

Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs nephrotoxicity

Sarah Suyanne Carvalho Melgaço¹, Maria Isabel Ramos Saraiva¹, Taís Teixeira Correia Lima¹, Geraldo Bezerra da Silva Júnior², Elizabeth de Francesco Daher³

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem atualmente a classe de medicamentos mais comumente prescrita no mundo todo. A frequência do seu uso tem crescido bastante nos últimos anos. A relação entre o uso de AINEs e a insuficiência renal já está bastante estabelecida e resulta de alterações na vasodilatação renal compensatória, além da liberação de citocinas pró-inflamatórias que causam lesão glomerular. O comprometimento renal constitui um dos principais responsáveis pelo alto índice de morbimortalidade associada ao uso indiscriminado dos AINEs. No presente artigo realizamos uma revisão da literatura existente acerca da nefrotoxicidade causada pelo uso dos AINEs, analisando a fisiopatologia e as principais manifestações clínicas das diversas formas de acometimento renal.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios não esteroidais. Toxicidade de drogas. Rim/efeitos de drogas. Insuficiência renal.

Introdução

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) constituem atualmente a classe de medicamentos mais comumente prescrita no mundo todo, devido aos seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios.^{1,2,3} A frequência do uso de AINEs, incluindo os inibidores não-seletivos e os inibidores seletivos da COX-2, tem crescido bastante nos últimos anos. Dentre as principais causas para esse crescimento, destacam-se a grande facilidade de acesso ao fármaco e uma população mais idosa com concomitantes doenças reumatológicas.⁴

No entanto, os AINEs também podem induzir uma variedade de alterações deletérias na função re-

nal, especialmente naqueles pacientes que já têm a perfusão sanguínea renal diminuída e nos que fazem uso prolongado dessas drogas,^{2,5,6} tornando o rim o segundo órgão mais afetado pelos efeitos adversos desses fármacos.⁶

O grupo de risco para as alterações renais causadas por AINEs inclui os pacientes com queda da taxa de filtração glomerular, por hipovolemia, 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.^{2,6}

1. Acadêmica de Medicina, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil

2. Professor Substituto da Disciplina de Nefrologia, Aluno do curso de Mestrado em Ciências Médicas, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil.

3. Professora Adjunta da Disciplina de Nefrologia, Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil.

Correspondência:
Elizabeth De Francesco Daher
Rua Vicente Linhares, 1198
60270-135 - Fortaleza, CE, Brazil
Phone/Fax: (+55 85) 3224-9725 (+55 85) 3261-3777
E-mail: ef.daher@uol.com.br, geraldobezerrajr@yahoo.com.br

Artigo recebido em 05/05/2010
Aprovado para publicação em 30/06/2010

No período de 1994 a 1997, aproximadamente 10% das intoxicações medicamentosas registradas em seis diferentes centros de intoxicação do Brasil foram causadas por AINEs.⁸ Nos Estados Unidos, mais de 5 milhões de pessoas fazem uso diário de algum anti-inflamatório não esteroidal.⁹ Se os pacientes que usam AINEs por problemas agudos também forem considerados, o número de expostos torna-se ainda maior. Sabendo-se que aproximadamente 1 a 2% dos pacientes que fazem uso dessa droga desenvolvem toxicidade grave, eles podem ser responsabilizados por um número de internações nos EUA que varia de 100.000 a 400.000 por ano.¹⁰ No Reino Unido, em 1999, 18,5 milhões de indivíduos receberam AINEs, tendo ocorrido 10.000 hospitalizações e 2.000 mortes em consequência do uso desses fármacos.⁸ Em um estudo realizado por Kleinknecht et al.¹¹, IRA por anti-inflamatórios foi observada em 147 de 398 pacientes (36,9%), sendo os achados histopatológicos nos casos biopsiados necrose tubular aguda e nefrite intersticial aguda.

A toxicidade renal pelo uso de AINEs tem sido muito estudada nos últimos anos. O espectro de nefrotoxicidade inclui 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 (Tabela 1).¹

Devido à alta prevalência do uso de AINEs em todo o mundo e ao alto índice de morbimortalidade causada pelo uso desses fármacos, no presente artigo realizamos uma revisão da literatura existente acerca da nefrotoxicidade causada pelo uso dos AINEs, analisando a fisiopatologia e as principais manifestações clínicas das diversas formas de acometimento renal.

Fisiopatologia

Os rins recebem aproximadamente 25% de todo o débito cardíaco e constituem o órgão primordial na função de excreção.¹² Sendo assim, qualquer droga que cair na circulação sanguínea e tiver excreção renal passará pelos rins. Pode-se inferir, portanto, que altas concentrações de uma determinada droga na luz dos túbulos renais podem perfeitamente desencadear respostas inflamatórias e comprometer a função de filtração glomerular.

As prostaglandinas são substâncias que mantêm o fluxo sanguíneo renal (FSR) e a taxa de filtração glomerular (TFG), especialmente nos casos em que há redução do volume sanguíneo efetivo. As prostaglandinas sintetizadas no próprio rim (PGI₂, PGE₂ e PGD₂) causam vasodilatação, diminuição da resistência vascular e melhora da perfusão renal, com redistribuição do fluxo sanguíneo do córtex para a região justamedular.¹³ A PGD₂ causa vasodilatação por

Tabela 1
Resumo dos efeitos dos AINE's na função renal

Síndrome Renal	Mecanismos	Fatores 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/renina-angiotensina	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 hemodinâmico	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 ativação dos linfócitos	Fenoprofeno	Interromper o uso do AINE, dialisar e fazer uso de esteróides (?) se necessário
Necrose Papilar	Toxicidade direta	Abuso de fenacetina, combinação de aspirina e acetaminofeno	Interromper o uso de AINE, evitar uso crônico de analgésico

deprimir a liberação de norepinefrina. A PGE_2 , além de apresentar o mesmo mecanismo de ação da PGD_2 , antagoniza a ação vasoconstrictora da angiotensina II nas arteríolas aferentes.¹

A taxa normal da síntese de prostaglandina pelos rins, em pacientes saudáveis, é relativamente baixa, e não representa o principal meio de regulação renal hemodinâmica. Contudo, a síntese de PGI_2 e PGE_2 está elevada na doença glomerular, na insuficiência renal, na hipercalemia, nas situações de depleção do volume plasmático efetivo (quando há aumento nas concentrações de angiotensina II e norepinefrina), na insuficiência cardíaca, na cirrose e no choque hipovolêmico.¹⁴

Em situações extremas de hipovolemia, o sistema renina-angiotensina-aldosterona é estimulado, levando a uma vasoconstrição renal e a um aumento na reabsorção de sódio e água. Há um aumento no tônus vascular, resultante de um estímulo do sistema simpático. Nessa condição, as prostaglandinas proporcionam uma vasodilatação compensatória da arteríola aferente e, a angiotensina II, uma vasoconstrição compensatória da arteríola eferente, garantindo uma perfusão glomerular adequada e evitando o prejuízo da filtração glomerular e da função renal.¹

As prostaglandinas são produzidas a partir de fosfolipídios da membrana celular por uma cascata enzimática. O processo tem início com a conversão de fosfolipídios em ácido araquidônico pela enzima fosfolipase A_2 . O ácido araquidônico, por sua vez, é convertido em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, a partir das enzimas ciclooxigenases (COX). São descritos dois tipos de ciclooxigenases: a COX-1 (ou constitutiva) e a COX-2 (ou induzida). 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. Essa última tem sua expressão inibida pelo uso de glicocorticóides (motivo pelo qual os corticóides têm potencial anti-inflamatório).¹⁰

Mecanismo de ação dos AINEs

O principal mecanismo de ação dos AINEs é a inibição das ciclooxigenases, impedindo, assim, a síntese de prostaglandinas.¹ 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 ativação dessas células, com consequente liberação de citocinas pró-inflamatórias;
- Deslocam o ácido araquidônico 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.¹⁵

Os anti-inflamatórios seletivos afetam menos os indivíduos com função renal normal, e afetam de modo semelhante os pacientes com alterações renais prévias e, nestes, a gravidade do quadro é diretamente proporcional ao tempo de terapia.⁶

Estudos clínicos recentes mostram que o papel funcional da COX-2 nos rins está principalmente associado à manutenção da homeostase hidroeletrólítica, enquanto a COX-1 parece estar mais relacionada à manutenção da filtração glomerular normal.⁶

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 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 seletivos da COX-2, como o rofecoxibe e o celecoxibe.⁸

A expressão constitutiva da COX-2 em tecidos renais levanta a possibilidade de que seus inibidores específicos, como rofecoxibe e celecoxibe, sejam capazes de causar os mesmos efeitos adversos renais que os AINEs não-seletivos.² Todavia, os efeitos hemodinâmicos renais, os quais podem ser mediados pela ação da COX-1, podem constituir uma exceção, pelo menos em adultos saudáveis em condições fisiológicas.⁶

Os efeitos dos inibidores seletivos da COX-2 sobre a função renal ainda não foram completamente esclarecidos, e os riscos de usá-los cronicamente ainda não estão bem estabelecidos.¹⁶ Um estudo realizado por Vogt et al.¹⁷, com pacientes que apresentavam

proteinúria de aproximadamente 4,4g/24h devido à 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. O declínio da função renal teve como efeito imediato uma redução da pressão glomerular e, conseqüentemente, da proteinúria. Entretanto, o efeito anti-proteínúrico não foi acompanhado pelo efeito anti-hipertensivo; pelo contrário, houve um aumento na retenção de sódio e água nesses pacientes, levando ao aumento na pressão arterial sistêmica e ao surgimento de edema.¹⁷

Desordens relacionadas ao uso de AINEs

Dada a variedade de tipos celulares nos rins e suas diferentes funções, a tamanha complexidade da interação 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 tônus vascular local, na circulação regional e no balanço de potássio.^{2,3} As prostaglandinas atuam 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.⁵

As desordens renais relacionadas ao uso de AINEs são, por ordem decrescente de frequência, distúrbios hidroeletrólíticos, insuficiência renal aguda, síndrome nefrótica (com nefrite intersticial), necrose papilar e outras.²

AINEs e distúrbio hidroeletrólítico

A retenção hídrica induzida pelos AINEs é tipicamente benigna, sendo reversível com a descontinuação da medicação². A retenção de sódio ocorre em cerca de 25% dos pacientes que usam AINEs. A redução na excreção de sódio e, em conseqüência, de água, leva a uma expansão volêmica e à hipertensão. Esse aumento da pressão arterial é mais importante em pacientes previamente hipertensos.⁶ Indivíduos tratados com diuréticos ou β -bloqueadores são mais vulneráveis do que aqueles que fazem uso de bloqueadores de canal de cálcio, vasodilatadores diretos ou clonidina. Outros distúrbios eletrólíticos também são induzidos por AINEs, sendo o mais importante a re-

tenção de potássio, com conseqüente desenvolvimento de hipercalemia.²

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 (Tabela 1).² 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 os portadores de insuficiência cardíaca congestiva.⁷

A incidência de edema é provavelmente maior em paciente em uso crônico dessas drogas. O início da retenção hídrica normalmente ocorre 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.¹⁸

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 hormônio antidiurético e da transmissão do fluxo sanguíneo mediados pelas prostaglandinas.^{2,5} A patogênese da síndrome nefrótica também está incluída nessas hipóteses. Hiponatremia associada à atividade física tem sido relatada com frequência, sendo o uso de AINEs um fator 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.¹⁹

A hipercalemia é uma complicação menos frequente, provavelmente pela multiplicidade de fatores 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 encontram-se 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 fatores de risco aparentes.²

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.⁵

Um estudo, realizado por Lafrance e Miller²⁰, 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 que rofecoxib, celecoxib, meloxicam e diclofenaco não estão associados à IRA significativa.²⁰

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 AINEs.²¹

IRA hemodinamicamente-mediada

Do ponto de vista clínico, o efeito renal mais importante induzido por AINEs é a insuficiência renal aguda hemodinamicamente mediada (Tabela 1), que ocorre em indivíduos de risco, ou seja, aqueles com uma redução da perfusão renal preexistente. Normalmente, os rins desses pacientes produzem prostaglandinas localmente, 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.^{2,22} Já em pacientes hígidos não ocorre essa liberação local para aumentar a perfusão.⁵

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 hormônios e os efeitos vasodilatadores relacionados às prostaglandinas.^{2,7} Em pacientes de risco, a contração de volume estimula uma resposta pressórica pelos sistemas adrenérgico e renina-angiotensina. Em contraposição a essa vasoconstrição, as prostaglandinas liberadas localmente promovem uma vasodilatação renal. O uso de AINEs aumenta o risco de azotemia e danos

isquêmicos aos rins por retirar esse efeito protetor das prostaglandinas, permitindo a vasoconstrição.²

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.⁸

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.¹² A NTA têm sido relacionada ao uso de fenoprofeno, ibuprofeno e fenilbutazona.¹

Inicialmente, a síndrome renal induzida pelos AINEs apresenta-se com níveis séricos elevados de uréia, creatinina e potássio, e com uma produção de urina reduzida (oligúria).¹ O aumento nos níveis séricos de creatinina é visto nos primeiros 3 a 7 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.⁸

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.^{1,2}

Qualquer AINE pode ocasionar IRA.¹³ Sendo assim, não só os AINEs inibidores não-seletivos (como se pensava antigamente), mas também os inibidores seletivos da COX-2 podem ser nefrotóxicos.¹³

Tem-se discutido recentemente a nefrotoxicidade do analgésico parenteral ketorolac. 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.²¹ Um estudo retrospectivo de 1997 realizado em 35 hospitais da Filadélfia, Estados Unidos, mostrou que pacientes que foram tratados com *ketorolac* por mais de 5 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).²³

Há evidências que sugerem que alguns AINEs não seletivos possuem um poder nefrotóxico menor que outros. A aspirina, por exemplo, inibe apenas parcialmente as ciclooxigenases renais, em contraste à sua ação irreversível nas plaquetas. Sendo assim, baixas doses de aspirina (até 40mg ao dia) parecem ser mais seguras em relação a outros AINEs não seletivos, 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.²¹

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.²¹

O mecanismo pelo qual o sulindac poupa a síntese de prostaglandinas renais ainda não é totalmente compreendido.¹⁰ 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 crônico de AINEs^{2,5} e até em 13% dos pacientes mais frágeis, como os idosos.¹⁷ Aproximadamente 1 em 200 pacientes com mais de 65 anos irá desenvolver insuficiência renal aguda dentro de 45 dias após o início do terapia com os AINEs.²⁴

Existe uma série de razões pelas quais os pacientes idosos são mais suscetíveis 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.^{6,22} Assim, ter mais de 80 anos é considerado um fator de risco independente pela 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.²

Pacientes renais crônicos tem um aumento do 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 que o piroxicam ou o sulindac.²

Contração volêmica causada por terapia diurética ou por doenças intercorrentes que causem desidratação também representam um importante fator de risco para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda induzida por AINEs.²²

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 caracterizado por síndrome nefrótica com nefrite intersticial aguda. As características clínicas, a ausência de fatores de risco e a fisiopatologia podem distingui-la de outras síndromes renais induzidas por AINEs e da clássica nefrite alérgica intersticial induzida por drogas.²

A nefrite intersticial aguda (NIA) pode se apresentar como IRA na presença ou na ausência de síndrome nefrótica.¹ A NIA apresenta, caracteristicamente, um infiltrado intersticial composto principalmente por linfócitos T. Já a síndrome nefrótica ocorre normalmente devido à presença de doença de lesão mínima.²¹ A síndrome nefrótica, associada à nefrite intersticial, é vista em raras ocasiões. Assim como a IRA, ela também é reversível com a descontinuação do uso das drogas em questão.² O mecanismo real pelo qual os AINEs causam NIA e síndrome nefrótica ainda não está bem estabelecido.

A síndrome nefrótica apresenta-se, caracteristicamente, com glomerulonefrite de lesão mínima e nefrite intersticial, uma combinação histológica não muito comumente encontrada. Apesar da proteinúria nefrótica, característica de lesão glomerular, os achados histológicos mais importantes envolvem o interstício e os túbulos. Um infiltrado inflamatório focal difuso pode ser encontrado ao redor dos túbulos proximais e distais. Esse infiltrado pode conter linfócitos T citotóxicos, células B e células plasmocitárias. As alterações glomerulares são compatíveis com aquelas da doença de lesão mínima, apresentando, à microscopia eletrônica, uma fusão dos processos podocitários.²

O início da síndrome nefrótica causada por AINEs normalmente é tardio, cerca de 4 ou 5 meses após o início da terapia e durando de 2 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.²

Até pouco tempo atrás, não se aceitava que AINEs pudessem estar relacionados com o quadro de síndrome nefrótica em indivíduos adultos. Entretanto, atualmente se sabe que o uso contínuo de AINE pode produzir proteinúria maciça e síndrome nefrótica,

associada a lesões glomerulares idênticas às aquelas encontradas na doença de lesão mínima em crianças.²⁵ Quanto ao mecanismo pelo qual isso acontece, evidências sugerem que a inibição das ciclooxigenases pelos AINEs provoca um deslocamento do ácido araquidônico para a síntese de leucotrienos, que são responsáveis pela ativação de células T.²¹ Estudos preconizam que as células T linfocitárias ativadas seriam responsáveis pela liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias, que danificariam a barreira glomerular renal e prejudicariam a permeabilidade às proteínas (Tabela 1).²⁵ Essa lesão glomerular seria responsável pela proteinúria nefrótica, pelo edema generalizado, pela hipoalbuminemia e pela hiperlipidemia encontradas na síndrome nefrótica associada à doença de lesão mínima.

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 crônico de diclofenaco para dores musculares e artropatias, não havendo outra causa aparente para o desenvolvimento do quadro, a não ser o uso do AINE.¹⁵

Clinicamente, a síndrome pode se apresentar de formas bastante variadas. Os pacientes afetados evoluem com hematúria microscópica, piúria, proteinúria e níveis séricos elevados de creatinina. Febre, rash cutâneo, eosinofilia e eosinofilúria não são achados comuns, mas também podem estar presentes. A regressão espontânea normalmente ocorre dentro de semanas a meses após o cessamento da terapia com o AINE. A deterioração da função renal pode variar de leve a severa.^{2,21} O uso de prednisona pode ser considerado nos casos em que a insuficiência renal persiste após 2 semanas do fim da terapia com o AINE.²¹

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 seletivos da COX-2 associados com esse padrão de NIA e síndrome nefrótica.²⁷

Nefropatia membranosa

A glomerulopatia membranosa é caracterizada por lesão da membrana basal glomerular, associada a depósitos de imunocomplexos e C3 no espaço subepitelial do capilar glomerular. Apresenta-se clinicamen-

te como síndrome nefrótica (em muitos casos também como proteinúria não nefrótica), podendo, em alguns casos, vir associada à microhematúria, hipertensão e insuficiência renal moderada.¹²

A maioria dos pacientes com síndrome nefrótica causada por AINEs, que vão à biópsia renal, entretanto, apresentam doença de lesão mínima²⁸. Hoje se sabe que a glomerulopatia membranosa também pode ocorrer. Muitos dos pacientes que desenvolveram nefropatia membranosa fizeram uso de um AINE específico: o diclofenaco.²¹ 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-efeito.

AINEs e necrose de papila renal

De acordo com informações dos respectivos produtores, a administração crônica 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 atual. A necrose papilar parece ser a única forma irreversível de toxicidade renal (Tabela 1). Grande parte das anormalidades renais encontradas como resultado do uso de AINEs podem ser atribuídas ao efeito dessas drogas sobre as prostaglandinas.²

Os AINEs parecem estar associados a casos de necrose da papila renal, principalmente em pacientes com doença renal latente pré-existente.⁹ Há geralmente história de ingestão excessiva de AINEs durante um período de severa desidratação.¹

As manifestações renais da necrose papilar podem incluir dor lombar, hematúria macroscópica, obstrução ureteral e uremia. Hipertensão e infecções do trato urinário são achados secundários frequentes. A reversibilidade é determinada pela extensão e gravidade do dano causado ao rim.²

A fisiopatologia se dá pela necrose isquêmica do rim. A desidratação severa provoca vasoconstrição sistêmica compensatória. Nesse contexto, o fluxo sanguíneo renal papilar deveria ser mantido pela síntese local de prostaglandinas. Entretanto, essa síntese encontra-se reduzida devido à ingestão excessiva de AINEs, causando isquemia e posterior necrose das papilas renais. A histologia revela necrose coagulativa consistente com infarto isquêmico, limitada ao segmento distal da pirâmide afetada.¹

Esse mecanismo fisiopatológico da necrose de papila ainda não está completamente explicado. É difícil isolar um único fator causal devido a fatores como infecções do trato urinário ou uso concomitante de vários medicamentos. Alguns AINEs podem ter efeito direto na papila renal, principalmente combinações de aspirina e acetaminofen. Ambas as drogas ficam altamente concentradas na medula.²

A necrose papilar com nefrite intersticial é uma complicação conhecida decorrente do uso crônico de fenacetin. Felizmente, a incidência de complicações tardias tem diminuído consideravelmente devido a um maior entendimento da fisiopatologia dessa desordem. Foi sugerido que o uso crônico de aspirina também poderia causar necrose de papila, mas não se tem certeza de que isso possa realmente ocorrer.²

O que é clinicamente notável é que a exposição crônica (10 a 20 anos) do rim a altas doses de analgésicos combinados, assim como salicilatos e acetaminofen, muitas vezes com adição de cafeína, podem produzir uma necrose papilar crônica progressiva. A pigmentação escura encontrada na necrose papilar associada ao uso de fenacetin está ausente nos paciente em uso de aspirina ou outros AINEs. Essa pigmentação escura pode ser causada por um subproduto do metabolismo do fenacetin.²

O uso do fenacetin, inclusive, parece estar relacionado com um maior risco de morte por doenças e neoplasias renais ou urológicas, e o seu uso foi temporariamente banido, tendo hoje sua venda particularmente restrita. Em 1948, foi descoberto que o paracetamol constitui o maior metabólito do fenacetin.¹⁴

AINEs e insuficiência renal crônica

Estudos sugerem que o uso diário de AINEs por um período maior que 1 ano pode estar associado a um aumento no risco de insuficiência renal crônica (IRC).¹⁰

A 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.¹

Conclusão

Os anti-inflamatórios geralmente não constituem um risco significativo aos pacientes com função renal normal. Contudo, em situações em que a perfusão renal encontra-se diminuída (volume efetivo circulante reduzido), o que é relativamente comum em pacientes críticos, a inibição do potencial vasodilatador das prostaglandinas, com o uso do AINEs, pode comprometer o fluxo sanguíneo renal e provocar uma lesão isquêmica no órgão.²⁹

A nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais é relatada em diversos estudos e está relacionada principalmente à sua ação inibitória na síntese de prostaglandinas. Essa toxicidade ocorre tanto com os inibidores seletivos quanto com os não-seletivos das cicloxigenases, ao contrário do que se pensava antigamente, podendo ocasionar desde distúrbios hidroeletrólíticos até insuficiência renal crônica.

A prescrição dessa classe de drogas deve ser criteriosa, especialmente para os pacientes considerados de alto risco para desenvolver lesão renal, como idosos, hipertensos, diabéticos, pacientes hipovolêmicos ou em uso de diuréticos.

Agradecimentos

Os pesquisadores receberam apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, Brasil.

ABSTRACT

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) constitute the most commonly prescribed drug all over the world. The frequency of their use has increased in the past years. The association between the use of NSAIDs and renal failure is well established and occurs due to renal compensatory vasodilatation, along with cytokine release, which causes glomerular lesion. Renal damage constitutes one of the main reasons for the high rate of morbimortality associated to the indiscriminated use of NSAIDs. In this article we review the literature about nephrotoxicity of NSAIDs, evaluating the pathophysiology and the main clinical features of different kinds of renal injuries.

Key words: Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal. Drug Toxicity. Kidney/drug effects. Renal Insufficiency.

Referências Bibliográficas

1. Ejaz P, Bhojani K, Joshi VR. NSAIDs and kidney. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 632-40.
2. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991;31:588-98.
3. Dunn M. The role of arachidonic acid metabolites in renal homeostasis: non-steroidal anti-inflammatory drugs, renal function and biochemical, histological and clinical effects and drug interactions. *Drugs* 1987; 33 (Suppl I): 56-66.
4. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, Frank C, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. NSAID Use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007; 120: 280.e1-7.
5. Piepho R, Whelton A, Mayor G, Neu H, Laddu A. Drug-induced nephrotoxicity. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 785-791.
6. Michelin AF, Ferreira AAP, Bitar VG, Lopes LC. 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. Bricks LF, da Silva CAA. Toxicidade dos anti-inflamatórios não hormonais. *Pediatria (São Paulo)* 2005; 27(3): 181-93.
9. Linton AL. Adverse effects of NSAIDs on renal function. *Can Med Assoc J* 1984; 131: 189-191.
10. Rahman MM, Alam B, Islam A, Haque AKMA. Non steroidal anti inflammatory drugs – an overview. *J Med* 2006; 7: 20-31.
11. Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B. Analgesic and non-steroid anti-inflammatory drug-associated acute renal failure: a prospective collaborative study. *Clin Nephrol* 1986; 25(6): 275-81.
12. John R, Herzenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol* 2009; 62: 505-15.
13. Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, *et al.* Clinical implications of prostaglandins and thromboxane A2 formation. *N Engl J Med* 1988; 319: 761-7.
14. Vonkeman HE, Van de Laar MAFJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 294-312.
15. Galesic K, Ljubanovic D, Bulimbasic S, Racic I. Minimal change disease and acute tubular necrosis caused by diclofenac. *Nephrology (Carlton)* 2008;13: 87-9.
16. Ortiz M, Mon C, Sánchez MJFR, Ude FA, Mampaso F. Tubulointerstitial nephritis associated with treatment with selective Cox-2 inhibitors, Celecoxib and Rofecoxib. *Nefrología* 2005; 25: 39-43.
17. Vogt L, De Zeeuw D, Woittiez AJJ, Navis G. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition reduces proteinúria in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1182-9.
18. Schooley RT, Wagley PF, Lietman PS. Edema associated with ibuprofen therapy. *JAMA* 1977; 237: 1716-7.
19. Rosner MH, Kirven J. Exercise-associated hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 151-61.
20. Lafrance JP, Miller DR. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009; 18: 923-31.
21. Rose BD, Post TW. NSAIDs: acute kidney injury (acute renal failure) and nephritic syndrome. UpToDate 2010. Available at <http://www.uptodate.com>.
22. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Acute Renal Failure in Elderly Persons. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 488-96.
23. Feldman HI, Kinman JL, Berline JA, *et al.* Parenteral ketorolac: The risk of acute renal failure. *Ann Intern Med* 1997; 126: 193-9.
24. Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, Solomon DH. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med* 2008; 121: 1092-8.
25. Glassock RJ. Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 52-8.
26. Saha TC, Singh H. Minimal change disease: a review. *South Med J* 2006; 99: 1264-70.
27. Alper AB Jr, Meleg-Smith S, Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1086-90.
28. Warren GV, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal change glomerulopathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 127-30.
29. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36 (4 Suppl): S216-23.