

## NEFROTOXICIDADE DO IBUPROFENO

Taiane Fracaro do Nascimento<sup>1</sup>, Luciana Nowacki<sup>2</sup>

### Resumo

Esse trabalho é uma revisão de literatura com o objetivo de avaliar a nefrotoxicidade relacionada a classe de antiinflamatórios não esteroidais, mais especificadamente ao medicamento ibuprofeno. Os antiinflamatórios não esteroidais fazem a inibição da prostaglandina, ou seja, das isoenzimas ciclooxigenase 1 e ciclooxigenase 2, atuando somente em indivíduos que já tenham alguma predisposição renal, causando em diversas patologias severas em todo o sistema renina-angiotensina, alguns estudos definem a relação do ibuprofeno e das doenças renais, estejam relacionados com a curva do ácido araquidônico após a inibição da síntese das ciclooxigenase. O ibuprofeno provém, do ácido isobutilfenilpropanóico, utilizado para o tratamento de dores de cabeça, doenças reumatológicas, inflamações e febre, sua venda é realizada sem prescrição médica, facilitando o uso inapropriado para indivíduos que já possuem doenças concomitantes, como diabetes e hipertensão, podendo sim, gerar um comprometimento renal, e uma grande intoxicação no indivíduo, vindo a ser agudo ou crônico, principalmente em pessoas idosas, onde elas já fazem o uso em conjunto com vários outros medicamentos. Esses fármacos, são normalmente consumidos pelos pacientes em doses elevadas e de longa data, assim, com consequência os rins acabam perdendo sua funcionabilidade, diminuindo a filtração dos glomérulos renais, ocasionando desde uma retenção de sal, com consequência da elevação na pressão sanguínea e edemas pelo corpo, causa também, insuficiência renal aguda atuando na elevação da creatina sérica e diminuindo a taxa de filtração glomerular e albumina no sangue, se essas pessoas, não tiverem um acompanhamento médico e uma melhora, a longo prazo, pode acarretar em uma doença renal crônica. Por isso, médicos e biomédicos têm de, tomar medidas preventivas nesse acompanhamento desses indivíduos que fazem o uso do ibuprofeno e que por toda via, já possuem alguma doença renal, devem sempre observar exames bioquímicos e queixas e sintomas desses pacientes.

**Palavras-chave:** Nefrotoxicidade. Rins. Ibuprofeno. Antiinflamatórios não esteroidais.

### Abstract

This work is a review of the literature with the objective of evaluating nephrotoxicity related to the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs, more specifically to the drug ibuprofen. Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit prostaglandin, ie cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 isoenzymes, acting only in individuals who already have a renal predisposition, causing several severe pathologies throughout the renin-angiotensin system, some studies define the relationship ibuprofen and renal diseases, are related to the arachidonic acid curve after the inhibition of cyclooxygenase synthesis. Ibuprofen comes from isobutylphenylpropanoic acid, used for the treatment of headaches, rheumatology, inflammation and fever. Its sale is made without a prescription, facilitating the inappropriate use for individuals who already have concomitant diseases such as diabetes and hypertension, can generate a renal impairment and a great intoxication in the individual, becoming acute or chronic, mainly in the elderly, where already use along with several other medications. These drugs are normally consumed by patients in high doses and long-term, so the kidneys eventually lose their function, reducing the filtration of the renal glomeruli, resulting in a salt retention, resulting in elevated blood pressure and edema by the body, also causes, acute renal failure acting in the elevation of serum creatine and decreasing the rate of glomerular filtration and albumin in the blood, if these people do not have a medical follow-up and an improvement in the long term can lead to a renal disease chronic. Therefore,

<sup>1</sup> Acadêmico do curso de Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná. Endereço eletrônico para correspondência: Taiane Fracaro do Nascimento, taianefracaro@yahoo.com.br

<sup>2</sup> Bióloga, Professor Mestre, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR. Endereço eletrônico para correspondência: [Luciana Nowacki](mailto:Luciana.Nowacki@utp.com): luciana.nowacki@utp.com

physicians and biomedicians must take preventive measures in the follow-up of those individuals who use ibuprofen and who already have some kidney disease, they should always observe biochemical tests and complaints and symptoms of these patients.

*Keywords:* Nephrotoxicity. Kidneys. Ibuprofen. Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

## Introdução

A pesquisa da nefrotoxicidade relacionadas a antiinflamatórios não seletivos nos últimos anos tem sido bem comentada, observa-se as vendas desses fármacos cresceu gradativamente, com uma população mais idosa e necessitada desses medicamentos, utilizando como doses terapêuticas para o tratamento de dores, inflamações e febre (HARRIS, 2006). Os medicamentos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o mais utilizado para analgesias, eles integram um grande grupo de fármacos que são utilizados para diversas patologias (ABECHUCO et al., 2012). Além disso com o fácil acesso as prateleiras de farmácias, vendas sem prescrições medicas, desses fármacos, os indivíduos consomem muito mais medicamentos no seu dia, acarretando reações adversas e interações medicamentosas (LIMA et al., 2016).

Segundo estudos, as doenças que tem maior prescrições de AINEs são: doenças reumatologias, dores nas costas e garganta, sendo eficaz para o tratamento dessas inflamações, sendo assim as mulheres, tendem a consumir mais drogas que os homens, em razão que elas estão mais preocupadas com a saúde, devido ao seus hormônios e sua rotina (LIMA et al., 2016).

Os AINEs causam grandes impactos ao corpo humano (VOGT, et al., 2009). De acordo com MELGAÇO et al., (2014, pág. 383). “os rins recebem aproximadamente 25% de todo o debito cardíaco e constituem o órgão primordial na função de excreção”. Dito isso, quando ocorre altas concentrações medicamentosas o sistema renal por completo pode vir a sofrer algum impacto (MEGALAÇO et al., 2010).

Esses fármacos fazem a inibição das enzimas ciclooxigenase, prostaglandinas (PGs) e tromboxane (HARRIS, 2006). As isoenzimas prostaglandinas estão diretamente relacionadas com as enzimas ciclooxigenase (WEIR, 2002). Esses medicamentos atuam no bloqueio das enzimas ciclooxigenase 1 (COX-1), que tem como função controlar o sistema renal e ciclooxigenase 2 (COX-2) atua na inflamação do corpo e na excreção de sal e água (HORL, 2010).

Em pessoas saudáveis, essas enzimas não exercem nenhuma função no sistema renina-angiotensina. Mas em indivíduos que tenham alguma predisposição renal, uma baixa perfusão renal, as PGs têm como função regular o tônus vascular, e no equilíbrio hidroeletrólítico no sistema (HARRIS, 2006).

O sistema renal é essencial na excreção de drogas, podendo ter como consequência uma lesão renal aguda, mesmo em doses pequenas (DIXIT et al., 2010). Além disso, possui uma hemodinâmica intraglomerular, na qual os rins regulam essa pressão, preservando a taxa de filtração

glomerular de todos os néfrons de ambos os rins, junto com isso fazendo a produção de urina e a excreção de vários metabolitos (NAUGHTON, 2008). Os AINEs podem interferir na capacidade da filtração, como consequência uma lesão renal aguda (NAUGHTON, 2008). Também, os AINEs são capazes de provocar efeitos colaterais cardíacos e gastrointestinal, com grande frequência causam uma série de problemas (ABECHUCO et al., 2012)

O ibuprofeno é um AINE, utilizado como antiinflamatório, analgésico e antipirético, é derivado do ácido propiônico, cada vez mais consumido no mundo todo, foi descoberto em 1969, sendo mais eficaz que a aspirina (BUSHRA *et al.*, 2010). Porém ele pode acarretar doenças renais em pacientes que já tenham uma predisposição, ou seja, indivíduos que já possuam algum histórico de doença renal, pressão arterial, diabetes ou algum problema cardíaco (PERAZELLA *et al.*, 1991).

O uso do ibuprofeno em pacientes de risco pode vir a ocasionar uma insuficiência renal aguda ou nefrite intersticial aguda induzida pelo medicamento (PERAZELLA *et al.*, 1991).

Doenças sistêmicas, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, acomete a nefrotoxicidade do ibuprofeno, por estar incluída na cronicidade de seu consumo (OLAYA *et al.*, 2009).

O presente trabalho tem como objetivo avaliar a nefrotoxicidade causada por antiinflamatórios não esteroidais, mais especificadamente aos efeitos farmacológicos do ibuprofeno.

## Metodologia

O trabalho é uma pesquisa de revisão de literatura, onde as bases de dados consultados foram: Scielo, Pubmed, Portal da Capes, Science Direct e para a seleção dos artigos e textos foram utilizadas as seguintes palavras-chave: nefrotoxicidade, ibuprofeno, AINEs, anti-inflamatório não esteroidais, filtração glomerular, insuficiência renal, efeito colateral de AINEs, toxicidade de drogas, entre outros. A busca foi realizada no período de julho a novembro de 2018 e a revisão contou com artigos dos últimos 7 anos.

## Discussão

### 3.1. Fisiopatologia renal e o Cox

As ciclooxigenase são enzima responsável pelo metabolismo inicial da taxa de ácido araquidônico a prostaglandinas (HORL, 2010). A isoenzima COX-1 tem a função de manutenção pelo corpo, já a COX-2 atua diretamente em alguns órgãos, nos rins ela atua nos distúrbios hidroeletrólíticos (ZARGHI *et al.*, 2011).

As prostaglandinas têm a sua síntese através dos fosfolípidios das membranas, sua conversão ocorre através do ácido araquidônico, logo após ocorre a conversão em prostaciclina e tromboxanos (MEGALAÇO *et al.*, 2010). Elas são responsáveis por vários efeitos no organismo, como manter a integridade gastrointestinal, coagulação sanguínea, fluxo sanguíneo, dentre outras funções (WEIR,

2002). Já no rim é aplicada para melhorar a filtração glomerular pela irrigação renal, fazem a liberação de renina, e assim realizando a reabsorção de sais e água na alça de Henle (HORL, 2010). Existem vários tipos de prostaglandinas pelo organismo, e os efeitos dos AINEs afetam principalmente a PGI<sub>2</sub>, prejudicando a vasodilatação e na função homeostática, consequentemente causando uma hipercalcemia e um aumento da pressão sanguínea (WEIR, 2002). A PGE<sub>2</sub>, é identificada como os sinais de inflamação (calor, rubor, dor), atuando no sistema nervoso, sendo responsáveis para as respostas à inflamação (ZARGHI *et al.*, 2011), essa enzima é encontrada na alça de Henle, quando ela é inibida por AINEs pode aumentar o risco de perfusão renal, intensificando assim a reabsorção de sais e água, com consequência o ganho de peso e edema (WEIR, 2002).

Foi descoberta em 2002 a COX-3, que é derivada da isoenzimas COX-1, encontrada no sistema nervoso central, ela é inibida pelos AINEs, principalmente pelo acetaminofeno e o ibuprofeno, com consequência diminuindo a dor e a febre nos indivíduos. Todavia, essa relevância ainda não está clara em estudos recentes (ZARGHI *et al.*, 2011).

### 3.2 Mecanismo dos AINEs

A nefrotoxicidade dos AINEs foi identificada contendo efeitos agudos e crônicos nos pacientes, principalmente em pessoas idosas, e está associada a uma queda da função renal (GOOCH *et al.*, 2007). As reações adversas acometem principalmente o rim e o trato gastrointestinal (HORL, 2010). A maior suscetibilidade dos AINEs ocorre quando o volume sanguíneo arterial é afetado, promovendo a inibição das prostaglandinas (WEIR, 2002). Consequentemente resultando na retenção de sal, elevando a pressão arterial e causando um edema periférico, também podendo resultar uma hipercalcemia (HARRIS, 2006).

Tratamentos concomitantes com os AINEs na maioria das vezes, são beta bloqueadores, diuréticos, bloqueadores de cálcio, fazendo com que esses efeitos adversos se tornem mais comuns nesses indivíduos (ABECHUCO, *et al.*, 2012).

### 3.3 Ação do ibuprofeno

O ibuprofeno é um fármaco antiinflamatório e antipirético e tem sua fórmula 2-(4-isobutilfenil), com mais de 50 anos no mercado (ALARCÓN *et al.*, 2016). Esse medicamento pertence à classe dos não seletivos, ou seja, inibindo a ciclooxigenase (OLAYA *et al.*, 2009).

Sua dosagem varia de 200 a 800 mg, com concentrações séricas que atingem de 1 a 2 horas após ser consumida via oral, e sua eliminação é realizada em 24 horas (BUSHRA *et al.*, 2010). O ibuprofeno intravenoso para o tratamento de dor tem sua ação em até 7 minutos, e atinge um pico mais elevado da sua concentração plasmática do que o pela via oral (ALARCÓN *et al.*, 2016).

Algumas pesquisas indicam que a causa mais possível para que o ibuprofeno provoque doenças renais, é pelo desvio do ácido araquidônico após a inibição na síntese de ciclooxigenase (PERAZELLA *et al.*, 1991).

O seu uso inadequado pode levar a uma intoxicação medicamentosa, no qual a sua eliminação ocorre na maior parte nos rins, na ingestão de baixas doses pode ocorrer manifestações clínicas tais como: náuseas, desconforto abdominal, cefaleia. Já em doses altas do ibuprofeno, pode vir a ser fatal, podendo ocasionar insuficiência renal (OLAYA *et al.*, 2009).

### 3.4 Insuficiência renal aguda causada por AINEs

Pacientes mais idosos, manifestam uma queda normal do sistema renal, por isso deve-se atentar aos AINEs e medicamentos concomitantes, como beta bloqueadores, que dilatam a arteríola eferente e diuréticos que costumam diminuir o volume intravascular renal, aumentando o risco de lesão renal aguda (PAI, 2015).

A insuficiência renal aguda é decorrente ao consumo prolongado desses medicamentos, definido pelo ganho de peso e baixa filtração glomerular nos rins (HARRIS, 2006). Os indivíduos costumam sentir fadiga, principalmente edema e baixa diurese, pelo fato da redução do fluxo sanguíneo renal (PAI, 2015).

A insuficiência renal aguda causada pelo ibuprofeno, envolvem uma queda na taxa de filtração glomerular, uma hipoalbuminemia, a elevação da creatinina sérica no soro (PERAZELLA *et al.*, 1991).

### 3.5 Nefrite intersticial aguda pelo ibuprofeno

A nefrite intersticial aguda, está associada a inflamação do interstício renal (MEGALAÇO *et al.*, 2010). É provocada por alterações inflamatórias de medicamentos, causando uma resposta alérgica aos rins (NAUGHTON, 2008).

### 3.6 Insuficiência renal crônica

A doença renal crônica (DRC) é uma lesão renal, determinada por uma redução na função renal ou na filtração dos rins (PAI, 2015). O uso do AINEs a mais de um ano, pode calhar a cronicidade da doença, principalmente naqueles pacientes que chegaram a desenvolver uma nefrite intersticial aguda (MEGALAÇO *et al.*, 2010)

Na DRC, altas doses dessas drogas, podem levar a uma progressão mais rápida de dano aos rins, assim como resultado na redução na taxa de filtração glomerular (GOOCH, *et al.*, 2007).

### 3.7 Distúrbios hidroeletrólíticos

É a complicação mais frequente para usuários de AINEs, no qual potencializam os efeitos da arginina vasopressina (MEGALAÇO, *et al.*, 2010).

A isoenzima COX-2 ativa o sistema renina-angiotensina. Esse sistema é responsável pelo mecanismo da vasoconstrição, obtendo uma reabsorção de sais. Com inibição dessa enzima, ocorre um aumento na pressão sanguínea, fazendo com que aconteça uma redução na ativação do

sistema (HORL, 2010). Conseqüentemente demonstrando uma redução de proteinúria, causada pela queda da pressão sanguínea (VOGT *et al.*, 2009).

Esses fármacos, são consumidos por todas as idades, e as vezes, a causa de efeitos colaterais é que esses indivíduos não consomem água suficiente, acarretando numa desidratação no corpo, assim, agravando riscos de dano renal (DIXIT *et al.*, 2010).

### 3.8 Medidas Preventivas

Para evitar problemas futuros a esses pacientes, os profissionais da saúde devem ter um maior controle sobre a função renal desses indivíduos, antes e depois do tratamento com AINEs (ABECHUCO *et al.*, 2012). Caso ocorra um aumento na taxa da filtração glomerular, deve-se interromper o seu uso do AINE (NAUGHTON, 2008).

A creatinina sérica, é um bom exame para observar a taxa de filtração glomerular dos rins, a elevação dela indica alguma lesão renal, onde os rins não estão conseguindo fazer uma excreção dos produtos metabolitos (ABECHUCO *et al.*, 2012).

Para o tratamento causado pela intoxicação por ibuprofeno, é recomendado que o paciente procure um pronto atendimento para uma avaliação vital do indivíduo, logo em seguida uma descontaminação digestiva (OLAYA *et al.*, 2009).

### Considerações Finais

Os antiinflamatórios não esteroidais, de fato causam efeito adversos aos indivíduos, principalmente a nefrotoxicidade que está relacionada a inibição das prostaglandinas naqueles pacientes que já possuem um comprometimento renal, ou em indivíduos que apresentam alguma doença primária preexistente, tal como hipertensão e diabetes, por isso, o uso dessa classe de medicamentos deve ser cauteloso, essencialmente em pessoas mais idosas por já disporem de doenças prévias em seu organismo.

Como a venda e o uso do ibuprofeno é de fácil acesso a qualquer pessoa, sem ao menos precisar de uma receita médica, torna-se prejudicial ao organismo, tanto para o sistema renal quanto para outros sistemas do corpo humano.

A biomedicina, voltada diretamente para análises clínicas tem um papel crucial nas doenças renais, no acompanhamento da funcionabilidade dos rins, dosando exames bioquímicos, como a creatinina, ureia, e eletrólitos, tanto no soro do paciente quanto na urina, assim, médicos e biomédicos conseguem evitar um dano maior para o paciente. Métodos mais eficientes e rápidos para avaliar a evolução da lesão renal ou de outros órgãos, são necessários para entender o mecanismo de intoxicação dos AINEs em especial do Ibuprofeno.

Os estudos e pesquisas relacionados diretamente para o uso do ibuprofeno e o sistema renal não são muito atuais, à vista disso, sugere-se novas pesquisas baseada nesse fármaco.

## Referências

- ABECHUCO, Itziar de Pablo López de; MÚGICA, Ángeles Gálvez; RODRÍGUEZ, Daniel; REY, J. Manuel del; PRIETO, Esther; CUCHI, Miguel; PERUCA, Luis Sánchez; GARCÍA, Fernando Liaño. Uso de antiinflamatorios no esteroideos y monitorización de la función renal. Estudio piloto en un centro de salud de Atención Primaria. *Revista Nefrología*, vol. 32, n.6, pág.777-781, 2012.
- ALARCÓN, A. Zuleta; DIAZ, Fiorda J.; RUIZ, Martínez A.; GURUMETA, Abad A.; MORERA, Torres L.M.; BERGESE, S.D.; Intravenous ibuprofen: clinic experience in the treatment of postoperative pain, *Rev. Soc. Esp. Dolor, Madrid*, v. 23, n. 2, p. 78-87, 2016.
- BUSHRA, Rabia; ASLAM, Nousheen. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal*, vol. 25, nº 3, pág. 155–1661, 2010.
- DIXIT, Mehul; DOAN, Thuy; KIRSCHNER, Rebecca; DIXIT, Naznin. Significant Acute Kidney Injury Due to Non-steroidal Antiinflammatory Drugs: Inpatient Setting. *Pharmaceuticals*, Florida, vol. 3, nº 4, pág. 1279-1285, 2010.
- GOOCH, Katherine; CULLETON, Bruce F.; MANNS, Braden J.; ZHANG, Jianguo; ALFONSO, Helman; TONELLI, Marcello; FRANK Cy; KLARENBACH, Scott; HEMMELGARN, Brenda R. NSAID Use and Progression of Chronic Kidney Disease. *The American Journal of Medicine*, Canadá, vol. 120, nº 3, pág. 280-287. 2007.
- HARRIS, Raymond C. COX-2 and the Kidney. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. vol. 47, nº 1, pág. 37-42, 2006.
- HORL, Walter H. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel)*, v. 3, n. 7 p. 2291-2321, 2010.
- LIMA, Tiago Aparecido Machado; FURINI, Adriana Antônio da Cruz; ATIQUÉ, Tábata Saluum Callile; DONE, Patricia Di; MACHADO, Ricardo Luiz Dantas; GODOY, Moacir Fernandes. Análise de potenciais interações medicamentosas e reações adversas a antiinflamatórios não-esteróides em idosos, *Rev. bras. geriatr. gerontol.*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 533-544, 2016.
- MELGAÇO, Sarah Suyanne Carvalho; SARAIVA, Maria Isabel Ramos; LIMA, Taís Teixeira Correia; SILVA JÚNIOR, Geraldo Bezerra; DAHER, Elizabeth Francesco. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. *Medicina (Ribeirão Preto. Online)*, vol. 43, nº 4, pág. 382-390, 2010.
- NAUGHTON, Cynthia A. Drug-Induced Nephrotoxicity. *Am Fam Physician*, vol.78, nº 6, pág 743-750, 2008.
- PERAZELLA, Mark A; BULLER Gregory. Can Ibuprofen Cause Acute Renal Failure in a Normal Individual? A Case of Acute Overdose. *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 18, nº 5, pág. 600-602, 1991.
- PAI, Amy Barton. Keeping kidneys safe: The pharmacist's role in NSAID avoidance in high-risk patients. *Journal of the American Pharmacists Association*, vol. 55, nº1, pág. 15-25, 2015.
- OLAYA, Acosta A; NOGUÉ, Xarau S; MONTORI, Palacín E; CULLA, Ginestà A; MUNNÉ, Mas P; SALMERÓN, JM. Fracaso renal agudo precoz asociado a una intoxicación por ibuprofeno. *Revista de Toxicología*, vol. 26 nº 2-3, pág. 141-143, 2009.
- VOGT, Liffert; ZEEUW Dick; WOITTIEZ, Arend Jan J.; NAVIS, Gerjan. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibition reduces proteinuria in renal patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 24, nº 4, pág. 1182-1189, 2009.
- WEIR, Matthew R. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 69, nº 1, pág. 53-58, 2002.
- ZARGHI, Afshin; ARFAEI, Sara. Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 10, nº 4, pág. 655-683, 2011.