

Implicações da farmacoterapia de anti-inflamatórios não esteroidais em pacientes com doença renal crônica: uma revisão integrativa da literatura

Implications of non-steroidal anti-inflammatory drug pharmacotherapy in patients with chronic kidney disease: integrative literature review

DOI:10.34119/bjhrv7n1-119

Recebimento dos originais: 04/12/2023

Aceitação para publicação: 11/01/2023

Caroline Wanzeler da Silva

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade da Amazônia (UNAMA)

Endereço: Av. Alcindo Cacela, 287, Umarizal, Belém - PA, CEP: 66060-902

E-mail: caroldeluke@yahoo.com.br

Joyce Freitas Melo

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade da Amazônia (UNAMA)

Endereço: Av. Alcindo Cacela, 287, Umarizal, Belém - PA, CEP: 66060-902

E-mail: joycemellofarm@gmail.com

Lorena Nascimento Galego

Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade da Amazônia (UNAMA)

Endereço: Av. Alcindo Cacela, 287, Umarizal, Belém - PA, CEP: 66060-902

E-mail: lorena.nascimento1987@gmail.com

Joseane Rodrigues da Silva

Doutora em Patologia das Doenças Tropicais

Instituição: Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (UFPA)

Endereço: Av. Generalíssimo Deodoro, 92, Umarizal, Belém - PA, CEP: 66055-240

E-mail: joseanefarmacutica@gmail.com

Auriekson Noronha Queiroz

Doutor em Oncologia e Ciências Médicas

Instituição: Universidade da Amazônia (UNAMA)

Endereço: Av. Alcindo Cacela, 287, Umarizal, Belém - PA, CEP: 66060-902

E-mail: auriekson@gmail.com

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroidais estão entre os medicamentos mais utilizados sem prescrição médica, assim como, são escolhas clínicas para o controle da dor em pacientes com dor inflamatória, dor aguda (por exemplo, dor de cabeça, dor pós-operatória e fraturas ortopédicas) ou dor crônica. Aumentos no surgimento de problemas renais podem estar relacionados ao uso excessivo desses medicamentos em longo prazo e que pacientes em idade avançada e polimedicados contribuem com o agravamento de doenças renais. Dessa forma objetivou-se investigar as implicações da farmacoterapia com anti-inflamatórios não esteroidais

em pacientes com doença renal crônica. Para isso, realizou-se uma revisão integrativa da literatura. O levantamento resultou em 181 trabalhos sendo 16 selecionados, e demonstraram que os anti-inflamatórios não esteroidais podem afetar a função renal com danos variáveis conforme condições clínicas dos pacientes, como idade, presença de comorbidades e características farmacoterapêuticas como dose, tempo de tratamento e interações medicamentosas. O acompanhamento farmacoterapêutico, avaliações clínicas e monitoramento da função renal são recomendações importantes em pacientes com desordens renais devido ao agravamento e progressão da doença renal crônica para estágios mais avançados. Por fim, os estudos recomendam cautelas e restrições quanto ao uso de anti-inflamatórios não esteroidais por períodos superior a seis meses, em pacientes idosos, com comorbidades e alterações renais, sugerindo avaliação contínua da função renal, independentemente dos fatores de risco associados. A intervenção farmacêutica é importante na educação dos pacientes, análise de prescrições e interações medicamentosas favorecendo o uso racional de anti-inflamatórios não esteroidais em pacientes com doença renal crônica.

Palavras-chave: anti-inflamatórios não esteroidais, doença renal crônica, farmacoterapia.

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs are among the most widely used over-the-counter medications, as well as being clinical choices for pain control in patients with inflammatory pain, acute pain (e.g. headaches, post-operative pain and orthopedic fractures) or chronic pain. Increases in the onset of kidney problems may be related to the long-term overuse of these drugs, and the fact that patients of advanced age and polymedication contribute to the worsening of kidney disease. The aim was therefore to investigate the implications of pharmacotherapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with chronic kidney disease. To this end, an integrative literature review was carried out. The survey resulted in 181 studies, 16 of which were selected, and showed that non-steroidal anti-inflammatory drugs can affect kidney function with variable damage depending on the clinical conditions of the patients, such as age, presence of comorbidities and pharmacotherapeutic characteristics such as dose, treatment time and drug interactions. Pharmacotherapeutic follow-up, clinical assessments and monitoring of kidney function are important recommendations in patients with kidney disorders due to the worsening and progression of chronic kidney disease to more advanced stages. Finally, the studies recommend caution and restrictions on the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for periods of more than six months in elderly patients with comorbidities and renal alterations, suggesting continuous assessment of renal function, regardless of associated risk factors. Pharmaceutical intervention is important in patient education, analysis of prescriptions and drug interactions, favoring the rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with chronic kidney disease.

Keywords: non-steroidal anti-inflammatory drugs, chronic kidney disease, pharmacotherapy.

1 INTRODUÇÃO

Lesões renais agudas (LRA) e doenças renais crônicas (DRC) tornaram-se uma preocupação global, afetando milhões de pessoas em todo o mundo e estão associadas ao aumento da morbidade e mortalidade, podendo provocar um quadro de Doença Renal Terminal (DRT), sendo necessária a realização de uma terapia renal de substituição (TRS), tais como diálises, a qual resulta em gastos elevados para o poder público (KOVESDY, 2022).

DRC é uma condição em que a função renal é reduzida em vários níveis, começando em um estado de risco ou danos e progredindo através de estágios leves, moderados e graves de insuficiência renal crônica. É definida pelas diretrizes do Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) como a presença de anormalidades estruturais, mais frequentemente representadas por albuminúria, ou funcionais, o que significa uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) abaixo de 60 mL/min/1,73 m² qualquer deles presentes há pelo menos três meses (ANDRASSY, 2013; LEVIN et al., 2013).

Devido em parte ao aumento dos fatores de risco, como obesidade, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipercolesterolemia, tabagismo, consumo de álcool, uso de medicamentos nefrotóxicos e idade avançada, o número de pacientes afetados pela DRC também vem aumentando em todo o mundo em 2017 (DE JAGER et al., 2019; FREITAS et al., 2021). Previsões sugerem que a DRC se tornará a quinta maior causa de anos de vida perdidos globalmente até 2040 (FOREMAN et al., 2018).

No Brasil, em julho de 2017, o número total estimado de pacientes em diálise, ou seja, pacientes em estágios mais graves de DRC, foi de 126.583 e em 2022, conforme o Censo Brasileiro de Diálise, realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) o número total estimado de pacientes foi de 153.831 (SESSO, et al., 2019; BARRETTI, 2022).

Estudos apontam que aumentos no surgimento de problemas renais podem estar relacionados ao uso excessivo de medicações em longo prazo e que pacientes em idade avançada possuem, muitas vezes, como característica serem polimedicados, condições que contribuem para alterações na TFGe com consequente associação a danos renais, além disso, a falta de fiscalização e acesso sem restrição à compra de alguns medicamentos, como anti-inflamatórios e analgésicos colaboram para o crescimento de pessoas com desordens renais (SESSO et al., 2014; HELENIK et al., 2017; RIBEIRO et al., 2019).

O aumento da população idosa tende a elevar o consumo desses medicamentos, o que provoca maior potencial iatrogênico, e os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são escolhas de tratamentos médicos para o controle da dor em pacientes com dor inflamatória, dor aguda (por exemplo, dor de cabeça, dor pós-operatória e fraturas ortopédicas) ou dor crônica

(por exemplo, artrite reumatóide, osteoartrite e gota), associado a isso, são classes de medicamentos passíveis a automedicação, onde uma das razões por trás do seu uso inadequado são queixas relacionadas a dores articulares devido ao envelhecimento (LIPWORTH et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2017; SILVA et al., 2019; CASTRO et al., 2020).

No Brasil, os AINEs estão entre os medicamentos mais utilizados sem prescrição médica. Esse fato ocorre, principalmente, pelo desconforto causado por dores, associado à facilidade de acesso que se tem a esses fármacos (DA SILVA OLIVEIRA et al., 2022). A tendência crescente ao uso extramédico (usar mais do que o prescrito ou recomendado, por motivo médico) ou não médico (automedicação) no uso de AINEs aumentou nos últimos tempos, talvez atribuído à revolução do autocuidado, ao número crescente e à acessibilidade de medicamentos e à ampla disponibilidade de informações de saúde on-line (DAUDT et al., 2013; MCKAY et al., 2018; BRENNAN et al., 2021).

O uso de AINEs tem sido associado à LRA na população em geral e à progressão da DRC naqueles com nefropatias crônicas. Além disso, os AINEs interagem desfavoravelmente com alguns medicamentos comumente prescritos em pacientes com DRC, incluindo diuréticos de alça, inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e inibidores do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), levando a sua eficácia reduzida, juntamente com um risco aumentado de insuficiência renal (CHMIELEWSKI et al., 2015; HELENIK et al., 2017).

A deterioração da função renal pelos AINEs ocorre através de mecanismos variáveis, incluindo alteração da hemodinâmica intraglomerular, síndrome nefrótica, glomerulonefrite, nefrite intersticial crônica, necrose papilar renal, hipercalemia e lesão podocitária. Isso pode levar a insuficiência renal e piorar o grau de disfunção renal em pacientes com DRC até o desenvolvimento de DRT (HARIRFOROOSH et al., 2013; ELHAFEEZ et al., 2019).

Nesse cenário, a identificação dos perfis e condições clínicas dos pacientes, características do agente agressor, conscientização e orientação a população e aos profissionais de saúde quanto as consequências do uso desses fármacos podem ser estratégias iniciais importantes para se evitar o agravamento dos casos e proporcionar uma melhor qualidade de vida aos pacientes, com isso, a atuação do profissional farmacêutico, por meio de suas diferentes intervenções, se torna de grande relevância (CASTRO et al., 2020; DE SOUSA MOURA et al., 2022).

Há uma necessidade de estudos que sintetizem evidências sobre os riscos do uso de AINEs em pacientes com DRC e seus possíveis impactos no desenvolvimento de DRT, assim, identificar o padrão, frequência e circunstâncias de uso de AINEs e o conhecimento sobre seus

efeitos adversos em pacientes com DRC podem contribuir para melhores definições de planos de cuidados para reduzir e/ou racionalizar o uso de AINEs e colaborar com a divulgação de informações científicas quanto aos seus possíveis danos nessa população.

Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi identificar evidências e recomendações sobre as implicações da terapia com AINEs em pacientes com DRC, no que concerne aos impactos do uso desses medicamentos na função renal e sua consequente associação entre a utilização de AINEs e a progressão da DRC, contribuindo com a Prática Baseada em Evidências quanto a precauções e/ou uso seguro e eficaz de AINEs em pacientes com DRC. Para realização da revisão partiu-se da elaboração da seguinte questão norteadora: Quais os principais fatores associados a farmacoterapia do uso de AINEs na função renal em pacientes com DRC e seus impactos na progressão da doença?

2 METODOLOGIA

O estudo tratou-se de um levantamento bibliográfico do tipo revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa e natureza descritiva permitindo a síntese e integração de dados sobre o tema abordado. Dessa forma, a seguinte questão-problema foi definida: Quais os principais fatores associados à farmacoterapia do uso de AINEs na função renal em pacientes com DRC e seus impactos na progressão da doença?

A pesquisa teve como recorte temporal o período compreendido entre janeiro de 2013 a agosto de 2023, utilizou-se as seguintes bases de dados da literatura científica: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Science Direct e Scientific Electronic Library Online (SCIELO).

A estratégia de busca incluiu a utilização dos seguintes domínios: “Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal”; “Kidney Diseases”; “Chronic Kidney Disease”; “Pharmaceutical Services OUR Care, Pharmaceutical” definidos por meio do Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os unitermos foram combinados usando os operadores “AND” e “OR” para o uso dentro das distintas bases de dados eletrônicas.

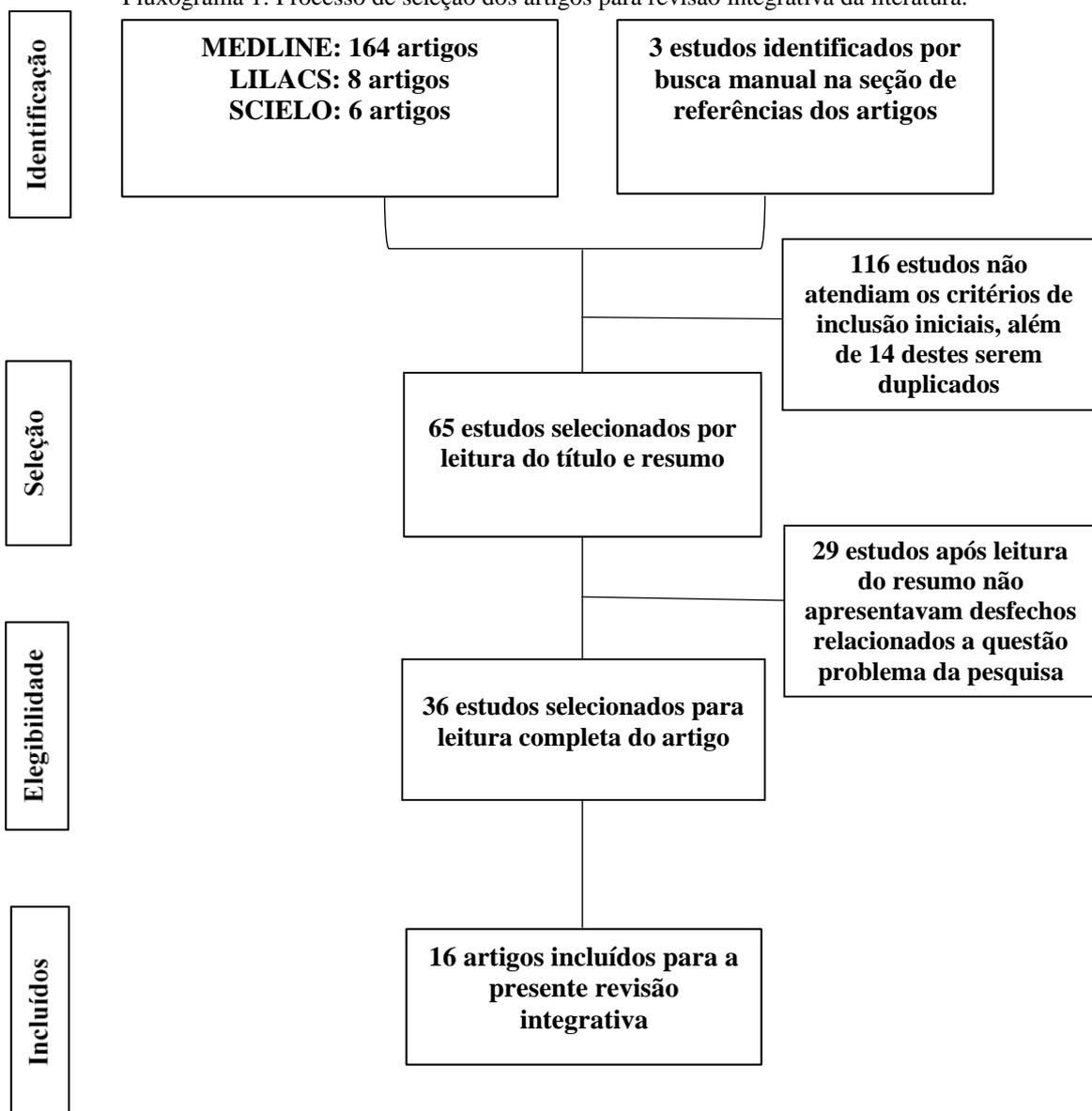
Os critérios usados na inclusão dos artigos foram: publicações que continham os domínios adotados no título; resumo e/ou desfechos dos trabalhos; artigos completos em inglês e/ou português; estudos do tipo Ensaio Clínico, Revisões de Literatura, Estudos Multicêntricos e Estudos Observacionais.

Por sua vez, excluíram-se pesquisas indisponíveis na versão completa e artigos repetidos em bases de dados diferentes. Esses dados foram analisados demarcando os pontos principais

relacionados aos aspectos da farmacoterapia de AINEs na progressão da doença renal crônica, diferentes mecanismos envolvidos e as principais precauções e recomendações quanto ao uso dessa classe terapêutica quanto a função renal, abordados nos estudos selecionados, visando alcançar as respostas à pergunta norteadora e conseqüentemente ao objetivo proposto.

Os artigos inicialmente foram selecionados pelos títulos, após foi realizada a leitura dos resumos dando ênfase ao objetivo, metodologia e conclusão, posteriormente sua qualidade foi analisada através de um roteiro estruturado. Conforme análise de critérios de exclusão e inclusão, 16 artigos foram selecionados para compor o estudo (Fluxograma 1).

Fluxograma 1: Processo de seleção dos artigos para revisão integrativa da literatura.



Fonte: Autores (2023).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram recuperados 181 registros sendo 3 de busca manual. 14 foram excluídos por serem duplicatas. 65 artigos foram pré-selecionados, desses 29 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Das 36 publicações restantes, 16 artigos foram selecionados para o estudo. A autoria dos trabalhos é originária de países da Europa; Ásia; África; América do Norte e Sul.

A partir dos resultados exibidos no quadro 1, os artigos incluídos tiveram como períodos de estudo entre 1 e 29 anos, onde os trabalhos de Zhang et al., 2017; Bell et al., 2018 e Moss et al., 2022 alcançaram mais de 20 anos como intervalos de análise e buscas. Dos 16 selecionados, 3 (Fine, 2013; Cavalcanti et al., 2019 e Harezlak et al., 2022) não mencionaram população envolvida, os demais 13 artigos apresentaram como média de 327.818 pacientes avaliados e/ou acompanhados.

As metodologias principais adotadas foram revisões de literatura em um total de 10, sendo 7 do tipo sistemática e os demais 6 estudos do tipo observacionais. Os artigos de Yujing et al., 2014; Zhang et al., 2017; Lefebvre et al., 2019; Cavalcanti et al., 2019 e Teo et al., 2023 foram publicados em revistas científicas especializadas sobre nefrologia.

Quadro 1 - Características gerais dos estudos selecionados.

Autores	Período do estudo	População	País	Revista Científica
Nideritu et al., 2013	2001 a 2011	1.574.749	Inglaterra	Family Practice
Fine, 2013	2013	Não informado	EUA	American Journal of Managed Care
Yujing et al., 2014	2009 a 2010	47.204	China	Nephrology
Tsai et al., 2015	2008 a 2011	6.406	Taiwan	Diabetic Medicine
Ingrasciotta et al., 2015	2006 a 2011	158.510	Itália	PLoS One
Meuwesen et al., 2016	2009 a 2013	898.371	África do Sul	Journal of Clinical Pharmacy
Zhang et al., 2017	1990 a 2012	1.609.163	Reino Unido	BMC Nephrology
Bell et al., 2018	1992 a 2017	8.107	Reino Unido	Cochrane Database of Systematic Reviews
Lefebvre et al., 2019	2000 a 2015	49.209	Canadá	Clinical Kidney Journal
Cavalcanti et al., 2019	2019	Não informado	Brasil	Brazilian Journal of Nephrology
Elhafeez et al., 2019	2019	350	Egito	Journal of the Egyptian Public Health
Drozdal et al., 2021	2000 a 2020	115.830	Polônia	Pharmacology research & perspectives
Lima et al., 2021	2008 a 2018	106.681	Espanha	Anales del Sistema Sanitario de Navarra
Harezlak et al., 2022	2022	Não informado	Polônia	Advances in Therapy
Moss et al., 2022	1990 a 2019	7.776	Reino Unido	European Journal of Medical Research
Teo et al., 2023	2015 a 2017	6.298	Singapura	International Urology and Nephrology

Fonte: Autores (2023).

O perfil e características dos artigos selecionados estão apresentados no Quadro 2. Uma síntese narrativa foi elaborada sobre as principais evidências relacionadas quanto aos impactos

da farmacoterapia com AINEs e danos renais, assim como, recomendações abordadas sobre essa associação.

Quadro 2 - Características dos estudos selecionados, quanto aos objetivos, metodologia, principais desfechos e conclusões.

Autores	Título	Objetivo	Metodologia	Principais Desfechos	Recomendações/ Conclusões
Ingrasciotta et al., 2015	Association of Individual Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Case Control Study	Avaliar a associação entre o uso de classes individuais de AINEs e o risco de DRC em uma população geral do Sul da Itália.	Estudo Observacional	Um aumento estatisticamente significativo no risco de DRC foi encontrado nos usuários de meloxicam e piroxicam com exposição superior a 180 dias e nos usuários de cetorolaco em até 90 dias.	Exposição de longo prazo a AINEs de meia vida mais longa, como os oxicans, está associada com um aumento no risco de DRC. A utilização de curto prazo de cetorolaco também está associada a um aumento no risco de DRC.
Lefebvre et al., 2019	Non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease: a systematic review of prescription practices and use in primary care	Quantificar e descrever as práticas de prescrição e uso de AINEs na atenção primária entre pacientes com DRC.	Revisão Sistemática com Metanálise.	As taxas de prevalência no período anual variaram de 3 a 33%. O único estudo que avaliou explicitamente o uso crônico de AINEs relatou taxas elevadas, com 36% dos pacientes com DRC tratados com AINEs por períodos > 90 dias e 17% por > 6 meses.	Evidência que as prescrições/uso de AINEs na atenção primária entre pacientes com DRC são variáveis e relativamente altas. Apontando que pesquisas futuras devem explorar as razões para isso, a fim de focar em estratégias para implementar evidências na prática e nos cuidados de saúde destinadas a reduzir o uso de AINEs.
Tsai et al., 2015	Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in people with Type 2 diabetes mellitus, a nationwide longitudinal cohort study	Investigar a relação temporal entre o uso de anti-inflamatórios não esteroidais e o desenvolvimento de doença renal crônica em pessoas com diabetes mellitus tipo 2.	Estudo Observacional	Uma relação temporal significativa entre o uso de AINEs e o desenvolvimento de DRC em pessoas com diabetes tipo 2 em comparação com pessoas que não tomaram nenhum AINEs	Os resultados sugerem que existe uma relação temporal positiva entre o uso de AINEs e o aumento do risco de DRC em pessoas com diabetes tipo 2. O uso de AINEs deve ser baseado em avaliações clínicas de benefícios e riscos.
Yujing et al., 2014	Status of non-steroidal anti-inflammatory drugs use and its association with chronic kidney disease: a cross-sectional survey in China	Explorar a situação do uso de AINEs na China, como a associação transversal entre a ingestão de	Estudo Observacional	A ingestão de AINEs a longo prazo (≥ 48 meses) foi independentemente associada à redução da função renal.	Considerando os efeitos adversos do uso prolongado sobre os rins, conforme revelado pelo nosso estudo, a regulamentação do mercado, bem como, a educação da população

		AINEs e a presença DRC.			contra o uso crônico desses medicamentos, são necessárias nos países em desenvolvimento
Nideritu et al., 2013	Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review	Estimar a força da associação entre o uso crônico de AINEs e a progressão da DRC.	Revisão Sistemática com Metanálise.	A progressão acelerada da DRC está relacionada ao uso de altas doses de AINEs.	Como a definição de uso de altas doses de AINEs permanece obscura, a dose eficaz mais baixa de AINEs deve ser prescrita quando indicado.
Drozdal et al., 2021	Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs- Myth or truth? Review of selected literature	Analisar a associação de AINEs com doenças renais com base na literatura médica disponível.	Revisão da Literatura.	O manejo da dor em pacientes com doença renal em estágio terminal requer experiência clínica no uso de AINEs A lesão renal após o uso de AINE está potencialmente associado a danos na membrana basal glomerular, redução no tamanho dos poros e na densidade dos podócitos	As associações entre o tratamento com AINEs e diversas doenças renais destacam que este grupo de agentes deve ser utilizado com cautela, pelo menor tempo possível.
Cavalcanti et al., 2019	Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs	Analisar através de aspectos fisiopatológicos que o uso prolongado de AINEs pode levar à DRC.	Revisão de Literatura.	O aumento do risco de desenvolver DRC por uso prolongado de AINEs. A segunda forma de LRA induzida por AINE é a nefrite intersticial aguda, que pode se manifestar como proteinúria nefrótica.	Os AINEs não apresentam grandes malefícios para pacientes sem doenças renais, jovens e sem comorbidades. Porém, devido ao seu efeito dose-dependente, deve-se ter muita cautela no uso crônico.
Elhafeez et al., 2019	Non-steroidal anti-inflammatory drugs among chronic kidney disease patients: an epidemiological study	Estudar a prevalência e o padrão de uso de AINEs em pacientes no Egito.	Estudo Observacional	A maioria dos usuários de AINEs (76,5%) usou por automedicação Uma associação significativa entre a TFGe e o uso de AINEs foi encontrada, uma vez que as chances de uso de AINEs diminuíram 3% para cada aumento de 1 ml/min/1,73 m ² na TFGe	Mesmo com os riscos do uso de AINEs nos rins, ainda é elevada a proporção de pacientes com DRC que os utilizam por um longo período. Recomenda-se que os pacientes com DRC tenham cautela no uso de AINEs e sejam informados sobre suas consequências.
Harzłak et al., 2022	Drug Interactions Affecting Kidney Function: Beware of	Indicar os mecanismos e características da	Revisão de Literatura	A interação medicamentosa entre AINEs, iECA	O tratamento de pacientes com LRA é recuperar a perfusão

	Health Threats from Triple Whammy	LRA por DTIM (AKITW), bem como descrever a prevalência e as consequências do uso concomitante de medicamentos para LT.		e SRAA pode resultar em LRA e, portanto, contribui para redução da qualidade e expectativa de vida, até mesmo a morte dos pacientes.	renal por meio da restauração do equilíbrio hídrico e da suspensão de medicamentos nefrotóxicos. A LRA pode ser considerada uma condição causada, entre outras, pela falta de supervisão da farmacoterapia do paciente.
Fine, 2013	Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events	Analisar a carga clínico e econômico indevido associado ao uso de AINE's e os eventos adversos graves relacionado a esta classe.	Revisão Sistemática.	Os AINEs devem ser administrados na menor dose eficaz e pela menor duração de acordo com as metas individuais em cada tratamento do paciente.	Os AINEs continuam a ser uma escolha viável entre médicos e pacientes para o tratamento de uma variedade de condições dolorosas. Os dados disponíveis sugerem que os eventos adversos relacionados com os AINE representam um fardo clínico e econômico substancial para o sistema de saúde.
Bell et al., 2018	Effects of peri-operative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative kidney function for adults with normal kidney function	Analisar o efeito dos AINEs utilizados no período perioperatório na função renal pós-operatória em pacientes com função renal normal.	Revisão Sistemática com Metanálise	É incerto se os AINEs levam à necessidade de TRS porque a certeza desta evidência é muito baixa.	Os dados disponibilizados não confirmaram a segurança dos AINEs em pacientes submetidos a cirurgia, sendo necessário estudos maiores.
Teo et al., 2023	Non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease and risk of acute adverse kidney events according to route of administration	Avaliar os riscos de desfechos renais agudos adversos na DRC de acordo com a via de administração do AINE.	Estudo Observacional	Os resultados de que tanto os AINEs tópicos como sistêmicos podem estar associados a eventos renais adversos agudos, embora com diferentes magnitudes e gravidades, apoiam preocupações quanto às suas prescrições em pacientes com função renal comprometida	Entre adultos com DRC, tanto os AINEs sistêmicos quanto os tópicos foram independentemente associados a desfechos renais adversos agudos.

<p>Meuwesen et al., 2016</p>	<p>Prescribing patterns of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease patients in the South African private sector</p>	<p>Este estudo teve como objetivo investigar a prescrição de AINEs em pacientes com DRC, a fim de conscientizar e melhorar a evolução desses pacientes.</p>	<p>Estudo Observacional</p>	<p>A maioria das prescrições de AINEs (52–63%) foram para pacientes com idade entre 35–64 anos. Verificou-se que não existe uma diferença clara entre os AINEs em termos dos seus efeitos adversos na função renal, uma vez que todos os AINEs incluindo os inibidores da COX-2 têm efeitos adversos semelhantes nos rins.</p>	<p>Embora os AINEs sejam considerados medicamentos nefrotóxicos, eles ainda são prescritos para pacientes com DRC em risco, em particular, os idosos.</p>
<p>Lima et al., 2021</p>	<p>Safety considerations during prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), through a review of systematic reviews</p>	<p>Fornecer uma ampla síntese das evidências disponíveis sobre a segurança dos AINEs em pacientes com doença cardiovascular, doença renal crônica, hipertensão, insuficiência cardíaca ou cirrose hepática.</p>	<p>Revisão Sistemáticas com Metanálise</p>	<p>O uso de AINEs foi associado a uma probabilidade significativamente maior de hepatotoxicidade e danos renais e a um maior risco de exacerbação de insuficiência cardíaca.</p>	<p>O estudo avalia que deve haver maior cautela na prática de prescrição de AINEs com pacientes com DRC. A pesquisa deixa espaço sobre o impacto clínico da prescrição da classe de medicamento para os pacientes.</p>
<p>Zhang et al., 2017</p>	<p>Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis</p>	<p>Relatar uma revisão sistemática de estudos observacionais de base populacional publicados que examinam o risco de LRA associada a AINEs.</p>	<p>Revisão Sistemática com Metanálise</p>	<p>O uso de doses altas (mais não padrão) estavam associados a um risco aumentado de progressão da DRC.</p>	<p>A exposição a AINEs e outras drogas nefrotóxicas é uma causa importante de LRA, mas o risco é modificado por suscetibilidades como o aumento da idade e a presença de DRC. Aumentaram em mais de 50% em pessoas que foram expostas a AINEs. No entanto, o risco absoluto de desenvolver LRA também depende do risco basal.</p>
<p>Moss et al., 2022</p>	<p>5-ASA induced interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review</p>	<p>Identificar quais variáveis influenciam o aparecimento, a gravidade e a recuperação da nefrite</p>	<p>Revisão Sistemática.</p>	<p>Quarenta e um relatos de casos foram identificados. A mesalazina foi o aminossalicilato mais frequentemente</p>	<p>A NIA é uma reação adversa medicamentosa grave associada aos aminossalicilatos, sendo a mesalazina responsável pela maioria dos relatos. Para identificar</p>

		intersticial por 5-ASA.		relatado associado à NIA. Apesar do tratamento, 15% dos pacientes desenvolveram insuficiência renal terminal.	precocemente os casos recomenda-se o monitoramento da função renal pelo menos por seis meses.
--	--	-------------------------	--	---	---

Fonte: Autores (2023).

3.1 AINES E DRC

Os AINES afetam diversas estruturas do corpo humano, incluindo os rins. A literatura médica associa o uso de AINES à lesão renal aguda (LRA), nefrite tubulointersticial (TIN), bem como à síndrome nefrótica e à DRC. Danos renais associados ao consumo crônico de AINES são atribuídos principalmente à politerapia farmacológica e à presença de comorbidades cardiovasculares ou hepáticas (DROZDZAL et al., 2021).

Os principais consumidores desse grupo de medicamentos são indivíduos que sofrem de dores crônicas, geralmente associadas a doenças reumatológicas, incluindo artrite reumatoide e osteoartrite, sendo evidenciado que indivíduos com função renal previamente comprometida são os mais afetados pelo uso em longo prazo de AINES não seletivos, tais como cetoprofeno, aspirina e naproxeno (BATLOUNI et al., 2010; CALVACANTI et al., 2019).

Nesse sentido, estudos apontam que apesar das isoformas da COX estarem localizadas nos rins, elas atuam na função renal de formas contrárias, fazendo com que a seletividade do AINE escolhido altere a função renal de diferentes maneiras. Sendo proposto que a inibição da COX-1 reduza a pressão arterial aumentando a natriurese, enquanto o bloqueio da COX-2 poderia resultar na retenção de sódio e água, elevando a pressão arterial (QiZ et al., 2002; DROZDZAL et al., 2021).

Sob o ponto de vista de Zhang et al. (2017) apesar das pesquisas corroborarem com achados que relacionam os AINES a uma gama de efeitos adversos, os riscos de danos renais são menos quantificáveis e descritos que os danos gastrointestinais e cardíacos, todavia, as evidências coletadas, em seu estudo de revisão sistemática com metanálise, demonstram que em pessoas saudáveis a nefrotoxicidade não é frequente, mas em indivíduos com idade avançada e com comorbidades, tais como, DRC, insuficiência cardíaca, cirrose hepática e interações com outros medicamentos podem favorecer o desenvolvimento de insuficiência renal aguda (IRA).

Como expõe Fine (2013), em levantamento de estudos observacionais, 70% das pessoas com 65 anos ou mais usam AINES pelo menos uma vez por semana, sendo que metade delas toma pelo menos 7 doses por semana, evidenciando que os AINES continuam a ser uma escolha

viável entre médicos e pacientes para o tratamento de uma variedade de condições dolorosas. Os dados disponíveis sugerem que os eventos adversos relacionados a esses medicamentos representam desafios clínicos e econômicos para os diferentes sistemas de saúde.

De outro modo, Nderitu et al. (2013) por meio de revisão sistemática com metanálise elucidam que o uso de doses regulares de AINEs não está ligada à progressão acelerada da DRC. Contudo, o uso de altas doses desta classe pode aumentar consideravelmente o risco de declínio acelerado da função renal em 26%, devendo priorizar as doses mais baixas quando indicadas. Os autores concluem que não ficaram comprovadas justificativas claras sobre relação causal entre o uso de AINEs e um risco aumentado de desenvolvimento de DRC moderada a grave.

Entretanto, em estudo de caso controle conduzido por Ingrasciotta et al. (2015) com 158.510 pacientes, sendo 1.989 diagnosticados com DRC, os resultados apresentaram variabilidades de riscos de dano renal crônico entre os AINEs, onde o uso prolongado de AINEs, com meia-vida mais longa, como os oxicams (inibidores preferenciais da COX-2) utilizados por mais de 180 dias, acarretam um risco aumentado de causar DRC. Da mesma maneira, o uso de cetorolaco (inibidor não seletivo de COX), mesmo em períodos mais curtos (até 90 dias), também está associado a um risco aumentado de DRC, os tratamentos analisados atuam como desencadeadores de deterioração da função renal em pacientes com dano renal de característica subclínica, levando à DRC clinicamente manifestada.

Desfechos semelhantes confirmados em estudos observacionais anteriores conduzidos por Griffin et al. (2000), os quais identificaram que usuários em uso de ibuprofeno, fenoprofeno, indometacina e piroxicam foram associados a 63% do aumento de risco para lesões renais, e pessoas que receberam prescrição de mais de um simultaneamente também apresentaram níveis significativamente elevados para LRA.

Pacientes idosos e com comorbidades, que por si já levam à diminuição da TFGe, aumentam o risco de nefrotoxicidade relacionada aos AINEs. De fato, os estudos selecionados apontam que HAS, doenças hepáticas, renais ou crônicas ou com volume sanguíneo circulante reduzido, e pacientes em uso de AINEs em combinação com diuréticos, inibidores do SRAA e iECA podem afetar de forma sinérgica a perda de mecanismos compensatórios de vasodilatação renal aumentando os riscos de danos renais e a progressão da DRC (DREISCHULTE et al., 2015; ZHANG et al., 2017; CAVALCANTI et al., 2019; DROZDZAL et al., 2021)

As evidências levantadas nos artigos selecionados são respaldadas por Tsai et al. (2015) a qual demonstra uma relação positiva entre o uso de AINEs por período superior a 90 dias e o aumento do risco de DRC em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2, nessa mesma perspectiva,

Chiu et al. (2015) concluiu que em idosos, pacientes com doenças crônicas, independentemente da classe e da seletividade do AINE, o risco de DRC aumenta em uma questão dose-dependente, pois em mais de 12 mil pacientes acompanhados que tinham comorbidades e faziam uso de AINEs, cerca de 10% deles desenvolveram DRC com significância estatística.

As discussões dos autores expressam o conhecimento dos aspectos fisiopatológicos causados por diferentes mecanismos de ação dos AINEs sobre a função renal, no entanto, abordagens foram feitas sobre condições clínicas dos pacientes, como idade, presença de comorbidades e características farmacoterapêuticas como dose, tempo de tratamento e interações medicamentosas influenciando nos impactos e gravidades quanto aos danos renais, além disso, as conclusões alertam sobre cuidados importantes no uso de AINEs em pacientes com desordens renais devido ao agravamento e progressão da DRC para estágios mais avançados.

Os estudos observacionais e revisões sistemáticas apresentadas podem nortear e ampliar as discussões do uso de AINEs em relação aos possíveis eventos de lesões renais e em quadros de DRC.

3.2 RECOMENDAÇÕES FARMACOTERAPÊUTICAS ABORDADAS

A consequente inibição da enzima COX independente da isoforma pode agravar danos renais existentes antes do início de tratamentos com AINEs, com isso, adequações na farmacoterapia, ajuste de dose e controle de tempo de administração são fundamentais para contribuir com menores riscos de danos ao sistema renal dos pacientes (CAVALCANTI et al., 2019).

Conclusões semelhantes alcançadas por Fine (2013), o qual recomenda que encontrar a dose eficaz mais baixa e a duração mais curta do tratamento, com eficácia clínica suficiente, deve ser o objetivo farmacoterapêutico principal nesses pacientes. De fato, Yujing et al. (2014) evidencia que a ingestão de AINEs a longo prazo (≥ 48 meses) foi associada à redução da função renal independentemente de fatores relacionados aos pacientes e/ou presença de comorbidades.

Além das complicações renais, os AINES podem causar alterações gastrointestinais (perfuração e ulcera gástrica), hepáticas (cirrose), cardiovasculares e plaquetárias (eventos trombóticos), necessitando de cautela e indicações adequadas na sua prescrição. São medicamentos que se utilizados a longo prazo, aumenta a morbidade, principalmente em idosos, por utilizarem diversos outros medicamentos e em pacientes que já sofrem de DRC (CAVALCANTI et al., 2019).

No estudo de Meuwesen et al. (2016) identificou que um entre três a quatro pacientes com DRC estão recebendo prescrições de AINEs em dosagens similares e até superiores a dosagens diárias recomendadas para pacientes com função renal normal, e esses aspectos farmacoterapêuticos contribuem para pioras no prognóstico da doença em pacientes com DRC. O estudo recomenda maior cautela pelos prescritores e farmacêuticos no acompanhamento clínico de pacientes de risco em uso de AINEs.

Nessa concepção, Bell et al. (2018) em revisão sistemática com metanálise demonstra cuidados importantes com o uso de AINEs em pacientes de alto risco, devendo ser aplicado o julgamento clínico com base no perfil individual e estratégias analgésicas alternativas podem ser empregadas em casos de necessidades pós-cirúrgicas.

A análise realizada por Elhafeez et al. (2019) identifica que mais de 40% dos pacientes com DRC utilizaram AINEs por um período superior a 1 ano e apenas 12,2% por menos de 1 ano e que as prescrições médicas de AINEs tendem a desconsiderar a avaliação das funções renais dos pacientes especialmente os de alto risco. O estudo recomenda a importância de comunicar os efeitos do uso desses medicamentos, especialmente a sua nefrotoxicidade e potenciais interações com inibidores do SRAA e diuréticos, aos médicos, outros prescritores e à sociedade.

De acordo com Lefebvre et al. (2020), apesar das recomendações para evitar AINEs em pacientes com DRC, pode ser difícil, dados os potenciais efeitos benéficos dos AINEs na qualidade de vida e no alívio da dor nesses pacientes. Corroborado a essa visão, os estudos de Teo et al. (2023) concluem que o uso de AINEs sistêmicos ou tópicos levaram a desfechos renais agudos e LRA. As indicações de uso e a presença de alternativas terapêuticas permanecem considerações importantes a serem avaliadas em estudos futuros nesta área, a fim de reduzir o uso de AINEs em populações com fatores de risco.

Como expõe Lima et al. (2021), em seu estudo de revisão de análises sistemáticas objetivando fornecer uma ampla síntese de evidências disponíveis sobre a segurança dos AINEs em pacientes com diferentes perfis de idade e comorbidades associadas, esses medicamentos são considerados inadequados em 25% dos pacientes e em 50% daqueles com mais de 65 anos, e com a probabilidade de inadequações na prescrição ser cinco vezes maior nessa faixa etária concluindo sobre a associação entre doses elevadas de AINEs e danos renais.

De forma complementar aos cuidados dos pacientes em uso de AINEs, Moss et al. (2022) recomenda o monitoramento rotineiro da função renal pelo menos semestralmente em pacientes, com função renal estável e sem fatores de risco para doença renal, que tomam

mesalazina (AINE do tipo aminossalicilato, inibidor não seletivo de COX) como terapia para doença inflamatória intestinal.

Em estudo conduzido por Harezlak et al. (2022), por meio de revisão da literatura, os casos de lesões renais causadas por AINEs foram observados principalmente entre os pacientes que tomaram doses diárias acima do máximo recomendado, em decorrência da falta de supervisão da farmacoterapia do paciente. Os autores recomendam a participação fundamental do farmacêutico na supervisão clínica da farmacoterapia (governança clínica) conectada com as melhores práticas clínicas para prevenir danos renais causados pelo uso não racional de AINEs.

Os AINEs são frequentemente iniciados pelo paciente, pois a maioria está disponível sem receita médica. Os médicos ou farmacêuticos muitas vezes não sabem quais outros medicamentos o paciente está tomando. Além disso, os médicos podem não ter informações sobre medicamentos prescritos por outros especialistas (ONDER et al., 2017; HAREZLAK et al., 2022).

O acompanhamento farmacoterapêutico como intervenção farmacêutica é de extrema importância como recomendado em alguns estudos, tendo em vista ser essencial a educação junto ao paciente e as contribuições de análises de prescrições e interações medicamentosas junto aos profissionais prescritores objetivando diminuir os riscos e danos potenciais do uso prolongado desses medicamentos sobre a função renal e progressão da DRC.

Nesse sentido, os artigos selecionados, de maneira geral, sugerem cautela no uso de AINEs em pacientes com DRC devendo evitar o uso por períodos superiores a 6 meses e com avaliação permanente da função renal independente de fatores de risco associados, assim como, uma farmacoterapia baseada em evidências clínicas de que os benefícios superem os riscos. A intervenção farmacêutica se destaca como mediadora do processo de prevenção e orientadora dos riscos para evitar lesões renais e prognósticos desfavoráveis.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso prolongado de AINEs por um período superior a 6 meses sem o devido acompanhamento farmacoterapêutico e avaliações clínicas sobre aspectos de benefício e risco, além de fatores associados ao paciente, como comorbidades, idade e politerapia farmacológica foram condições importantes que podem causar alterações hemodinâmicas e consequentes danos renais aumentando os riscos de desenvolver DRC.

Em relação à progressão da DRC, não houve consenso entre os autores pois a literatura destaca que o uso de doses regulares de AINEs não está associado à progressão acelerada da

DRC. Mas, por outro lado, estudos relataram que doses elevadas podem aumentar o risco de declínio acelerado da função renal e doses mais baixas devem ser preferidas quando indicadas.

Os estudos recomendam cautelas e até mesmo restrições quanto ao uso de AINEs em pacientes idosos, com comorbidades e principalmente com alterações renais prévias ao tratamento, assim como, avaliação contínua da função renal, independentemente dos fatores de risco associados. O acompanhamento farmacoterapêutico, como uma intervenção farmacêutica, é estratégia importante na educação dos pacientes, análise de prescrições e interações medicamentosas favorecendo o uso racional de AINEs em pacientes com DRC.

REFERÊNCIAS

- ABD ELHAFEEZ, Samar et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs among chronic kidney disease patients: an epidemiological study. *Journal of the Egyptian Public Health Association*, (2019), v. 94, p. 1-8.
- ANDRASSY, Konrad M. Comments on 'kdigo 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. *Kidney international*, (2013), v. 84, n. 3, p. 622-623.
- BARRETTI, Pasqual. O novo Censo Brasileiro de Diálise. *Brazilian Journal of Nephrology*, (2022).
- BATLOUNI, M. "Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares." (2010).
- BELL, Samira, et al. "Effects of peri-operative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative kidney function for adults with normal kidney function." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11 (2018).
- BRENNAN, R., Wazaify, M., Shawabkeh, H. et al. A Scoping Review of Non-Medical and Extra-Medical Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). *Drug Saf*, (2021), 44, 917–928.
- CASTRO, Tássia Lima Bernardino et al. Função renal alterada: prevalência e fatores associados em pacientes de risco. *Revista cuidar* (2020), v. 11, n. 2.
- CHMIELEWSKI, Michał; JAKIMOWICZ-TYLICKA, Marzena; RUTKOWSKI, Bolesław. Analgesics—still a nephrological cause for concern?. In: *Renal Disease and Transplantation Forum*. (2015). p. 63-68.
- CHANDRASEKHARAN NV, Simmons DL. The cyclooxygenases. *Genoma Biol.* (2004).
- CHIU, Hsien-Yi et al. Increased risk of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis associated with cardiovascular complications—a national population-based cohort study. *PloS one*, (2015) v. 10, n. 9, p. e0136508.
- DA SILVA OLIVEIRA, Douglas et al. Utilização de anti-inflamatórios não esteroides em idosos: uma revisão integrativa. *Revista Saúde*. (2022). v. 18, n. 1.
- DAUDT, Helena ML; Van Mossel, Catherine; SCOTT, Samantha J. Enhancing the scoping study methodology: a large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework. *BMC medical research methodology*, (2013), v. 13, p. 1-9.
- DE FREITAS, Maria Amélia Albuquerque et al. Chronic kidney disease: the impact of hemodialysis on the quality of life of the elderly people. *Brazilian Journal of Health Review*, (2021) v. 4, n. 6, p. 27998-28004.
- DE LABRY LIMA, A. Olry, et al. "Safety considerations during prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), through a review of systematic reviews." *Anales del sistema sanitario de Navarra*, (2021), v. 44. No. 2.

DE OLIVEIRA, Cássia Cristina et al. Qualidade de vida de pessoas com insuficiência renal e as possíveis causas desta doença. *Brazilian Journal of Surgery & Clinical Research*, (2017), v. 21, n. 1.

DE SOUSA MOURA, Adriane et al. Automedicação: Revisão Sobre os Impactos na Saúde pelo Uso Irracional dos Anti-Inflamatórios/Self-medication: Review of the Health Impacts of the Irrational use of Anti-Inflammatory Drugs. ID on line. *Revista de psicologia*, (2022), v. 16, n. 61, p. 26-39.

DREISCHULTE, Tobias, et al. "Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury." *Kidney international*, (2015): 88.2, 396-403.

DROŹDŹAL, S., Lechowicz, K., Szostak, B., Rosik, J., Kotfis, K., Machoy-Mokrzyńska, A., & Gawrońska-Szklarz, B. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs—Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacology research & perspectives*, (2021). 9(4), e00817.

FINE, Michael. "Quantifying the impact of NSAID-associated adverse events." *Am J Manag Care* 19.14 Suppl (2013): s267-72.

FOREMAN, Kyle J. et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *The Lancet*, (2018), v. 392, n. 10159, p. 2052-2090.

GRIFFIN MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*. (2000);151(5):488-96.

HARIRFOROOSH, Sam; ASGHAR, Waheed; JAMALI, Fakhreddin. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, (2013). v. 16, n. 5, p. 821-847.

HAREŹLAK, Tomasz, et al. "Drug interactions affecting kidney function: beware of health threats from triple whammy." *Advances in Therapy* (2022): 1-8.

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

INGRASCIOтта, Ylenia, et al. "Association of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease: a population-based case control study." *PLoS One*. (2015), 10. v. 4, pág. e0122899.

JAGER K.J., Kovesdy C., Langham R., et al. A single number for advocacy and communication - Worldwide, more than 850 million individuals have kidney disease. *Kidney Int*. (2019), v. 34, n. 11, p. 1803-1805.

KOVESDY C.P. Epidemiology of chronic kidney disease: An update 2022. *Kidney Int. Suppl*. (2022), v. 1, pág. 7-11.

LEFEBVRE C, Hindié J, Zappitelli M, Platt RW, Filion KB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease: a systematic review of prescription practices and use in primary care. *Clin Kidney J.* (2019);13(1):63-71.

LEVIN, A. S. et al. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int. Suppl.*, (2013), v. 3, n. 1, p. 19-62.

LIPWORTH, Loren et al. High prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug use among acute kidney injury survivors in the southern community cohort study. *BMC nephrology*, (2016), v. 1, pág. 1-9.

LUCAS, Guilherme Nobre Cavalcanti, et al. "Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs." *Brazilian Journal of Nephrology* 41 (2018): 124-130.

MCKAY, Fiona H. et al. Evaluating mobile phone applications for health behaviour change: A systematic review. *Journal of telemedicine and telecare*, (2018), v. 24, n. 1, p. 22-30.

MEUWESEN, Willem P., et al. "Prescribing patterns of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease patients in the South African private sector." *International journal of clinical pharmacy*, (2016): 38, 863-869.

MOSS, James G. et al. 5-ASA induced interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *European Journal of Medical Research*, (2022), v. 27, n. 1, p. 61.

NDERITU, P., Doos, L., Jones, P. W., Davies, S. J., & Kadam, U. T. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Family practice*, (2013). 30(3), 247-255.

ONDER, Graziano; MARENGONI, Alessandra. Polypharmacy. *JAMA*, (2017). v. 318, n. 17, p. 1728-1728.

PAN, Yujing et al. Status of non-steroidal anti-inflammatory drugs use and its association with chronic kidney disease: a cross-sectional survey in China. *Nefrologia*, (2014), v. 19, n. 10, pág. 655-660.

RIBEIRO, Beatriz Maria dos Santos Santiago et al. Motivos de lesões renais em pacientes que realizam hemodiálise. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, (2019), v. 11, n. 2, p. e140-e140.

SILVA, Laynara Santos et al. Incidence of self-medication in the indiscriminate use of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents among university students of Imperatriz-MA. *Brazilian Journal of Health Review*, (2019) v. 2, n. 2, p. 862-887.

SESSO RC, Lopes AA, Thomé FS. et al. Inquérito brasileiro de diálise crônica 2013: análise das tendências entre 2011 e 2013. *Brazilian Journal of Nephrology*, (2014), v. 36, n. 4, p. 476-81.

SESSO, R. C., Thomé, F. S., Lopes, A. A., Lugon, J. R., & Martins, C. T. Brazilian chronic dialysis survey 2017. *Brazilian Journal of Nephrology*, (2019). 41(2), 208-214.

TEO, Su Hooi, et al. "Non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease and risk of acute adverse kidney events according to route of administration." *International Urology and Nephrology*. (2023): 55.3, 679-686.

TSAI HJ, Hsu YH, Huang YW, Chang YK, Liu JS, Hsu CC. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of chronic kidney disease in people with Type 2 diabetes mellitus, a nationwide longitudinal cohort study. *Diabet Med*. (2015), v, (3) p:382-90.

ZHANG, Xinyu, et al. "Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis." *BMC nephrology*. (2017): 18.1, 1-12.