

Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por anti-inflamatórios não esteroidais

Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs

Autores

Guilherme Nobre Cavalcanti Lucas¹

Ana Carla Carneiro Leitão¹

Renan Lima Alencar¹

Rosa Malena Fagundes Xavier^{1,2,3}

Elizabeth De Francesco Daher⁴

Geraldo Bezerra da Silva Junior¹ 

¹ Universidade de Fortaleza, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Centro de Ciências da Saúde, Fortaleza, CE, Brasil.

² Universidade do Estado da Bahia, Curso de Farmácia, Salvador, BA, Brasil.

³ Universidade Federal da Bahia, Instituto de Saúde Coletiva, Salvador, BA, Brasil.

⁴ Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Clínica, Fortaleza, CE, Brasil.

Data de submissão: 17/05/2018.

Data de aprovação: 05/08/2018.

Correspondência para:

Geraldo Bezerra da Silva Junior.

E-mail: geraldobezerrajr@unifor.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são medicamentos comumente utilizados, associados à nefrotoxicidade, sobretudo quando utilizados cronicamente. Fatores como idade avançada e comorbidades, que por si só já levam à diminuição da taxa de filtração glomerular, aumentam o risco de nefrotoxicidade dos AINEs. O principal mecanismo de ação dos AINEs é a inibição da enzima ciclooxigenase (COX), interferindo na conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas E2, prostaciclina e tromboxanos. Nos rins, as prostaglandinas atuam como vasodilatadoras, aumentando a perfusão renal. Essa vasodilatação atua como uma contrarregulação de mecanismos, como a atuação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, culminando com uma compensação para assegurar o fluxo adequado ao órgão. O uso de AINEs inibe esse mecanismo, podendo causar lesão renal aguda (LRA). Altas doses de AINEs têm sido implicadas como causas de LRA, especialmente em idosos. A principal forma de LRA por AINEs é a hemodinamicamente mediada. A segunda forma de apresentação da LRA induzida por AINEs é a nefrite intersticial aguda, que pode se manifestar com proteinúria nefrótica. O uso de AINEs em longo prazo pode ocasionar doença renal crônica (DRC). Nos pacientes sem doenças renais, jovens e sem comorbidades, os AINEs não apresentam grandes malefícios. Entretanto, por seu efeito dose-dependente, deve-se ter grande cautela no uso crônico, por aumentar o risco de desenvolver nefrotoxicidade.

Palavras-chave: Anti-Inflamatórios; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Toxicidade; Fisiopatologia; Revisão.

ABSTRACT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly used medications associated with nephrotoxicity, especially when used chronically. Factors such as advanced age and comorbidities, which in themselves already lead to a decrease in glomerular filtration rate, increase the risk of NSAID-related nephrotoxicity. The main mechanism of NSAID action is cyclooxygenase (COX) enzyme inhibition, interfering on arachidonic acid conversion into E2 prostaglandins, prostacyclin and thromboxanes. Within the kidneys, prostaglandins act as vasodilators, increasing renal perfusion. This vasodilation is a counter regulation of mechanisms, such as the renin-angiotensin-aldosterone system works and that of the sympathetic nervous system, culminating with compensation to ensure adequate flow to the organ. NSAIDs inhibit this mechanism and can lead to acute kidney injury (AKI). High doses of NSAIDs have been implicated as causes of AKI, especially in the elderly. The main form of AKI by NSAIDs is hemodynamically mediated. The second form of NSAID-induced AKI is acute interstitial nephritis, which may manifest as nephrotic proteinuria. Long-term NSAID use can lead to chronic kidney disease (CKD). In patients without renal diseases, young and without comorbidities, NSAIDs are not greatly harmful. However, because of its dose-dependent effect, caution should be exercised in chronic use, since it increases the risk of developing nephrotoxicity.

Keywords: Anti-Inflammatory Agents; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Toxicity; Physiopathology; Review.



INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), frequentemente prescritos na prática médica como analgesia, antipirético e anti-inflamatório, são uma das classes de medicamentos mais utilizadas no mundo todo. Estudos recentes apontam os AINEs como os medicamentos mais eficazes, por exemplo, para o tratamento da dor associada à crise de cálculo renal, sendo superior inclusive aos opioides.¹ Os maiores consumidores desse grupo de fármacos são indivíduos acometidos por dores crônicas, geralmente associadas a doenças reumatológicas, incluindo artrite reumatoide, osteoartrite e outras afecções osteomusculares.^{2,3,4} A ação farmacológica dos AINEs depende da dose e do tempo utilizado, o que predispõe acometimento de órgãos específicos, sendo o segundo mais acometido o rim. Logo, é uma das drogas que, se utilizadas em longo prazo, aumenta a morbidade principalmente de idosos, visto que utilizam vários medicamentos (anti-hipertensivos, antidepressivos, anticoagulantes) que podem apresentar interações.³ Esses pacientes têm alta probabilidade de desenvolver lesão renal, que pode ser transitória ou não. Entretanto, os expostos com esse uso prolongado de medicamentos são os portadores de doença renal crônica, com aumento de 3 a 4 vezes de riscos de efeitos adversos.⁵

Além das complicações renais, os AINEs podem ocasionar alteração gastrointestinal (perfuração e ulceração gástrica), hepática (cirrose), cardiovascular e plaquetário (eventos trombóticos), corroborando para cautela e indicações adequadas na sua prescrição.⁶

MECANISMO DE AÇÃO DOS AINES

O principal mecanismo de ação dos AINEs é a inibição da enzima ciclooxigenase (COX), tanto central quanto periféricamente, interferindo assim na conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas E₂, prostaciclina e tromboxanos. As prostaglandinas têm ação vasodilatadora, o que é de extrema importância para a manutenção da resistência pré-glomerular, por meio da manutenção da taxa de filtração glomerular e da preservação do fluxo sanguíneo renal.⁷

As enzimas relacionadas com a ação dos AINEs podem ser divididas em COX-1 e COX-2, atuando em regiões distintas. A COX-1 é a que se apresenta na maioria das células, até mesmo fetal e líquido amniótico, e participa dos efeitos fisiológicos, como efeitos reguladores e de proteção. Já a COX-2 é ativada pela inflamação e pelas citocinas pró-inflamatórias.⁸

Com base na classificação dessas enzimas, os AINEs podem ser classificadas em AINEs não seletivos (cetoprofeno, aspirina, naproxeno, flunixin, meglumina e outros), inibidores preferenciais de COX-2 (meloxicam, etodolac, nimesulide) e inibidores altamente seletivos de COX-2 (coxib). A maioria dos efeitos colaterais está relacionada à inibição da COX-1, devido à sua atuação em vários sistemas relacionados com a limpeza celular. Nos rins, estão em maiores quantidades atuando na manutenção da filtração glomerular. Com isso, estudos afirmam que indivíduos com função renal previamente comprometida são os mais acometidos pelo uso tempo-dependente dos AINEs não seletivos. A ação da COX-2 está associada à manutenção hidroeletrólítica no âmbito renal, o que piora seus efeitos em situações de desidratação, diminuição da perfusão renal ou danos renais previamente existentes.⁷

FISIOPATOLOGIA DA LESÃO RENAL POR AINES

Os rins são importantes órgãos para a função excretora do corpo, por receberem por volta de 25% de todo o débito cardíaco.¹ Para que desempenhem adequadamente a sua função de filtração, esses órgãos dispõem de mecanismos regulatórios, como a síntese de prostaglandinas, que atuarão na manutenção da taxa de filtração glomerular (TFG) e da homeostase renal.⁹

O uso de AINEs inibe a cascata do ácido araquidônico, de maneira seletiva ou não, causando efeito não permissivo para a formação de prostaglandinas.¹⁰ Nos rins, as prostaglandinas – principalmente prostaciclina, PGE₂, PGD₂ – atuarão como vasodilatadoras na arteríola aferente, aumentando a perfusão renal, com distribuição do fluxo do córtex para os néfrons na região medular renal. Essa vasodilatação atua como uma contrarregulação de mecanismos, como a atuação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, culminando com uma compensação para assegurar o fluxo adequado ao órgão. O uso de AINEs inibe esse mecanismo, podendo resultar em vasoconstrição aguda e isquemia medular, que podem levar a uma lesão renal aguda.^{2,9,10}

Além da atuação vasodilatadora, a PGE₂, mediante a estimulação de receptores tubulares, vai agir na inibição do transporte de sódio e cloreto na alça ascendente de Henle e nos ductos coletores, por meio da estimulação do receptor EP1, levando à natriurese.

Ademais, a PGE2 exerce ação antagonista nos receptores do hormônio antidiurético (ADH), também promovendo a diurese.^{9,11,12} O uso de AINEs, diante desse quadro, pode acarretar maior retenção de sódio e água, por inibir a produção de PGE2, levando à formação de edema, que muitas vezes é subclínico.⁸ Ensaios clínicos comparando diferentes AINEs evidenciam o desenvolvimento de hipertensão, sobretudo com o uso de doses altas e por tempo prolongado, sendo o ibuprofeno mais implicado.¹³

Além da sua atuação nos rins, as prostaglandinas desempenham diversas funções relacionadas à homeostase, como proteção da mucosa gastrointestinal, ativação plaquetária, atuação no processo de inflamação, broncodilatação, entre outras.²

A Figura 1 ilustra a fisiopatologia da lesão renal induzida por AINEs.

FATORES DE RISCO

A incidência de danos renais causados pelo uso de AINEs não é comum, principalmente quando se trata de indivíduos previamente saudáveis e que não fazem uso abusivo ou de altas doses dessas drogas. Alguns fatores, como idade avançada e comorbidades, que por si só já levam a uma diminuição da TFG, aumentam o risco de nefrotoxicidade dos AINEs, contribuindo para o aparecimento de adversidades. Um dos fatores de risco é a hipertensão arterial sistêmica, que cursa com maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático, levando a uma vasoconstrição, e a inibição da síntese de prostaglandinas leva à perda do mecanismo compensatório de vasodilatação renal.¹⁴

O mesmo se aplica às comorbidades que acarretam diminuição do volume arterial efetivo, como síndrome nefrótica com alto nível de proteinúria, cirrose hepática, principalmente aquelas que apresentam ascite, insuficiência cardíaca e nefrite lúpica. Pacientes portadores dessas condições, quando em uso de AINEs, inibem o mecanismo de compensação dos rins, assim como ocorre nos hipertensos, o que contribui para a lesão renal.^{2,3,8,14}

AINEs E DISTÚRBIOS HIDROELETROLÍTICOS

Como já explicitado acima, as prostaglandinas (PGs) têm função importante na manutenção da atividade renal. A vasodilatação renal induzida por PGs é crítica para a manutenção de uma adequada perfusão renal, por meio de PGE2 e PGI2. As principais alterações hidroeletrólíticas e acidobásicas provocadas por essa classe são a retenção sódica (causando edema e hipertensão), hipercalemia e acidose metabólica decorrentes da menor atividade de COX-1 e COX-2.^{4,15}

A inibição da vasodilatação mediada pelas prostaglandinas (PGE-2) impede uma perfusão renal adequada. Em situações de desregulação do volume arterial circulante, em que há maior estímulo do SRAA, a produção de prostaglandinas (PGE-2, PGI-2) pelo endotélio da arteríola aferente é elevada. Essas prostaglandinas constituem um mecanismo autorregulador em casos de diminuição da perfusão renal, como na insuficiência cardíaca e em condições de hipovolemia, a exemplo da vasodilatação compensatória da arteríola aferente mediada por PGE2 que ocorre em resposta à ação da norepinefrina ou da angiotensina II.^{2,6}

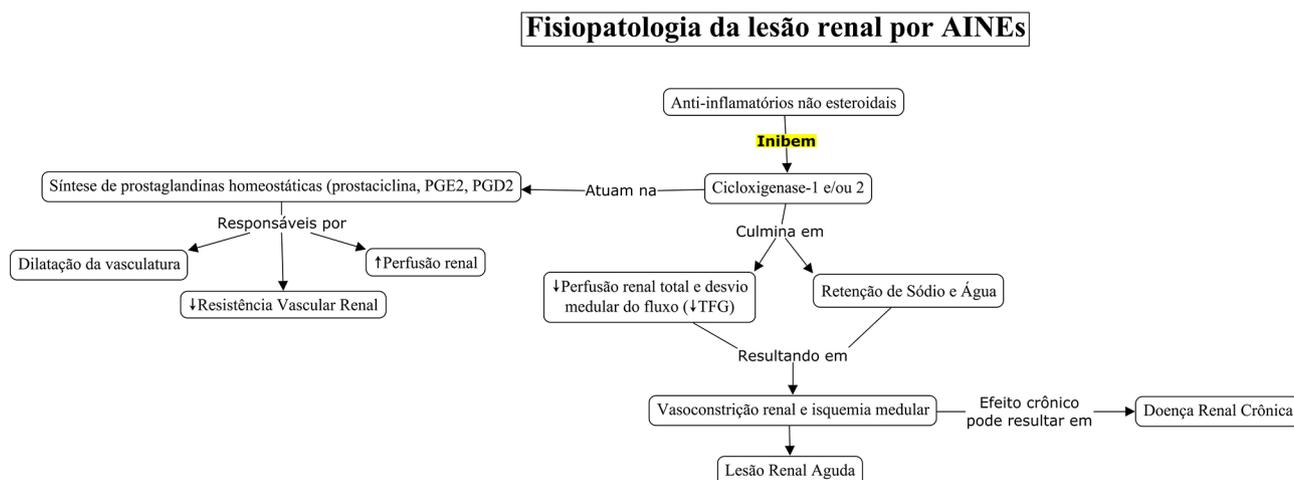


Figura 1. Fisiopatologia da lesão renal induzida por AINEs

Ocorre aumento da síntese na doença glomerular, na insuficiência renal (TFG < 60 mL/minuto/1,73 m²), na hipercalemia, na insuficiência cardíaca, na cirrose e no choque hipovolêmico, estados de redução do volume arterial circulante, que implica em maior estímulo da síntese de PGs. Se a produção está reduzida, é natural que ocorra retenção de plasma decorrente da vasoconstricção arteriolar aferente, levando a distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos, sendo o principal deles a retenção de água (consequente de maior reabsorção de sódio) e a hipercalemia. Logo, pacientes com tais condições associadas ao uso de AINES têm maior vulnerabilidade para desenvolver nefrotoxicidade.^{2,14,16}

Os AINES podem diminuir em cerca de 20% a resposta aos diuréticos, principalmente os diuréticos de alça, cujo efeito pode se expressar mais comumente em retentores crônicos de sódio, como os portadores de insuficiência cardíaca congestiva.^{2,14}

A aldosterona é capaz de aumentar a excreção de potássio. Visto que a prostaglandina PGI₂ estimula as células justaglomerulares renais a liberar renina e, conseqüentemente, aldosterona (um estado de hiporreninemia com hipoaldosteronismo), a inibição da produção dessa molécula pelos AINES pode provocar menor fluxo tubular distal, que resulta em hipercalemia, além de acidose metabólica. Evidências recentes de casos-controle e estudos retrospectivos sugerem não haver correlação entre maior incidência de hipercalemia com inibidores seletivos da COX-2 (os coxibes), como já descrito em ensaios clínicos da década de 1980, sendo assim proporcional a incidência de hipocalemia em quaisquer classes de AINES.^{4,9,14,17}

A COX-1 atua primariamente no controle da TFG renal, enquanto a COX-2 intervém na excreção de sódio e água. O bloqueio de ambas as enzimas impede a produção de PGE₂. Essa enzima regula a reabsorção de sódio e água nos túbulos renais (efeito diurético e natriurético), além de otimizar a perfusão sanguínea à medula renal, que contribui para tal efeito. PGE₂ é considerada uma PG tubular, enquanto a PGI₂, vascular. No entanto, em situações fisiológicas, tais enzimas não são componentes primários na homeostase hidroeletrólítica gerada nos rins, já que a taxa de produção basal de prostaglandinas é relativamente

baixa.^{2,4,11,12,15,17} Tem sido sugerido que a retenção aguda de sódio por AINES em idosos saudáveis é mediada pela inibição da COX-2, enquanto a diminuição brusca da TFG deve-se pela inibição da COX-1.⁴

Logo, AINES com pouco ou nenhum efeito sobre a COX-2, como a aspirina, raramente provocam retenção evidente de sódio e hipertensão.¹⁸ Nos estudos SUCCESS VI e VII, houve aumento significativo no número de pacientes com elevação da pressão arterial numa população idosa (> 65 anos), em uso de coxibs, sobretudo o rofecoxib.^{19,20}

Hiponatremia induzida por AINES está possivelmente correlacionada à menor liberação de PGE₂ e PGI₂, que antagonizam a ação da vasopressina em realizar absorção de água em túbulos coletores, apesar de haver mecanismo AINE-mediado contrarregulatório de retenção de sódio por inibição de prostanoídes, principal responsável pelo efeito de “*overflowing*”, por ocasionar hipertensão arterial e edema. É sugerido que a retenção de sódio por AINES seja mediada pela COX-2.^{12,15,17}

Diversos dados a respeito dos efeitos renais de AINES têm sido comprovados em estudos experimentais com animais. Em ratos com depleção de volume pela administração oral de furosemida, o uso da indometacina (inibidor não seletivo) e da flosulida (inibidor seletivo da COX-2) provocou hipoperfusão renal e diminuição da TFG, além da esperada queda de prostaglandinas urinárias, indicando que AINES seletivos e não seletivos da COX-2 alteram a função renal em animais hipovolêmicos.²¹ Outro estudo demonstrou correlação dos efeitos de ambas as classes (inibidores da COX-1 e COX-2) na hiporreninemia em gatos. Burukoglu et al.¹⁰ ratificaram tal coexistência com o uso de meloxicam em ratos. Hipomagnesemia e hipofosfatemia podem se instalar dentro de um a dois dias após episódio de ingestão excessiva de AINES.²²

AINEs E LESÃO RENAL AGUDA

A injúria (ou lesão) renal aguda compreende uma síndrome caracterizada por redução abrupta da TFG, levando à retenção de ureia, creatinina e outras escórias nitrogenadas que normalmente são depuradas pelos rins. Essa condição é clinicamente

definida quando pacientes elevam os níveis de creatinina em poucos dias (ou apresentam um valor 1,5 x maior em relação a um resultado recente ou presumido) ou que evoluem com oligúria/anúria, justificando alta morbimortalidade no pronto-socorro. Praticamente todos os AINEs podem cursar com LRA.^{23,24} Muitas vezes, a gasometria arterial é o exame de admissão essencial se o paciente apresentar *status* de síndrome urêmica, como declínio progressivo do *status* mental e convulsões, ou apresentar sinais de lesão renal aguda (como a oligúria), causando acidose metabólica provocada pela ingestão excessiva de AINEs.²² Altas doses de AINEs têm sido implicadas como causas de LRA, especialmente em idosos.¹² Entretanto, a LRA mediada por AINEs é uma condição rara.²⁴

A principal forma de lesão renal aguda por AINEs é a hemodinamicamente mediada. Em contraste, em situações de doença renal crônica, insuficiência cardíaca, insuficiência hepática, choque hipovolêmico e outras condições que reduzam o volume arterial circulante, a secreção desses hormônios aumenta, a fim de preservar a perfusão renal e a TFG. A quebra desse processo pelos AINEs gera redução da perfusão renal intramedular e isquemia, aumentando o risco de necrose tubular aguda (NTA). Algumas evidências sugerem menor potencial nefrotóxico nas drogas COX não seletivas em baixas doses, como o AAS e o ibuprofeno, em relação às COX-2 seletivas.^{25,26}

A segunda forma de apresentação da LRA induzida por AINEs é a nefrite intersticial aguda (NIA) com síndrome nefrótica. É descrita proteinúria nefrótica em torno de 80% dos pacientes, mais associada aos AINEs fenoprofeno, naproxeno e ibuprofeno.²⁷ Pode-se também observar a ocorrência de NIA sem síndrome nefrótica. Não se conhecem ainda os mecanismos exatos da fisiopatologia da NIA desencadeada pelos AINEs, tendo-se atribuído a uma reação de hipersensibilidade tardia, sendo os principais fatores que apontam para esse mecanismo: necessidade de exposição prolongada aos AINEs, baixa frequência de sinais clássicos de hipersensibilidade e infiltrado intersticial com predomínio de linfócitos T.²⁷ É descrito ainda desvio do metabolismo do ácido aracdônico para formação de leucotrienos e derivados, ativando os linfócitos T, resultando em infiltrado intersticial, podendo levar

ao surgimento de doença de lesão mínima (DLM), cursando com síndrome nefrótica (edema, oligúria, proteinúria) poucos dias após início terapêutico. A função renal normalmente é restaurada após interrupção medicamentosa.⁴

Doses terapêuticas de AINEs em pacientes suscetíveis podem causar lesão renal aguda. A explicação para isso advém do mesmo mecanismo explicitado anteriormente: a inibição da biossíntese dos prostanoídeos envolvidos na manutenção do fluxo sanguíneo renal, especificamente PGE2 e PGI2. O risco é maior em recém-nascidos e idosos, bem como em pacientes com alguma doença cardiovascular, hepática, renal crônica ou com redução do volume arterial circulante, a exemplo de pacientes que usam AINEs combinados a diuréticos e inibidores do SRAA.^{5,12} Dreischulte et al.,²⁸ em um estudo de caso-controle com quase 80.000 usuários em uso prolongado de AINEs associados a diuréticos e/ou inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), mostraram uma relação firme a respeito disso. Constatou-se que a terapia combinada, em relação à monoterapia com AINEs, foi responsável por aumento absoluto do risco de LRA adquirida na comunidade na população em um ano de uso, apesar da alta taxa de LRA provocada pelo uso exclusivo dos anti-inflamatórios, sendo esta a classe majoritária em causar disfunção renal.²⁸

DOENÇA RENAL CRÔNICA INDUZIDA POR AINEs

Ainda não existem muitos estudos que mostrem os efeitos em longo prazo do uso de AINEs no desenvolvimento da doença renal crônica (DRC). Entretanto, foi visto que o uso diário por mais de um ano aumenta o risco de desenvolvimento da DRC.¹⁴

Pode haver a progressão de pacientes que não interrompem AINEs quando apresentam nefrite intersticial aguda e fibrose intersticial.⁵ Um estudo recente em população idosa mostra que, independentemente da classe dessa medicação, seletiva ou não, tanto altas doses quanto com maior meia-vida aumentam significativamente o risco de desenvolvimento de DRC.^{11,29}

Os principais efeitos dos AINEs sobre a função renal estão resumidos na Tabela 1.

TABELA 1 PRINCIPAIS EFEITOS DOS AINEs NA FUNÇÃO RENAL

	Mecanismos	Fatores de risco	Prevenção/Tratamento
Distúrbios hidreletrolíticos			
-Retenção de sódio			
-Hipercalcemia			
-Hiponatremia			
-Acidose metabólica			
-Menor resposta aos diuréticos (sobretudo de alça)			
	Inibição da vasodilatação renal mediada pelas PGE2 e PGI2; ativação do SRAA	Uso de AINEs (efeitos nefrotóxicos mais comuns)	Interromper o uso do AINE
Lesão renal aguda	Alterações hemodinâmicas/ Redução da perfusão renal	Hepatopatias; Nefropatias; Insuficiência cardíaca; Desidratação; Idade avançada	Evitar uso em pacientes de alto risco (pacientes com comorbidades); Interromper uso do AINE
Nefrite intersticial aguda	Reação de hipersensibilidade	Exposição prolongada aos AINEs; alguns AINEs específicos (Fenoprofeno, Naproxeno, Ibuprofeno)	Interromper uso do AINE
Doença renal crônica	Alterações hemodinâmicas	Uso crônico de AINEs	Evitar uso em pacientes de alto risco (pacientes com comorbidades e com idade avançada); Interromper uso do AINE
Necrose papilar	Toxicidade direta	Abuso de fenacetina; combinação de aspirina e acetaminofeno	Interromper uso do AINE e evitar uso crônico de analgésico

* PGE2: prostaglandinas; PGI2: prostacilinas; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; AINEs: anti-inflamatórios nãoesteroidais.

Adaptado de: Melgaço *et al.*¹⁴

CONCLUSÃO

Os AINEs não apresentam grandes malefícios para pacientes sem doenças renais, jovens e sem comorbidades. Entretanto, por seu efeito dose-dependente, deve-se ter grande cautela no uso crônico, por aumentar as chances de desenvolver alguma toxicidade e morbidade. As classes de AINEs, seletivos e não seletivos, interferem diretamente na função renal, devido à inibição das prostaglandinas, podendo causar desde distúrbios leves e transitórios até doença renal crônica. Diante disso, a indicação dessa classe de medicamentos deve ser bem avaliada, sempre verificando o risco-benefício, além de levar em consideração o paciente em questão e os potenciais efeitos ocasionados por seu uso.

REFERÊNCIAS

1. Pathan SA, Mitra B, Cameron PA. A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Efficacy of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Opioids, and Paracetamol in the Treatment of Acute Renal Colic. *Eur Urol* 2018;73:583-95.
2. Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arq Bras Cardiol* 2010;94:556-63.
3. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1159-72.
4. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci* 2013;16:821-47.
5. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. 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 Nephrol* 2017;18:256.
6. Kummer CL, Coelho TCRB. Anti-inflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. *Rev Bras Anesthesiol* 2002;52:498-512.
7. Rang HP, Dale MM. *Farmacologia*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
8. Pountos I, Georgouli T, Bird H, Giannoudis PV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostaglandins, indications, and side effects. *Int J Interferon Cytokine Mediator Res* 2011;3:19-27.
9. Ejaz P, Bhojani K, Joshi VR. NSAIDs and kidney. *J Assoc Physicians India* 2004;52:632-40.
10. Burukoglu D, Baycu C, Taplamacoglu F, Sahin E, Bektur E. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory meloxicam on stomach, kidney, and liver of rats. *Toxicol Ind Health* 2016;32:980-6.
11. Musu M, Finco G, Antonucci R, Polati E, Sanna D, Evangelista M, et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:1461-72.
12. Hörl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010;3:2291-321.

13. Walker C, Biasucci LM. Cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs revisited. *Postgrad Med* 2018;130:55-71.
14. Melgaço SSC, Saraiva MIR, Lima TTC, Silva Junior GB, Daher EF. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2010;43:382-90.
15. Kim S, Joo KW. Electrolyte and Acid-base disturbances associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Electrolyte Blood Press* 2007;5:116-25.
16. Ghane Shahrabaf F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev* 2015;4:57-60.
17. Pelligand L, Suemanotham N, King JN, Seewald W, Syme H, Smith K, et al. Effect of Cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 inhibition on furosemide-induced renal responses and isoform immunolocalization in the healthy cat kidney. *BMC Vet Res* 2015;11:296.
18. Park KE, Qin Y, Bavry AA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their effects in the elderly. *Aging Health* 2012;8:167-77.
19. Whelton A, Fort JG, Puma JA, Normandin D, Bello AE, Verburg KM; SUCCESS VI Study Group. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized, controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am J Ther* 2001;8:85-95.
20. Whelton A, White WB, Bello AE, Puma JA, Fort JG; SUCCESS-VII Investigators. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients ≥ 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90:959-63.
21. Turull A, Piera C, Queralt J. Acute effects of the anti-inflammatory cyclooxygenase-2 selective inhibitor, flosulide, on renal plasma flow and glomerular filtration rate in rats. *Inflammation* 2001;25:119-28.
22. Wiegand TJ. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) Toxicity. *Medscape* [Internet] 2017 Dec [cited 2018 May 17]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/816117-overview>
23. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012;380:756-66.
24. Khwala A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179-84.
25. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12:1063-73.
26. Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2001;3:50-60.
27. Burdmann EA, Lima EQ, Vieira Júnior JM, Vidal EC. Nefropatia tóxica e tubulointersticial. In: Riella MC, ed. *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidreletrolíticos*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2018. p. 407-38.
28. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. 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 Int* 2015;88:396-403.
29. Chiu HY, Huang HL, Li CH, Chen HA, Yeh CL, Chiu SH, et al. Increased Risk of Chronic Kidney Disease In Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications—A National Population-Based Cohort Study. *PLoS One* 2015;10:e0136508.