

Folha Informativa Farmacoterapêutica

**CINFARMA – Centro de Informação Farmacêutica do Departamento de
Farmacovigilância, DNME/MINSA**

ANO 2 N.º 8

Outubro a Dezembro de 2015

MENSAGEM DE ABERTURA

Todo o nosso esforço tem um único objectivo: proporcionar-lhe, a si e à sua família, melhores dias. Com o seu apoio e amizade atingimos grandes metas, e outras nos esperam. Sentimo-nos realizados com a sua alegria, prosperidade e felicidade, bem como com a valorização da nossa profissão.

Nós acreditamos que é preciso acreditar.

Nós acreditamos que só acreditando é possível construir.

Nós acreditamos que só construindo conseguiremos vencer.

Nós acreditamos na nossa profissão. Em si.

Por isso, apresentamos-lhe mais um feito farmacêutico que gostaríamos que fizesse parte do seu quotidiano laboral, para a sua actualização profissional. Pedimos-lhe que contribua para a sua melhoria.

Esta Folha Farmacoterapêutica estará sempre presente nesta sua Revista da OFA.
Abrace esta causa.

O Director Nacional

Os anti-inflamatórios não esteróides: efeitos cardiovasculares, cérebrovasculares, renais e outros

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) encontram-se entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo. Essa classe heterogénea de fármacos inclui a aspirina e vários outros agentes inibidores da ciclo-oxigenase (COX), selectivos ou não. Os AINEs não selectivos são os mais antigos e designados como tradicionais ou convencionais. Os AINEs selectivos para a COX-2 são designados COXIBEs. Nos últimos anos, tem sido questionada a segurança do uso dos AINEs na prática clínica, particularmente dos inibidores selectivos da COX-2. As evidências sobre o aumento do risco cardiovascular com o uso de AINEs são ainda incompletas, pela ausência de ensaios randomizados e controlados com poder para avaliar desfechos cardiovasculares relevantes.

No entanto, os AINEs também podem induzir uma variedade de alterações prejudiciais à função renal, especialmente naqueles pacientes que já têm a perfusão sanguínea renal diminuída e nos que fazem uso prolongado dessas drogas, ^{4,5,6} tornando o rim o segundo órgão mais afectado pelos efeitos adversos desses fármacos.⁶

O comprometimento renal constitui um dos principais responsáveis pelo alto índice de morbimortalidade associada ao uso indiscriminado dos AINEs.

O grupo de risco para as alterações renais causadas por AINEs inclui os pacientes com queda da taxa de filtração glomerular, por hipovolémia, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose (principalmente quando há ascite) ou nefróticos com altos níveis de proteinúria.⁷ Situação análoga ocorre em pacientes com nefrite lúpica, assim como nos hipertensos, nos diabéticos e naqueles que fazem uso concomitante de AINEs e diuréticos ou que fazem uso abusivo de analgésicos^{4,6}

Nos últimos anos, tem sido questionada a segurança do uso dos AINEs na prática clínica, particularmente dos inibidores selectivos da COX-2 em presença de determinadas condições e doenças, o que levou à retirada de alguns desses fármacos do mercado. Os AINEs tradicionais podem apresentar padrão de selectividade COX-2 similar ao dos COXIBEs, como é o caso do diclofenaco comparado com o celecoxibe ou serem inibidores mais activos da COX-1, como naproxeno e ibuprofeno.

Farmacologia

As diferenças nos efeitos biológicos dos inibidores da COX resultam do grau de selectividade para as duas isoenzimas, das variações teciduais específicas em sua distribuição e das enzimas que convertem a PGH₂ em prostanoídes específicos.

Os AINEs não selectivos da COX inibem a produção de prostaglandinas na mucosa gastrointestinal, podendo causar gastroduadinite, úlcera gástrica e sangramento digestivo. Esses AINEs, como a aspirina, reduzem a produção plaquetária de TXA₂, devido ao bloqueio da COX-1, e previnem a trombose arterial. Recentemente, tem sido postulado que os inibidores selectivos da COX-2 aumentam o risco cardiovascular. Esses agentes não bloqueiam a formação de TXA₂, nem exercem acção antiplaquetária, devido à inibição mínima da COX-1, porém, reduzem a produção de prostaciclina¹⁹. O aumento do risco cardiovascular poderia resultar da não oposição às acções do TXA₂ e da propensão à trombose. Além disso, vários modelos experimentais têm mostrado o efeito cardioprotector da COX-2, que poderia ser bloqueado pelos inibidores dessa isoforma. A COX-2 expressa-se em níveis baixos pelas células endoteliais em condições estáticas. Porém, é induzida pelo estresse de cisalhamento¹⁸. Esses achados sugerem que a redução da produção de prostaciclina, secundária ao decréscimo da COX-2, pode aumentar o risco de aterogênese focal em locais de bifurcação vascular.

A partir da década de 1960, muitos AINEs não selectivos foram introduzidos na prática clínica. Esses AINEs, tradicionais ou convencionais, apresentam efeitos inibitórios variados em relação à COX-1 e COX-2, bem como aos efeitos colaterais no tubo digestivo. A aspirina é aproximadamente 166 vezes mais potente como inibidor da COX-1 em relação à COX-2²⁰. A aspirina acetila e inibe irreversivelmente a isoenzima COX-1, o que leva à inibição plaquetária completa, pelo tempo de vida das plaquetas²¹. Outros AINEs não selectivos, como naproxeno, ibuprofeno e piroxicam, causam inibição variável da COX-1 e COX-2 e provocam inibição plaquetária reversível.

Mecanismo de acção dos AINEs

O principal mecanismo de acção dos AINEs é a inibição das ciclooxigenases, impedindo, assim, a síntese de prostaglandinas. Inibindo as ciclooxigenases, os AINEs provocam uma série de efeitos colaterais, abaixo detalhados:

- ✓ Impedem o efeito vasodilatador das prostaglandinas, causando vasoconstrição renal e redução na taxa de filtração glomerular, podendo evoluir para necrose tubular aguda.
- ✓ Impedem o efeito inibitório das prostaglandinas sobre os linfócitos T, permitindo a activação dessas células, com consequente liberação de citocinas pró-inflamatórias;

- ✓ Deslocam o ácido araquidónico para a via das lipoxigenases, aumentando a síntese de leucotrienos pró- inflamatórios;
- ✓ A lipoxigenase induz um aumento da permeabilidade capilar, podendo contribuir para a proteinúria, por alterar a barreira de filtração glomerular.

Os anti-inflamatórios selectivos afectam menos os indivíduos com função renal normal e afectam de modo semelhante os pacientes com alterações renais prévias. Nestes, a gravidade do quadro é directamente proporcional ao tempo de terapia.

Estudos clínicos recentes mostram que o papel funcional da COX-2 nos rins está principalmente associado à manutenção da homeostase hidroelectrolítica, enquanto a COX-1 parece estar mais relacionada à manutenção da filtração glomerular normal.

Como tanto a COX-1 como a COX-2 estão presentes nos rins, todas as classes de AINEs podem causar, em maior ou menor grau, lesão nesse órgão. Até há pouco tempo, acreditava-se que a toxicidade renal estava associada apenas aos inibidores da COX-1 devido à maior quantidade dessa enzima nos rins. Entretanto, recentemente, foram descritos casos de toxicidade renal associada aos inibidores selectivos da COX-2, como o rofecoxibe e o celecoxib.

A expressão constitutiva da COX-2 em tecidos renais levanta a possibilidade de que os seus inibidores específicos, como rofecoxib e celecoxib, sejam capazes de causar os mesmos efeitos adversos renais que os AINEs não-selectivos.² Todavia, os efeitos hemodinâmicos renais, os quais podem ser mediados pela acção da COX-1, podem constituir uma excepção, pelo menos em adultos saudáveis em condições fisiológicas.

Os efeitos dos inibidores selectivos da COX-2 sobre a função renal ainda não foram completamente esclarecidos e os riscos de usá-los cronicamente ainda não estão bem estabelecidos. Um estudo realizado por Vogt et al., com pacientes que apresentavam proteinúria de aproximadamente 4,4g/24h devido a glomerulopatias, mostrou que o uso de rofecoxib 50mg levou a um aumento reversível da creatinina sérica, devido a uma redução da taxa de filtração glomerular.

Alguns não esteróides (AINEs) podem reduzir a fertilidade feminina

Segundo especialistas, alguns medicamentos podem reduzir a fertilidade feminina. Alguns investigadores descobriram que um grupo de medicamentos conhecidos como fármacos anti-inflamatórios, “inibem de forma significativa a ovulação”. Estes produtos estão entre as drogas mais usadas em todo o mundo, sendo tomadas por dezenas de milhões de pessoas todos os dias. Disponíveis sem receita médica, são amplamente utilizados para o tratamento de dores, inflamação e febre, todas as características comuns de condições que envolvem a dor articular e muscular. São exemplo os populares naproxenos, diclofenaco, ibuprofeno e ácido acetilsalicílico.

Os pesquisadores analisaram os efeitos de três AINEs: diclofenaco, naproxeno e etoricoxib e a sua relação com a fertilidade.

Apenas 6% a 27% das mulheres que tomavam os medicamentos, ovularam normalmente, dependendo do tipo de medicamento utilizado. Os médicos confirmaram que o risco de redução da fertilidade relacionado com as drogas devem ser comunicados às mulheres que tomam regularmente esta medicação.

Os pesquisadores sugerem que as drogas também podem ser pesquisadas como um contraceptivo potencial. “Depois de apenas dez dias de tratamento, vimos uma diminuição significativa da progesterona, uma hormona essencial para a ovulação, em todos os grupos de tratamento, bem como cistos funcionais em um terço das pacientes”, demonstrou o investigador do estudo, professor da Universidade de Bagdá, no Iraque, Sami Salman.

“Estes resultados mostram que, mesmo o uso a curto prazo destes populares medicamentos, poderiam ter um impacto significativo sobre a capacidade das mulheres de ter filhos. Esta

realidade precisa ser melhor comunicada aos pacientes com doenças reumáticas, que podem tomar esses medicamentos em uma base regular, com pouca consciência do impacto.

Efeitos dos AINEs na hipertensão arterial

Duas grandes meta-análises^{14,15}, englobando mais de 90 ensaios clínicos, demonstraram que os AINEs podem elevar a pressão arterial. Em ambas, a elevação ocorreu em maior magnitude nos pacientes hipertensos. Na análise de Pope e cols.¹⁴, indometacina e naproxeno elevaram a pressão arterial média em 3,59 mmHg e 3,74 mmHg, respectivamente. O piroxicam exerceu aumento negligível (0,49 mmHg) da pressão arterial média.

Na meta-análise de Jonhson e cols.¹⁵, os dados mostraram que os AINEs aumentaram a pressão arterial supina média em cerca de 5,0 mmHg. O piroxicam induziu o aumento mais elevado (6,2 mmHg). Aspirina, sulindac e flubiprofeno apresentaram a menor elevação da pressão arterial; indometacina e ibuprofeno exerceram efeitos intermediários. O conjunto de dados também mostrou que os AINEs interferem com os efeitos anti-hipertensivos das diversas classes desses agentes, especialmente daquelas cujo mecanismo de acção envolve também a síntese das prostaglandinas vasodilatadoras, como diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores. Bloqueadores dos canais de cálcio e antagonistas dos receptores de angiotensina II sofreram menor interferência dos AINEs em seus efeitos^{16,17}

O aumento da pressão arterial provocado pelos AINEs associou-se ao declínio significante das concentrações de prostaglandinas e renina.

Eventos cerebrovasculares dos AINEs

Recentemente, Haag e cols.¹³ avaliaram 7.636 indivíduos com idade média de 70,2 anos, dos quais 61,3% eram mulheres, sem manifestação de isquemia cerebral prévia (1991-1993), para incidência de acidente vascular cerebral (AVC) até Setembro de 2004. Em 70.063 pessoas/ano de seguimento (média = 9,2 anos), 807 indivíduos desenvolveram AVC (460 isquémicos, 74 hemorrágicos e 273 não especificados). O autor concluiu que, na população geral, o risco de AVC foi maior com o uso corrente de AINEs selectivos, porém não limitado a estes, pois ocorre também com os AINEs não selectivos.

Eventos cardiovasculares dos AINEs

Recentemente, Garcia Rodriguez e cols.¹ avaliaram a associação entre a frequência, dose e duração do uso de diferentes AINEs e o risco de enfarte do miocárdio na população geral. Verificaram também se o grau de inibição da COX-2 no sangue total poderia ser um preditor bioquímico “substituto” para o risco de enfarte do miocárdio associado aos AINEs. Foram identificados 8.852 casos de enfarte não fatal em pacientes com 50 a 80 anos, entre 2000 e 2005, e realizada a análise de casos-controlo. Correlacionou-se o risco de enfarte com o grau de inibição da COX-1 plaquetária e da COX-2 monocítica *in vitro* pela concentração terapêutica média de cada AINE.

O risco de enfarte do miocárdio aumentou com o uso habitual de AINEs

O grau de inibição da actividade da COX-1 e COX-2 no sangue total, *in vitro*, induzido pelos AINEs individualmente, mostrou que, com excepção do naproxeno e ibuprofeno, todos os outros inibiram a COX-2 mais intensamente que a COX-1, em concentrações terapêuticas.

A inibição da prostaciclina dependente da COX-2 pode representar o factor principal para o risco aumentado de enfarte do miocárdio entre os AINEs, com supressão não funcional da COX-1. Essa propriedade é compartilhada pela maioria dos AINEs tradicionais e COXIBEs, e a determinação da concentração da COX-2 no sangue total pode representar um desfecho substituto para predizer o risco cardiovascular desses fármacos.

A separação dos AINEs em inibidores selectivos ou não da COX-2 representa apenas parcialmente a predição do risco cardiovascular dos AINEs. Esses resultados são consistentes com os de estudos casos-controlo e ensaios clínicos randomizados^{8,9}, porém só parcialmente, com a visão actual de que a selectividade para a COX-2 é um atributo necessário para o risco cardiovascular. Em verdade, demonstrou-se que a acção prolongada e doses altas do composto activo associam-se ao risco aumentado para qualquer AINE. Esses achados sugerem que o grau de inibição da COX por níveis terapêuticos de AINEs deve ser considerado o maior determinante do risco cardiovascular^{5,11,12}.

A adição de um AINE ao esquema terapêutico de paciente em uso de diurético para controlo de doença cardiovascular, associada à retenção de sódio e água, aumenta a probabilidade de desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Num estudo que envolveu cerca de 10.000 indivíduos, com 55 anos ou mais, o uso concomitante de diuréticos e AINEs associou-se ao aumento de duas vezes na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca³. Pacientes com história prévia de insuficiência cardíaca congestiva apresentaram maior risco³.

Altas doses de Ibuprofeno associadas a risco cardíaco ¹⁰

Alerta sobre o anti-inflamatório é feito pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência Europeia do Medicamento (EMA).

O anti-inflamatório *ibuprofeno*, quando tomado de forma diária e em doses muito elevadas, aumenta o risco dos doentes sofrerem um AVC ou um enfarte agudo do miocárdio.

A informação diz respeito a tomas diárias do medicamento superiores a 2400 mg, esclarece um comunicado da EMA. As conclusões do PRAC vão ser remetidas para o Comité de Medicamentos de Uso Humano, também pertencente à mesma agência, e a quem cabe a palavra final sobre o tema. O medicamento está disponível em embalagens de 200, 400 ou 600 mg. O número de comprimidos que se tomam por dia varia de acordo com a doença, mas em todos os casos, a bula do fármaco nas suas várias apresentações, frisa sempre que “em qualquer caso, a dose diária não deverá exceder 2400 mg de *ibuprofeno*”

As conclusões da revisão de informação feita pelo PRAC “confirmam um pequeno aumento do risco de problemas cardiovasculares” nos doentes que “tomam doses altas de *ibuprofeno*”. “A revisão clarifica que o risco de elevadas doses de *ibuprofeno* é semelhante ao encontrado noutros anti-inflamatórios não esteróides”, explica a nota, onde se refere como exemplo o *diclofenaco*, conhecido pelo nome de marca Voltaren e que, no passado, levou a alertas semelhantes, e os chamados inibidores selectivos da COX-2.

Em todos os casos, o PRAC defende que os benefícios deste anti-inflamatório (campeão de vendas a nível mundial) ainda são superiores aos riscos, sendo apenas necessário actualizar os alertas relacionados com os perigos relacionados sobretudo para quem ultrapassa os limites de dosagem diária.

As conclusões tiveram como base a análise de vários trabalhos publicados nos últimos anos sobre os efeitos deste medicamento, num estudo que começou em Junho de 2014, a pedido do regulador do medicamento do Reino Unido. O organismo defende que deve haver um cuidado especial com os doentes que já apresentam doença cardíaca, como historial de problemas circulatórios, AVC ou ataque cardíaco, assim como todos os casos em que se prevê um uso prolongado do *ibuprofeno*. A EMA dá ainda exemplos de alguns factores de risco, como por exemplo, o tabaco, a hipertensão, a diabetes e o colesterol.

Alguns dados do PRAC apontam ainda para que o *ibuprofeno* possa interagir com medicamentos como a aspirina, que muitas vezes é tomada como forma de prevenir AVCs. No entanto, no uso esporádico, o organismo considera que não existem problemas sérios. As

recomendações aplicam-se também a um anti-inflamatório semelhante ao *ibuprofeno*, mas menos utilizado – o *dexibuprofeno*.

Tabela 1²

Resumo dos efeitos dos AINE's na função renal

Síndrome Renal	Mecanismos	Factores de risco	Prevenção/Tratamento
Retenção de sódio e edema	Prostaglandina	Terapia com AINE's (efeito adverso mais comum)	Interromper o uso do AINE
Hipercalemia	Prostaglandina, secreção de potássio para túbulo distal e aldosterona/reninaangiotensina	Doença renal, insuficiência cardíaca, diabetes, mieloma múltiplo, terapia com diurético poupador de potássio	Interromper o uso do AINE, evitar indometacina em pacientes de alto risco
Insuficiência Renal Aguda	Prostaglandina e queda do balanço hemodinámico	Doença hepática, doença renal, insuficiência cardíaca, desidratação, idosos	Interromper o uso do AINE, evitar o uso em pacientes de alto risco
Síndrome nefrótica com nefrite intersticial aguda	Recrutamento e activação dos linfócitos	Fenoprofeno	Interromper o uso do AINE, dialisar e fazer uso de esteróides (?) se necessário
Necrose Papilar	Toxicidade directa	Abuso de fenacetina, combinação de aspirina e acetaminofeno	Interromper o uso de AINE, evitar uso crónico de analgésico

Dosagens relacionadas ao uso de AINEs na interacção das prostaglandinas e a função renal²

Dada a variedade de tipos celulares nos rins e as suas diferentes funções, a tamanha complexidade da interacção entre as prostaglandinas e a função renal já é esperada. As prostaglandinas estão envolvidas na liberação de renina, na homeostase de sódio e água, no tónus vascular local, na circulação regional e no balanço de potássio. As prostaglandinas actuam em conjunto com uma variedade de outros mediadores, que mesmo na ausência das mesmas, podem preservar a homeostase. Assim, a inibição da função das prostaglandinas pelos AINEs é mais passível de causar complicações em pacientes de risco com queda da perfusão renal do que em pacientes normais. As desordens renais relacionadas ao uso de AINEs são, por ordem decrescente de frequência, distúrbios hidroelectrolíticos, insuficiência renal aguda, síndrome nefrótica (com nefrite intersticial), necrose papilar e outras.

AINEs e distúrbio hidroelectrolítico

A retenção hídrica induzida pelos AINEs é tipicamente benigna, sendo reversível com a descontinuação da medicação. A retenção de sódio ocorre em cerca de 25% dos pacientes que usam AINEs. A redução na excreção de sódio e, em consequência, de água, leva a uma expansão volémica e à hipertensão. Esse aumento da pressão arterial é mais importante em pacientes previamente hipertensos. Indivíduos tratados com diuréticos ou -bloqueadores são mais vulneráveis do que aqueles que fazem uso de bloqueadores de canal de cálcio, vasodilatadores directos ou clonidina. Outros distúrbios electrolíticos também são induzidos por AINEs, sendo o mais importante, a retenção de potássio, com consequente desenvolvimento de hipercalemia.

A retenção hidrossalina é a complicação mais frequente relacionada ao uso de AINEs e está presente em quase todos os indivíduos expostos a essas drogas mas o edema passível de ser detectado clinicamente ocorre em menos de 5% dos pacientes e é reversível com a interrupção do tratamento. Os AINEs podem diminuir em cerca de 20% a resposta aos diuréticos, principalmente os diuréticos de alça. Esse efeito pode estar ainda mais pronunciado naqueles

pacientes propensos a reter sódio, como por exemplo, os portadores de insuficiência cardíaca congestiva.

A incidência de edema é provavelmente maior em pacientes com uso crônico dessas drogas. O início da retenção hídrica ocorre por noma no início da terapia e pode chegar a números impressionantes, como no caso do aumento de 15kg, em uma paciente de 70 anos que fez uso de ibuprofeno por apenas 17 dias.

Os múltiplos mecanismos pelos quais os AINEs interferem na regulação do sódio e da água pelos rins podem explicar a incidência dessa complicação. Como mencionado previamente, essas drogas tem o potencial de interferir na diurese e na natriurese através das suas ações sobre o transporte de cloreto de sódio, de hormona antidiurética e da transmissão do fluxo sanguíneo mediado pelas prostaglandinas. A patogénese da síndrome nefrótica também está incluída nessas hipóteses. A hiponatremia associada à actividade física tem sido relatada com frequência sendo o uso de AINEs um factor de risco para esta complicação. Os AINEs têm o potencial de alterar os efeitos da arginina vasopressina através da inibição da síntese renal de prostaglandinas, além de reduzir a taxa de filtração glomerular, efeitos que reduzem a capacidade renal de diluição da urina, levando ao desenvolvimento de hiponatremia.

A hipercalemia é uma complicação menos frequente, provavelmente pela multiplicidade de factores capazes de manter o balanço de potássio, mesmo na ausência de prostaglandinas. A hipercalemia ocorre mais em pacientes de risco como os portadores de insuficiência cardíaca, diabetes, mieloma múltiplo ou em pacientes que receberam suplementação de potássio ou se encontram em uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA). A indometacina parece ser o AINE mais associado a esse tipo de complicação e causou hipercalemia em pacientes sem factores de risco aparentes².

AINES e insuficiência renal aguda (IRA)

Os AINEs, juntamente com os aminoglicosídeos e os contrastes radiológicos, são responsáveis por mais de 90% das insuficiências renais agudas causadas por drogas. Um estudo, realizado por Lafrance e Miller, mostrou que alguns AINEs, como naproxeno, piroxicam, ketorolac, etodolac, indometacina, sulindac, ibuprofeno e doses altas de aspirina, estão associados a alto risco de IRA, enquanto rofecoxib, celecoxib, meloxicam e diclofenaco não estão associados à IRA significativa. Os AINEs podem levar a duas diferentes formas de IRA: a hemodinamicamente-mediada e a nefrite intersticial aguda (que pode ou não estar acompanhada da síndrome nefrótica). As duas provavelmente estão associadas à redução na síntese de prostaglandinas pelos AINEs²

IRA Hemodinamicamente mediada

Do ponto de vista clínico, o efeito renal mais importante induzido por AINEs é a insuficiência renal aguda hemodinamicamente mediada, que ocorre em indivíduos de risco, ou seja, aqueles com uma redução da perfusão renal preexistente. Normalmente, os rins desses pacientes produzem prostaglandinas localmente, o que, através da vasodilatação e outros efeitos glomerulares, ajudam a manter a perfusão renal, que se encontra deficiente e a função normal em casos de diminuição da perfusão. Já em pacientes hígidos não ocorre essa libertação local para aumentar a perfusão.

Apesar de os AINEs não interferirem na taxa de filtração glomerular em pessoas com função renal normal, pode ocorrer uma descompensação aguda em pacientes de risco com várias doenças renais ou extra-renais que podem levar a um decréscimo da filtração glomerular. A disfunção renal nesse caso pode ser atribuída à interrupção do delicado balanço entre os mecanismos pressóricos mediados por hormonas e os efeitos vasodilatadores relacionados às

prostaglandinas. Em pacientes de risco, a contracção de volume estimula uma resposta pressórica pelos sistemas adrenérgicos e renina-angiotensina. Em contraposição a essa vasoconstricção, as prostaglandinas liberadas localmente promovem uma vasodilatação renal. O uso de AINEs aumenta o risco de azotemia e de danos isquémicos nos rins por retirar esse efeito protector das prostaglandinas, permitindo a vasoconstricção.

Assim, a inibição da síntese de prostaglandinas pelos AINEs pode ocasionar isquemia renal reversível, declínio da pressão hidrostática glomerular (a principal força envolvida no processo de filtração glomerular), necrose tubular aguda e IRA.

A necrose tubular aguda (NTA) pode ser definida como um dano às células tubulares, causando IRA, na ausência de uma patologia vascular ou glomerular significativa. A NTA tem sido relacionada com o uso de fenoprofeno, ibuprofeno e fenilbutazona.

Inicialmente, a síndrome renal induzida pelos AINEs apresenta-se com níveis sépticos elevados de ureia, creatinina e potássio e com uma produção de urina reduzida (oligúria). O aumento nos níveis sépticos de creatinina é visto nos primeiros três a sete dias de uso dos AINEs, tempo esse necessário para que a droga atinja seus níveis máximos e, portanto, uma máxima inibição da síntese de prostaglandinas.

Se o tratamento com AINEs for interrompido, os sintomas costumam ser reversíveis em até 24 horas. Caso a terapia seja mantida, o paciente pode evoluir para uma disfunção renal progressiva e desenvolver uma necrose tubular aguda necessitando de diálise.

Qualquer AINE pode ocasionar IRA. Sendo assim, não só os AINEs inibidores não-selectivos (como se pensava antigamente), mas também os inibidores selectivos da COX-2 podem ser nefrotóxicos.

Tem-se discutido recentemente a nefrotoxicidade do analgésico parenteral. Estudos sugerem que o ketorolac apresenta um maior potencial nefrotóxico que outros AINEs, uma vez que reduz a taxa de filtração glomerular de alguns pacientes, e aumenta o risco desses desenvolverem uma insuficiência renal aguda. Um estudo retrospectivo de 1997 realizado em 35 hospitais da Filadélfia, Estados Unidos, mostrou que pacientes que foram tratados com ketorolac por mais de cinco dias apresentaram uma taxa elevada de insuficiência renal aguda, quando comparados a pacientes que foram tratados apenas com analgésicos opióides (que não apresentam poder nefrotóxico).

Há evidências que sugerem que alguns AINEs não selectivos possuem um poder nefrotóxico menor que outros. A aspirina, por exemplo, inibe apenas parcialmente as ciclooxygenases renais, em contraste à sua acção irreversível nas plaquetas. Sendo assim, baixas doses de aspirina (até 40mg ao dia) parecem ser mais seguras em relação a outros AINEs não selectivos, no que diz respeito aos riscos de insuficiência renal aguda. Contudo, em pacientes idosos, mesmo a aspirina em baixas doses, ou a aspirina associada a outros AINEs, pode levar a um declínio na função renal.

O ibuprofeno, por sua vez, em baixas doses, parece ser pouco nefrotóxico para a maioria das pessoas. Entretanto, mesmo as doses baixas do ibuprofeno podem reduzir a função renal de pacientes que já possuem uma perfusão renal comprometida.

O mecanismo pelo qual o sulindac poupa a síntese de prostaglandinas renais ainda não é totalmente compreendido. Sendo assim, a segurança no uso do sulindac não é totalmente garantida, sendo necessária monitorização cuidadosa do paciente durante o tratamento.

A deterioração aguda da função renal ocorre em 0,5 a 1% dos pacientes em uso crónico de AINEs e até em 13% dos pacientes mais frágeis, como os idosos. Aproximadamente 1 em 200 pacientes com mais de 65 anos irá desenvolver insuficiência renal aguda dentro de 45 dias após o início da terapia com os AINEs.

Existe uma série de razões pelas quais os pacientes idosos são mais susceptíveis à nefrotoxicidade por AINEs. Eles geralmente têm baixos níveis de albumina, resultando no aumento dos níveis de droga livre.

Pacientes idosos também apresentam um nível de água corporal reduzido, o que proporciona maiores concentrações dos AINEs, além de possuírem o metabolismo hepático mais lento, o que pode levar a um aumento da concentração sanguínea dos fármacos. Assim, ter mais de 80 anos é considerado um factor de risco independente da própria fisiologia. Ocorre queda de 50% da função renal em cerca de 50% da população nessa faixa etária, primariamente como resultado da progressão da arteriolonefroesclerose. Pacientes renais crónicos têm um maior risco de desenvolver insuficiência renal aguda induzida por AINEs devido à deficiente produção renal de prostaglandinas. A excreção urinária de Prostaglandina E2 é quantitativamente maior em pacientes que desenvolveram insuficiência renal induzida por AINEs do que naqueles que não desenvolveram e o ibuprofeno provou ser mais nefrotóxico do que o piroxicam ou o sulindac.

A contracção polémica causada por terapia diurética ou por doenças intercorrentes que causem desidratação também representa um importante factor de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda induzida por AINEs².

Síndrome Nefrótica e Nefrite Intersticial Aguda

Os AINEs podem ainda causar outro tipo de disfunção renal que está associada a vários níveis de dano e é caracterizada por síndrome nefrótica com nefrite intersticial aguda. As características clínicas, a ausência de factores de risco e a fisiopatologia podem distingui-la de outras síndromes renais induzidas por AINEs e da clássica nefrite alérgica intersticial induzida por drogas.

O início da síndrome nefrótica causada por AINEs normalmente é tardio, cerca de quatro ou cinco meses após o início da terapia e tem a duração de duas semanas a 18 meses. Pode ser reversível após um mês a um ano da interrupção do tratamento. Durante a recuperação, alguns pacientes podem precisar de diálise. Essa síndrome tem sido mais comumente relatada após o uso de fenoprofen (aproximadamente dois terços dos casos) do que com outros AINEs.

O uso contínuo de AINE pode produzir proteinúria maciça e síndrome nefrótica, associada a lesões glomerulares idênticas àquelas encontradas na doença de lesão mínima em crianças. A inibição das ciclooxigenases pelos AINEs provoca um deslocamento do ácido araquidónico para a síntese de leucotrienos, que são responsáveis pela activação de células T.

Relatos de casos de doença de lesão mínima, associada à síndrome nefrótica, causada pelo uso de AINEs, são bastante raros. Um interessante caso foi publicado em 2008, na Croácia: uma paciente do sexo feminino, de 53 anos, desenvolveu doença de lesão mínima associada à síndrome nefrótica e necrose tubular aguda, devido ao uso crónico de diclofenaco para dores musculares e artropatias, não havendo outra causa aparente para o desenvolvimento do quadro, a não ser o uso do AINE.

O quadro de nefrite intersticial aguda associada à síndrome nefrótica ocorre mais frequentemente com o fenoprofeno²¹, mas provavelmente pode acontecer com qualquer outro AINEs. Há, inclusive, casos relatados de AINEs inibidores selectivos da COX-2 associados com esse padrão de NIA e síndrome nefrótica².

Nefropatia Membranosa

Apresenta-se clinicamente como síndrome nefrótica (em muitos casos também como proteinúria não nefrótica), podendo, em alguns casos, vir associada à microhematúria, hipertensão e insuficiência renal moderada. A maioria dos pacientes com síndrome nefrótica causada por AINEs, que vão à biópsia renal, entretanto, apresenta doença de lesão mínima.

Muitos dos pacientes que desenvolveram nefropatia membranosa fizeram uso de um AINE específico: o diclofenaco. Entretanto, qualquer AINE pode estar envolvido com esse tipo de glomerulopatia. Deve-se levar em consideração que a fisiopatologia da nefropatia membranosa causada por AINEs não é conhecida, e nenhum antígeno depositado foi eluído e mostrado ter relação com os AINEs, apenas sugere-se uma relação causa-efeito².

AINEs e necrose de papila renal

De acordo com informações dos respectivos produtores, a administração crónica de quase todos os AINEs causa necrose papilar em experimentos laboratoriais em animais, e alguns relatos clínicos de casos podem ser encontrados na literatura médica actual. A necrose papilar parece ser a única forma irreversível de toxicidade renal. Grande parte das anormalidades renais encontradas como resultado do uso de AINEs pode ser atribuídas ao efeito dessas drogas sobre as prostaglandinas.

Os AINEs parecem estar associados a casos de necrose da papila renal principalmente em pacientes com doença renal latente pré-existente. Há geralmente história de ingestão excessiva de AINEs durante um período de severa desidratação.

A ingestão excessiva de AINEs causa isquemia e posterior necrose das papilas renais.

Alguns AINEs podem ter efeito directo na papila renal, principalmente combinações de aspirina e acetaminofeno. Ambas as drogas ficam altamente concentradas na medula².

O que é clinicamente notável é que a exposição crónica (10 a 20 anos) do rim a altas doses de analgésicos combinados, assim como salicilatos e acetaminofeno, muitas vezes com adição de cafeína, podem produzir uma necrose papilar crónica progressiva. A pigmentação escura encontrada na necrose papilar associada ao uso de fenacetina está ausente nos pacientes em uso de aspirina ou outros AINEs. Essa pigmentação escura pode ser causada por um subproduto do metabolismo de fenacetina. O uso de fenacetina, inclusive, parece estar relacionado com um maior risco de morte por doenças e neoplasias renais ou urológicas, e o seu uso foi temporariamente banido, sendo hoje a sua venda particularmente restrita. Em 1948, foi descoberto que o paracetamol constitui o maior metabólito de fenacetina².

AINEs e Insuficiência Renal Crónica

Alguns estudos sugerem que o uso diário de AINEs por um período maior que um ano pode estar associado a um aumento no risco de insuficiência renal crónica (IRC).

O IRC ocorre mais frequentemente em pacientes que desenvolveram nefrite intersticial aguda. Parece que a função renal não consegue retornar ao normal após um episódio de NIA e a fibrose intersticial pode progredir para IRC se o uso do AINE não for interrompido.

Considerações finais

- A prescrição dessa classe farmacêutica deve ser criteriosa, especialmente para os pacientes considerados de alto risco para desenvolver lesão renal, como idosos, hipertensos, diabéticos. O risco de enfarte do miocárdio aumentou com o uso habitual de AINEs
- Uso prolongado de AINEs pode causar elevação da pressão arterial média, principalmente em hipertensos, e interferir com os efeitos anti-hipertensivos.
- A nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteróides é relatada em diversos estudos e está relacionada principalmente à sua acção inibitória na síntese de prostaglandinas.
- O comprometimento renal constitui um dos principais responsáveis pelo alto índice de morbimortalidade associada ao uso indiscriminado dos AINEs.

- A nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteróides é relatada em diversos estudos e está relacionada principalmente com a sua acção inibitória na síntese de prostaglandinas. Essa toxicidade ocorre tanto com os inibidores selectivos quanto com os não-selectivos das ciclooxigenases, ao contrário do que se pensava antigamente, podendo ocasionar desde distúrbios hidroelectrolíticos até insuficiência renal crónica.

FONTES BIBLIOGRÁFICAS

1. GARCIA, R., TACCONELI S, PRATIGNANI P. *Role of dose pontency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nosnteroidal anti-inflammatory drugs in the general population.* J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 1628-36
2. MELGAÇO SSC, SARAIVA MIR, LIMA TTC, SILVA JÚNIOR GB DA, DAHER E DE F. *Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais.* Medicina (Ribeirão Preto) 2010;43(4): 382-90 <http://www.fmrp.usp.br/revista>
3. HEERDINK ER, LEUFKENS HG, HERINGS RMC, OTTERVANGER JP, STRICKER BH, BAKKER A. *NSAIDs associated with incresead risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics.* Arch Intern Med. 1998; 158: 1108-12
4. MANASSE JR., H. R. (1989a) *Am. J. Hosp. Pharm.* 46: 929-44
4. Whelton A, Hamilton CW. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function.* J Clin Pharmacol 1991;31:588-98.
5. Piepho R,et al . *Drug-induced nephrotoxicity.* J Clin Pharmacol 1991; 31: 785-791.
6. Michelin AF,et al. *Renal Toxicity of the Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Celecoxib and Rofecoxib.* Rev Ciênc Méd (Campinas) 2006; 15: 321-32.
7. Weir MR. *Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs.* Clev Clin J Med 2002; 69: 53-8.
8. KEARNEY PM, BAIGENT C, GODWIN J, HALL H, EMBERSON JR, PATRONO C. *Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal antiinflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials.* BMJ. 2006; 332: 1302-8.
9. MCGETTINGAN P, HENRY D. *Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic reiew of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2.* JAMA. 2006; 296 (13): 1633-44.
10. <https://cifph.wordpress.com/2015/06/17/diclofenaco-e-naproxeno-estao-inibindo-a-ovulacao-em-apenas-10-dias/>
11. MINUZ P. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: is prostacyclin inhibition the key event?* J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 1637-9. 32.
12. WARNER TD, MITCHELL JA. *COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs.* Lancet. 2008; 371: 270-3
13. HAAG MENDEL DM, MICHIEL JB, HOFMAN A, KOUDSTAAL PJ, BRETELER MONIQUE MB, STRICKER BRUNO HC. *Cycloxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke.* Arch Inter Med. 2008; 168 (11): 1219-24.
14. . POPE JE, ANDERSON JJ, FELSON DT. *A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure.* Arch Intern Med. 1993; 153: 477-84
15. JONHSON AG, NGUYEN TV, DAY RO. *Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs on affect blood pressure? A meta-analysis.* Ann Intern Med. 1994; 121 (4): 289-300
16. 5. RUOFF GE. *The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hypertension: alternative analgesics for patients at risk.* Clin Ther. 1998; 20: 376-87.

17. WHELTON A. *Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications*. Am J Med. 1999; 106 (5B): 13S-24S.
18. FITZGERALD GA. *Coxibs and cardiovascular disease*. N Engl J Med. 2004; 351: 1709-11
19. FITZGERALD GA, AUSTIN YCS. *COX-2 inhibitors and cardiovascular system* Clin Exp Rheumatol. 2001;19 (Suppl 25): S31-6.
20. GUM PA, KOTTKE-MARCHANT K, POGGIO ED, GURM H, WELSH PA, BROOKS L, ET AL. *Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease*. Am J Cardiol 2001;88:230-5
21. FITZGERALD GA, PATRONO C. *The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2*. N Engl J Med. 2001; 345: 433-42.