

USO CONTÍNUO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIOS EM IDOSOS E A INSUFIÊNCIA RENAL AGUDA

Renata Cristina Taveira Azevedo¹, Raquel Maria Martins², Jânia Coely Andrade Souza³, Fátima Flaviana de Brito Peixoto⁴, Ramon Godinho Peixoto⁵, Thaís Siqueira Fernandes⁶, Gustavo Henrique de Melo da Silva⁷

¹ Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu/MG - FACIG, drrenataazevedo@gmail.com

² Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu/MG - FACIG, raquel_martins@hotmail.com

³ Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu/MG - FACIG, janua.andrade@hotmail.com

⁴ Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu/MG - FACIG, flavianabrito2018@gmail.com

⁵ Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu/MG - FACIG, ramongpeixoto@gmail.com

⁶ Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu/MG - FACIG, tatasiqueirafernandes@gmail.com

⁷ Especialista em Geriatria, Pós-Graduado em Cardiogeriatria, Pós-Graduado em Cuidados Paliativos, Pós-Graduado em Terapia Intensiva, Graduado em Medicina, Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu/MG – FACIG, gustavohenrique@sempre.facig.edu.br

³ Especialista em Geriatria, Pós-Graduado em Cardiogeriatria, Pós-Graduado em Cuidados Paliativos, Pós-Graduado em Terapia Intensiva, Graduado em Medicina, Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu/MG – FACIG, gustavohenrique@sempre.facig.edu.br

Resumo- Os anti-inflamatórios são mundialmente os medicamentos mais receitados, devido sua atividade de sanar problemas como dor e febre. Este estudo objetivou analisar os possíveis prejuízos causados pelo uso continuo de anti-inflamatórios não esteroídais (AINE's), que são os mais consumidos de forma geral, pela população idosa, que devido sua fisiologia necessitam de maior cuidado no uso de drogas. Trata-se de uma revisão narrativa de artigos publicados em revistas especializadas. A pesquisa mostra um real comprometimento da estrutura e função renal, causada pelo uso continuo e inadequado desses medicamentos. Os resultados demonstraram como e porque os AINE's desenvolvem quadros de insuficiência renal aguda, que se não tratados evolui para danos severos sobre os rins e demais órgãos.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios, insuficiência renal aguda, automedicação.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde

1 INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios são mundialmente os medicamentos mais receitados, devido sua atividade de sanar problemas como dor e febre. O uso desse tipo de medicamento se faz quando há um conjunto de sintomatologia como dor, rubor, calor, edema e perda de função, decorrente de inflamação de membranas serosas (BATLOUNI, 2010).

Atualmente, dentre os anti-inflamatórios mais utilizados pela sociedade em geral tem-se a Nimisulida, o Ibuprofeno e Diclofenaco, salientando que estes são os princípios ativos. Justamente pelos benefícios iniciais deles é que a população mesmo sem prescrição médica faz o uso dos mesmos, e majoritariamente com curtos intervalos de tempo (ARRAIS; BARRETO; COELHO, 2007).

Os malefícios iniciam-se a partir dessa conduta errada de automedicação ou mesmo, de uma dependência vital de medicamentos como esses. Faz-se necessário, uma ressalva quanto à

dependência medicamentosa, que é oriunda da medicina paliativa, uma vez que os tratamentos são muito caros ou a cura não existe. A fim de buscar minimizar a dor, essa área médica baseia-se na prescrição de uso cotidiano de tais fármacos (ENCISO; ARROYO, 2011).

Nos últimos anos o Ministério da Saúde tem ampliado a fiscalização sobre medicamentos, como os antibióticos. No entanto, surge a dúvida se realmente entre os fármacos comercializados no território brasileiro somente os antibióticos deveriam ter sua comercialização regulamentada. Neste sentido, este artigo tem como objetivo analisar literatura científica a respeito da relação entre o uso do medicamento mais vendido sem receita, os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), com a insuficiência renal aguda na população idosa. Que devido a suas condições morfofisiológicas fazem uso constante para tratamento de processos inflamatórios geralmente de origem articular.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura do tipo narrativa. O método consiste no exame da bibliografia, para o levantamento e análise do que já foi produzido sobre o assunto que é tema da pesquisa (RUIZ, 1992). Descritores para a pesquisa foram definidos previamente por meio de busca no DECS - Descritores em Ciências da Saúde. A pesquisa bibliográfica utilizou os bancos de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (*MEDLINE*), *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e *PubMed*. E ainda livro e *Guideline* de referência para a temática proposta. Foram considerados artigos publicados entre 2002 e 2015.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 12 artigos, 01 livro e 01 *Guideline* a partir da pesquisa realizada. A partir da análise do material encontrado elaborou-se 03 categorias para a discussão da temática proposta.

CATEGORIA 01: Reações fisiológicas advindas do uso de anti-inflamatórios não esteroidais.

De acordo com Aires (2012), quando ocorre uma reação inflamatória o corpo libera enzimas ciclo oxigenase (COX) que irão permitir a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas. No corpo esse produto de reação atuará aumentando a permeabilidade dos capilares e na liberação de macrófagos para fagocitar o agente estranho. Portanto, os efeitos como dor surgem quando o mecanismo de defesa começa a agir. Afim de evitar os efeitos dessa defesa, que causam incomodo ao homem, iniciou-se a comercialização de anti-inflamatórios, que como o próprio nome já diz, tende a inibir a ação inflamatória.

Cada tipo anti-inflamatório age de forma distinta, isso porque estes possuem uma gama de efeitos. Existem certas classificações para os analgésicos em geral, sendo elas: atípicos e os típicos, e a classificação de seletivos e não seletivos. Primeiro, quanto aos atípicos, caracteriza-se por não ter muito efeito na redução da inflamação, pois os peróxidos bloqueiam sua atuação. Já os típicos não sofrem grandes interferências, tendo maior grau de efetividade na redução da ação inflamatória. Quanto os não seletivos, são assim denominados por inativar todos os tipos de COX. E os seletivos são capazes de inativar apenas um tipo de COX, sendo na grande maioria do remédios a COX₂ (CARVALHO, 2010).

O controle da perfusão renal está intimamente ligado a homeostasia orgânica no equilíbrio dos fluidos corporais. A manutenção do volume relativamente constante e da composição estável dos líquidos corporais é essencial para o equilíbrio orgânico. Onde alguns dos problemas mais rotineiros na medicina clínica ocorrem em função de anormalidades no sistema de controle que mantém a homeostase dos líquidos corporais (GUYTON & HALL, 2011).

As prostaglandinas - prostaciclina, PGE2 e PGD2 -, convertidas por ação da COX-1 em diferentes áreas dos rins, aumentam a vascularização renal ampliando a luz do vaso, por consequência aumentam a perfusão do órgão. Isso amplia a distribuição do sangue do córtex renal para os nefros na região intramedular. A ação dos anti-inflamatórios inibem esses mecanismos reduzindo a perfusão renal total por meio de efeitos vasoconstritor, o que pode resultar em uma insuficiência renal pré-renal, quadro clínico com isquemia medular e, em certas condições, insuficiência renal aguda (BATLOUNI, 2010).

Nessas situações, as prostaglandinas promovem dilatação compensatória da vasculatura renal para assegurar um fluxo sanguíneo normal e prevenir a deterioração funcional aguda do rim. Além disso, essas prostaglandinas reduzem a liberação de noradrenalina, o que também favorece a vasodilatação. É devido, em grande parte, à atenuação desses mecanismos contrarregulatórios mediados pelas prostaglandinas que os AINEs comprometem a função renal, especialmente em pacientes de alto risco, que já apresentam redução da perfusão renal (SAKATA; NUNES, 2014).

Quando por muitas vezes a produção de prostaglandinas é inibida, a permeabilidade nos capilares diminui cada vez mais. O corpo tenta usar mecanismo para que todo o sistema corporal não sinta os efeitos do comprometimento da permeabilidade, todavia, com o passar o tempo essa capacidade de tentar suprir os problemas desencadeados por esse déficit torna-se ineficiente (BRAS, 2014).

Com isso, a falência dos órgãos inicia-se. Dentre eles, tem-se os rins, que para iniciar sua função dependem da entrada de sangue através dos capilares, que como visto tiveram sua permeabilidade reduzida em decorrência baixa quantidade ou mesmo, ausência das prostaglandinas (BRICKS; SILVA, 2005).

Conforme Mazer e Perrone (2008), outra reação potencialmente adversa induzida pelos AINEs é a hipercalemia. Os AINEs atenuam a liberação de renina mediada pelas prostaglandinas, reduzem a formação de aldosterona e, em consequência, diminuem a excreção de potássio. Além disso, em presença de fluxo glomerular diminuído, a oposição aos efeitos natriuréticos e diuréticos das prostaglandinas pelos AINEs pode aumentar a reabsorção de sódio e água no túbulo renal, com diminuição da troca Na^+ / K^+ no néfron distal.

Os pacientes mais suscetíveis a desenvolver hipercalemia são os que usam simultaneamente suplemento de potássio, diuréticos poupadões de potássio e/ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), além daqueles que têm disfunção renal basal, insuficiência cardíaca ou diabetes melitus (CHUN *et al.* 2009).

De acordo com Batlouni (2010), as complicações renais provocadas pelos AINEs são reversíveis com a suspensão do uso desses fármacos. No entanto, em presença de condições adversas associadas como idade avançada, diabetes mellitus descompensada, cardiopatias e hipertensão podem provocar disfunção renal aguda, síndrome nefrótica, nefrite intersticial ou necrose papilar renal.

CATEGORIA 02: A insuficiência renal aguda

Lesão Renal Aguda (LRA) abrange um grande número de complicações que afetam o rim em sua estrutura e função. A Insuficiência Renal Aguda (IRA) é definida por uma queda abrupta na função renal que inclui a Falência Renal Aguda (FRA), mas não está limitado a ela podendo desencadear falência de outros órgãos. Isto é, uma ampla síndrome clínica, abrangendo diversas etiologias, incluindo doenças renais específicas, condições não específicas (por exemplo, isquemia, lesão tóxica) e também como patologia extra-renal. Mais do que uma destas condições podem coexistir no mesmo paciente e, mais importante, as evidências epidemiológicas sustentam a noção de que, mesmo leve e reversível a IRA tem consequências clínicas importantes, incluindo risco aumentado de morte (KELLUM *et al.*, 2012).

De acordo com Wong *et al.* (2013), as alterações morfológicas dos rins provocadas pela perda da capacidade renal são identificadas por marcadores. Todos os exames diagnósticos de Lesão Renal Aguda incorporam algumas alterações de creatinina sérica na produção de urina.

A principal causa da LRA é a insuficiência renal pré-renal, especificamente, a causa é uma redução na perfusão dos rins que podem ser relacionados com uma redução do volume circulatório. Isto pode ocorrer, por exemplo, em pacientes que perderam fluidos corporais, ou pode estar relacionada com uma capacidade expandida da circulação, como no caso de vasodilatação arterial sistêmica exagerada na sequência de uma infecção bacteriana (WONG *et al.*, 2013).

Alguns efeitos colaterais são relacionados com a disfunção renal podendo ocorrer, por exemplo, agravamento de hipertensão com a utilização de fármacos anti-inflamatórios não-esteróides, maior tendência para hemorragias ou hematomas com aspirina, e hiponatremia (nível de sódio ligeiramente abaixo do normal) com inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina II (NAIDOO; MEYERS, 2015).

Todos os AINEs podem alterar a função renal através da inibição da COX-1 (que regula a hemodinâmica renal e da filtração glomerular) e / ou COX-2 (que controla o sal e excreção de água). Pouco frequentes as síndromes renais causadas por AINEs não selectivos incluem retenção de sódio, edema periférico, aumento de peso, insuficiência cardíaca congestiva (raro), hipercalemia, e fatores de risco (WEIR, 2002).

As respostas à diminuição do fluxo sanguíneo renal e às alterações hemodinâmicas renais incluem a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que resulta em vasoconstricção e retenção de sódio e água, e na estimulação do sistema nervoso simpático, que aumenta adicionalmente o tônus vascular. Retenção de sódio, água e formação de edema são efeitos colaterais dos AINEs, mas são habitualmente leves e subclínicos (CHUN *et al.*, 2009).

A ação em conjunto das prostaglandinas PGE2 e PGF2 α intermedian efeitos diuréticos e natriuréticos, enquanto PGE2 e PGI2 auxiliam a ação da vasopressina. Ambas, produzidas nos

glomérulos, contribuem para manter a taxa de filtração glomerular. Essas prostaglandinas constituem um mecanismo autorregulador em presença da diminuição da perfusão renal, como na insuficiência cardíaca e em condições de hipovolemia (BATLOUNI, 2010).

Os AINEs podem diminuir a resposta a diuréticos e agravar insuficiência renal associada ao uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina II, no entanto, um estudo de analgésicos de venda livre em pacientes idosos com hipertensão tratados com diurético e ligeira insuficiência renal não foi encontrado nenhum impacto significativo de ibuprofeno na depuração da creatinina, nem sobre o nitrogênio do sangue uréia, creatinina sérica, sódio, potássio (KELLUM *et al.* 2012).

CATEGORIA 03: Condutaposológica dos medicamentos usados pelos Idosos

Para Manso e Biffi (2015), a terapia farmacológica é um processo muito significativo de intervenção na melhoria do estado de saúde do idoso, porém a medicação tem que ser usada da forma correta. O uso racional de medicamentos caracteriza-se pela adequação dos fármacos de acordo com a necessidade de cada paciente, em doses ajustadas, tempo de tratamento e custo-adequado. O Brasil é um país que apresenta alto índice sobre o uso irracional de medicamentos, automedicação e interações medicamentosa.

Nos idosos, nota-se várias alterações fisiológicas que acabam reduzindo a homeostasia corporal. Destacam-se disfunção hepática, aumento de tecido adiposo, perda de massa muscular, e diminuição da função renal, causando aumento plasmático dos medicamentos, consequentemente, aumento da resposta farmacológica e também da toxicidade (MARQUITO, 2014).

A prescrição inadequada de medicamentos é diagnosticada a partir do ponto em que os efeitos adversos do medicamento ultrapassam seus benefícios terapêuticos quando não existem evidências científicas para o uso de determinado medicamento, medicamentos mais seguros e ainda quando o medicamento pode agravar a saúde do idoso. Este caso de agravamento está mais apto para ocorrer quando a prescrição não é feita por um geriatra (MARQUITO, 2014).

Outro dado é que, a doença renal crônica, comum em idosos, pode ser acometida pelo uso inadequado e continuo de AINEs após vários quadros de insuficiência renal aguda, o que agrava ou acelera a perda de função definitiva dos rins. Convém relatar, que esta doença é silenciosa e progressiva, podendo levar a falência renal. Dessa maneira se faz necessária a verificação da atividade renal periodicamente por meio do exame que é relativamente simples e que procura medir a quantidade de creatinina plasmática no sangue (DUTRA, 2014).

CONCLUSÃO

No decorrer da análise da literatura científica notou-se que o bloqueio contínuo da reação de formação de prostaglandinas, apesar do benefício de sanar, principalmente, dois dos sintomas de uma inflamação que são dor e febre, prejuízos irreversíveis são desencadeados. Um destaque maior foi dado à insuficiência renal em que observou-se a redução da permeabilidade nos capilares glomerulares desencadeando inicialmente uma falência renal aguda que no decorrer do tempo torna-se crônica, tendo em vista o fator idade como agravante devido à perda fisiológica da função renal.

Ainda, foi notório o destaque aos idosos, por dois motivos, primeiramente pela própria fisiologia humana em que com o envelhecimento a função renal tende a disfunção, bem como, são os mais acometidos por enfermidades como artrite, artrose e outras que atingem a membrana sinovial, pleura, peritônio e/ ou pericárdio. Outro motivo observado no decorrer do estudo é que os idosos são mais dependentes da medicina paliativa, devido ao fato da alta prevalência de doenças crônicas nesta faixa etária, ou seja, doenças sem cura. Assim, os idosos no intuito de minimizar as dores e efeitos causados por estas doenças consumem incessantemente analgésicos, como os AINE's.

REFERÊNCIAS

ARRAIS, P. S. D.; BARRETO, M. L.; COELHO, H. L. Aspectos dos processos de prescrição e dispensação de medicamentos na percepção do paciente: estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 4, 2007

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro vasculares e renais. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo , v. 94, n. 4, p. 556-563, abr. 2010

BRICKS, L. F.; SILVA, C. A. A. Recomendações para o uso de anti-inflamatórios não hormonais em pediatria. *Pediatria*, São Paulo, v.27, n.2, p.114-25, 2005

CARVALHO, W. A. Antiinflamatórios Não Esteroides, Analgésicos, Antipiréticos e Drogas Utilizadas na Tratamento da Gota. In: SILVA, Penildo. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 45, p. 439-466, 2010

CHUN L.J. et al. *Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure*. *J Clin Gastroenterol*. V. 43, n. 4, pag. 342-9, 2009

DUTRA, M. C. et al. Avaliação da função renal em idosos: um estudo de base populacional. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo , v. 36, n. 3, p. 297-303, Sept. 2014 .

ENCISO, E.; ARROYO, J.. *Efecto antiinflamatorio y antioxidante de los flavonoides de las hojas de Jungia rugosa Less (matico de puna) en un modelo experimental en ratas*. *An. Fac. med.*, Lima, v. 72, n. 4, 2011.

GUYTON, A.C., HALL, J.E *Tratado de Fisiologia Médica* 12. Ed. Rj . Guanabara Koogan, 2011

KELLUM J. A. et al. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012. International Supplements*, v. 2. 1-138, 2012

MANSO, M. G.; BIFFI, E. C. A. Prescrição inadequada de medicamentos a idosos portadores de doenças crônicas em um plano de saúde no município de São Paulo, Brasil. *Rev. bras. geriatr. gerontol.*, Rio de Janeiro , v. 18, n. 1, p. 151-164, 2015

MARQUITO, A. B. et al. Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica. *J. Bras. Nefrol.*, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 26-34, 2014

MAZER M.; PERRONE, J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations and management. *J MedToxicol*.4(1):2-6, 2008

NAIDOO, S.; MEYERS, A. M. **Drugs and the kidney**. *S Afr. Med. J. vol 7; 105 (4),2005*

RUIZ J.A. **Metodologia científica: guia para eficiência nos estudos**. São Paulo (SP): Atlas; 1992.

SAKATA, R. K.; NUNES, M. H. G. Uso de analgésicos em pacientes com insuficiência renal. *Rev. dor*, São Paulo , v. 15, n. 3, p. 224-229, Sept. 2014.

WEIR M.R. **Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs**. *Cleve Clin J Med;69 Suppl 1,2002*

WONG F.; et al. **New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection**. *Gastroenterology.v. 145, n. 6, pag. 1280-8, 2013.*