso em: 13 março 2020.

COUTINHO, M. A. S; MUZITANO, M. F; COSTA, S. S. Flavonoides: Potenciais Agentes Terapêuticos para o Processo Inflamatório. Rev. Virtual Quim., 2009, 1 (3), 241-256. Disponível em: <<http://rvqsub.s bq.org.br/index.php/rvq/article/view/51/98>> Acesso em: 28 maio 2020.

LUCAS, G. N. C; LEITÃO, A. C. C; ALENCAR, R. L; XAVIER, R. M. F; DAHER, E. F; JUNIOR, G. B. S. Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por anti-inflamatórios não esteroidais. Artigo de Atualização. Agosto 2018. Disponível

em:<https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010128002019000100124&lng=en&enrm=iso&lng=pt> Acesso em: 13 março 2020.

MALTA, D. C; MACHADO, I. E; PEREIRA, C. A; FIGUEIREDO, A. W; AGUIAR, L. K; ALMEIDA, W. S; SOUZA, M. F. M; ROSENFELD, L. G; SZWARCWL D, C. L. Avaliação da função renal na população adulta brasileira, segundo critérios laboratoriais da Pesquisa Nacional de Saúde. Rev. bras. epidemiol. Vol.22 supl.2 Rio de Janeiro 2019 Epub Oct 07, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2019000300407> Acesso em: 6 jun 2020.

MELGAÇO, S. S. C; SARAIVA, M. I. R; LIMA, T. T. C; JUNIOR, G. B. S; DAHER, E. F. Nefrotoxicidade antiinflamatórios não esteroidais. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2010;43(4): 382-90. Disponível em: <<https://www.revistas.usp.br/rmp/article/viewFile/188/189>>. Acesso em: 13 março 2020.

MENDES, G. A e OLIVEIRA, R. R. Toxicidade induzida por fármacos: uma visão sistêmica do acometimento renal. Centro universitário de Brasília- UniCEUB; 2018. Disponível em:

<<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/13666/1/21606235.pdf>> Acesso em: 6 jun 2020.

MICHELIN, A. F; FERREIRA, A. A. P; BITAR, V. G; LOPES, L. C. Toxicidade renal de inibidores seletivos da ciclooxigenase-2: celecoxib e rofecoxib. *Rev. Ciênc. Méd., Campinas*, 15(4):321332, jul./ago., 2006.

Disponível

em:<<https://seer.sis.puccampinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/view/1103>>

Acesso em: 13 março 2020.

OLIVEIRA, M. M. C; SILVA, M. M; MOREIRA, T. L. M.; COUTO COELHO, Y. N; NUNES, C. P. O uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais e seus efeitos adversos. *Revista Caderno de Medicina Vol 2. No 2* (2019).

Disponível

em:<<http://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1374>>

Acesso em: 13 março 2020.

SANDOVAL, A. L; FERNANDES, D. R; SILVA, E. A; JUNIOR, A. T. T. O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). *Rev Cient Fac Educ e Meio Ambiente [Internet]*. 2017;8(2):165-176. Disponível

em: <<http://repositorio.faema.edu.br/bitstream/>

123456789/2164/1/ARTIGO%20PUBLICADO%20FAEMA.pdf> Acesso em: 20 maio 2020.

SODRÉ, F. L; COSTA, J. C. B; LIMA, J. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. *Bras Patol Med Lab* • v. 43 • n. 5 • p. 329-337 • outubro 2007. Disponível

em:<https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442007000500005> Acesso em:

13 março 2020. Bortolotto, L. Hipertensão arterial e insuficiência renal crônica. *Rev Bras Hipertens* vol.15(3):152-155, 2008. Disponível em: <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/15-3/09hipertensao.pdf>> Acesso em: 6 jun 2020.