

Efeitos renais adversos dos anti-inflamatórios não hormonais: uma abordagem prática.

Vinicius Daher Alvares Delfino, Altair Jacob Mocelin

Anti-inflamatórios não hormonais (AINH) são drogas largamente utilizadas, apesar de não serem desprovidas de efeitos colaterais potencialmente severos, os quais incluem nefrotoxicidade. Os autores fazem uma revisão dos mecanismos de ação e dos efeitos renais adversos dos AINH, identificando as principais situações clínicas onde o uso dos mesmos pode acarretar dano renal. Sugestões práticas, visando minimizar a nefrotoxicidade dos AINH são também oferecidas.

Universidade Estadual de Londrina. Rua Robert Kock, 60, Londrina-PR.
CEP: 86038-440.

Endereço para correspondência: Instituto do Rim de Londrina
Av. Bandeirantes 804, 86010-010, Londrina, Paraná
Telefone: (043) 323-9191 - Telefax: (043) 321-1824

anti-inflamatórios não hormonais, AINH, toxicidade renal
non-steroid anti inflammatory drugs, NSAID, renal toxicity, kidney
drug effects

Introdução

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINH) são drogas amplamente utilizadas na prática médica diária mas nem por isto destituídos de efeitos colaterais potencialmente sérios. O objetivo desta revisão é o de identificar as principais ações renais dos AINH, de forma a minimizar, pelo uso racional e parcimonioso, os efeitos renais adversos destas drogas.

As principais ações renais dos anti-inflamatórios não hormonais são ditadas pela capacidade dos mesmos de bloquear a síntese renal de prostaglandinas (PGs), de forma que uma breve revisão a respeito da síntese das PGs, com especial ênfase na biossíntese renal das mesmas, se faz necessário.

Garella¹ ao comentar sobre a gênese do nome “prostaglandinas” recorda que, em 1930, Kurzrok e

Lieb observaram que o líquido seminal promovia contração-relaxamento de tiras de útero humano e que von Euler, 7 anos após, demonstrou que lipídeos ácidos extraídos da vesícula seminal de carneiros também possuíam esta atividade e os denominou “prostaglandinas”, pensando serem os mesmos sintetizados apenas pela próstata.

Virtualmente, todas as células possuem os substratos e as enzimas necessárias para a síntese de alguns dos metabólitos do ácido aracdônico, porém os tecidos diferem em relação às enzimas que possuem e, conseqüentemente, nos produtos que formam. Por exemplo, considerando-se a via da ciclooxigenase, a prostaglandina D2 (PGD2) é o principal produto encontrado nos mastócitos; tromboxane A2 (TxA2), o mais abundante nas plaquetas e prostaglandina I2 (PGI2 ou prostaciclina), o principal metabólito da ciclooxigenase nas células endoteliais, células musculares lisas e alguns tecidos não vasculares.²

Conceito fundamental é o de que as prostaglandinas não se constituem em hormônios propriamente ditos mas em “hormônios locais”, cuja ação biológica é exercida basicamente no local onde são sintetizadas, devido a meia vida muito curta que têm na circulação. Além do mais não são estocadas, porém sintetizadas imediatamente antes de sua liberação, na dependência de sua necessidade.^{3,4,5} A figura 1 apresenta uma visão simplificada da biossíntese das PGs, indicando como os AINH interferem neste sistema.

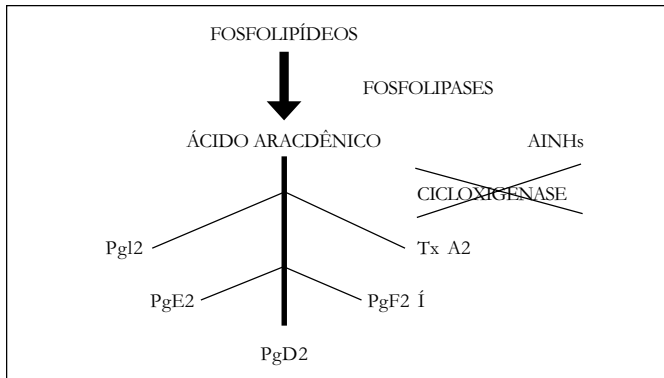


Figura 1 - Visão simplificada da biossíntese das prostaglandinas

Quando se observam os rins, as principais prostaglandinas produzidas são a PGI2, principalmente na córtex, e a PGE2, principalmente na medula.^{5, 6} A tabela 1 relaciona as principais ações fisiológicas renais destas PGs. Publicações recentes revisam o tema em profundidade.^{1,4,5}

Por facilidade didática, os comentários sobre as ações renais indesejáveis dos AINH serão divididos em três seções, a saber:

- 1) Disfunção renal aguda;
- 2) Disfunção renal crônica;
- 3) Interferência no controle de metabólitos e da pressão arterial.

A tabela 2 apresenta uma ordenação destas ações adversas.

A prevenção dos efeitos colaterais renais destas drogas constituir-se-á na última seção desta revisão.

Disfunção renal aguda

Insuficiência renal aguda hemodinâmica e necrose tubular aguda

PGE2, PGD2 e PGI2 são potentes agentes vasodilatadores. Em condições habituais de euvolemia, a secreção de PGs renais é baixa e as mesmas não desempenham papel importante na manutenção do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular. Nestas condições, a inibição de sua síntese por AINH não produz alterações significativas na função renal.^{1,3,5}

No entanto, em uma série de ocasiões, particularmente situações que promovem hipofluxo renal efetivo, há estimulação de vasoconstrictores renais, especialmente norepinefrina e angiotensina II (angio II), os quais acarretam aumento da resistência renal total e diminuição do fluxo plasmático renal. Como a ação

vasoconstrictora renal da angio II é maior na arteríola eferente que na aferente, a pressão hidrostática glomerular aumenta, aumenta a fração de filtração, minimizando-se assim a queda do ritmo de filtração glomerular^{1,3,4,5} às custas de aumento da pressão intra-glomerular.

Nas situações acima, o aumento concomitante da síntese de nitróxido e de PGs renais vasodilatadoras, contrabalança os efeitos renais dos vasoconstrictores, contribuindo também para a manutenção da filtração glomerular. Neste contexto, o bloqueio desta vasodilatação compensatória das PGs pelos AINH permite a atuação não regulada dos vasoconstrictores renais e favorece o aparecimento do efeito colateral renal mais comum dos anti-inflamatórios, qual seja, insuficiência renal aguda hemodinâmica, funcional, quase sempre reversível após a suspensão da droga.^{7,8}

A tabela 3 fornece uma lista das situações onde o uso de anti-inflamatórios pode levar ao aparecimento

Tabela 1
Predominantes ações fisiológicas das principais prostaglandinas renais

Prostaglandina	Ação fisiológica renal
PG12/PGE2	<ol style="list-style-type: none"> 1) vasodilatação renal 2) estimulação da liberação renal de renina 3) inibição da reabsorção de cloreto de sódio na alça ascendente espessa e túbulos coletores 4) antagonismo do efeito do hormônio antidiurético nos túbulos coletores 5) diminuição da hipertonicidade medular máxima

Tabela 2
Ações renais adversas dos anti-inflamatórios não hormonais

Ação renal	Exteriorização clínica
1) Disfunção aguda	<ul style="list-style-type: none"> - hemodinâmica - necrose tubular - nefrite intersticial - lesões mínimas associada ou não à nefrite intersticial - necrose papilar - vasculite sistêmica
2) Disfunção crônica	<ul style="list-style-type: none"> - nefrite intersticial - necrose papilar
3) Interferência no controle de eletrólitos e da pressão arterial	<ul style="list-style-type: none"> - hipercalemia - hiponatremia - edema - diminuição da ação de drogas anti-hipertensivas - resistência a ação de diuréticos

V. D. A. Delfino e A. J. Mocelin - Efeitos renais dos anti-inflamatórios não hormonais

deste tipo de insuficiência renal. Os fatores de risco para esta entidade são aditivos. Isto não implica dizer que, quando presentes, a insuficiência renal aguda hemodinâmica certamente se instalará, mas sim, que o uso destas drogas neste grupo de pacientes deve alertar o médico para esta eventualidade.

A insuficiência renal funcional vista nestes casos está, freqüentemente, associada à uma excreção fracionada de sódio menor que 1% e sedimento urinário inocente, a menos que a isquemia tenha sido de duração e magnitude suficientes para resultar em necrose tubular aguda.⁹

Nefrite intersticial, síndrome nefrótica, necrose papilar e vasculite sistêmica

Embora a nefropatia hemodinâmica seja a principal causa de insuficiência renal aguda verificada pelo uso de AINH, disfunção renal aguda pode ainda ser observada devido à nefrite intersticial, síndrome nefrótica, necrose papilar e vasculite generalizada.^{3,6,10}

A nefrite intersticial associada ao uso de anti-inflamatórios, freqüentemente acompanhada por lesões glomerulares e proteinúria, muitas vezes nefrótica, pode ocorrer de 2 semanas até 18 meses após o início do uso dos AINH, e raramente se apresenta como clássica nefrite alérgica induzida por droga pois febre, "rash" cutâneo, eosinofilia e eosinofílica quase nunca estão presentes.³ O sedimento urinário geralmente é ativo com micro-hematúria, leucocitúria e cilindrúria. A histologia mostra infiltrado predominantemente linfocitário no interstício, e degeneração vacuolar dos túbulos proximais e distais. Quando glomerulopatia

está presente, as alterações assemelham-se às observadas na síndrome nefrótica por lesões mínimas.^{1,3,9} Ocasionalmente, esta última glomerulopatia pode se apresentar sem lesões túbulo-intersticiais associadas.

Habitualmente, a insuficiência renal aguda e a proteinúria cessam com a descontinuação dos AINH. Em casos nos quais as complicações acima são severas ou não desaparecem espontaneamente, terapia com esteróides pode ser necessária e é efetiva.¹ Devido ao bloqueio da via da cicloxigenase pelos AINH, linfócitos T parecem ser ativados por metabólitos da via da lipoxigenase. Desta maneira, nesta situação o mecanismo fisiopatológico envolvido parece ser um mecanismo celular, em oposição ao humoral presente na maioria dos outros tipos de nefrites induzidas por drogas.³

Necrose papilar é mais freqüentemente verificada em pacientes diabéticos, portadores de anemia falciforme, condições associadas à hipóxia medular renal crônica¹ e em pacientes que consomem altas doses de AINH em combinação ou não com analgésicos.¹¹

Insuficiência renal secundária à vasculite sistêmica e glomerulonefrite é ocorrência rara. De maneira semelhante ao que ocorre com a nefrite intersticial, os derivados do ácido propiônico são os AINH mais incriminados neste tipo de lesão.

Disfunção Renal Crônica

Em 1978 Nanra¹² documentou que pacientes em uso crônico de AINH podem apresentar nefrite intersticial crônica semelhante à verificada após uso continuado de analgésicos, especialmente fenacetina. Adams (1986),¹³ chamou a atenção para a possibilidade de insuficiência renal crônica atribuível ao uso crônico dos mesmos. Sandler (1991)¹⁴ relatou risco dobrado de doença renal crônica em indivíduos com mais de 65 anos utilizando AINH diariamente. O risco de doença renal crônica atribuível ao uso prolongado e de altas doses de AINH é enfatizado em duas outras recentes publicações.^{11,15}

Nefropatia analgésica (nome inapropriado pois pode ocorrer após uso continuado e abusivo de analgésicos, AINH, ou de drogas que combinam os dois agentes) vem sendo desde há muito descrita como causa importante de insuficiência renal crônica (IRC) em vários países. Estima-se que a nefropatia analgésica seja responsável por cerca de 17% dos casos de IRC na Suíça, 12% na Austrália, 10% em certas regiões dos Estados Unidos (EUA).^{11,16} Em outros locais no

Tabela 3

Situações onde o uso de AINH pode induzir insuficiência renal aguda hemodinâmica

- 1) Idade maior que 65 anos, especialmente na presença de outro(s) fator(es) abaixo relacionado(s)
- 2) Diminuição do volume circulante efetivo: insuficiência cardíaca congestiva, cirrose com ascite, síndrome nefrótica
- 3) Depleção por diarreia, hemorragia, uso de diuréticos, etc.
- 4) Nefropatia crônica de qualquer etiologia: diabética, hipertensiva, glomerulonefrite crônica, pielonefrite crônica, etc.
- 5) Pós-operatório de grandes cirurgias
- 6) Septicemia
- 7) Abuso agudo de bebida alcoólica
- 8) Hipercalemia
- 9) Uso de nefrotóxicos (aminoglicosídeos, contrastes radiológicos, anfotericina B, ciclosporina)*

* Nestes casos, combinação de insuficiência renal aguda hemodinâmica e nefrotóxica

entanto, esta nefropatia não parece ser tão prevalente entre as causas de IRC, representando menos que 2% dos casos de IRC no Canadá¹⁷ e em outras regiões dos EUA.^{18,19}

Esta ampla variação geográfica na prevalência da nefropatia analgésica pode ser atribuída a diferentes hábitos de consumo de analgésicos e AINH entre pessoas de diferentes localidades, variadas definições de IRC, bem como a disparidades metodológicas e tendências entre os vários estudos.²⁰

A fenacetina, especialmente quando associada a aspirina, foi retirada de circulação por seu uso ter sido associado ao aparecimento de IRC.¹ No entanto, aproximadamente uma dúzia de medicamentos contendo paracetamol (metabólito ativo da fenacetina) associado à aspirina ou a outros AINH encontram-se disponíveis para uso no país.²¹ Dados atuais continuam a sugerir a associação entre paracetamol (isoladamente ou em combinação com AINH) e insuficiência renal crônica,¹⁵ embora não consigam evidenciar ação deletéria renal atribuível à aspirina.^{15,20}

Dano renal promovido pelo paracetamol ocorre após a biotransformação do mesmo em para-aminofenol, o qual se acumula na medula renal, é oxidado, causa depleção dos estoques de glutatona e necrose celular. A toxicidade crônica renal dos AINH pode estar ligada à persistente inibição da síntese de PGs, acarretando isquemia medular.²²

Há indícios de que os AINH possam diferir entre si com relação ao potencial de produzir dano renal,^{23,24} sendo que o sulindac (Clinoril®), recentemente removido do mercado brasileiro pelo fabricante, tem sido descrito como o menos nefrotóxico dos AINH.^{5,8,19,24} Por outro lado, o fenoprofeno, também não disponível para uso no Brasil, parece ser o representante mais nefrotóxico da classe.⁸

Especula-se que a menor nefrotoxicidade do sulindac possa estar relacionada ao seu peculiar metabolismo. Sulindac é uma pró-droga (sulfóxido) que é transformada no fígado em sulfido (droga ativa). Os rins possuem um conjunto de enzimas que convertem o sulfido de volta a sulfóxido e sulfona (outro metabólito inativo), de forma que não ocorre excreção urinária da droga ativa,²⁵ preservando-se assim a síntese renal de PGs. Menos nefrotóxico não significa dizer desprovido de toxicidade renal, visto que estudos têm demonstrado que a droga pode ser capaz de causar isquemia renal em modelos experimentais e em seres humanos.^{7,26}

Whelton sugere que tanto sulindac quanto piroxicam apresentam baixa toxicidade renal quando

comparados ao uso de ibuprofeno em pacientes com insuficiência renal crônica leve.²⁷ Simon²⁸ demonstrou que o uso de naproxeno não causa significativa deterioração na função renal de idosos, já com prévia insuficiência renal crônica de leve a moderada, quando utilizado por 2 semanas. Morgan,²⁹ observando o uso de nabumetona, diclofenaco, piroxicam, naproxeno por 12 semanas, em indivíduos idosos, também não observou alterações na função renal.

Nabumetona, recentemente introduzida em nosso meio, bloqueia seletivamente a cicloxigenase tipo 2 que ao contrário da tipo 1, não é expressa constitutivamente, mas é induzível localmente em tecidos inflamados.³⁰ Esta droga atua, portanto, predominantemente sobre a inflamação local, preservando as PGs constitutivas, diminuindo a toxicidade dos AINH. Revisão clínica recente sobre a nefrotoxicidade da nabumetona relata baixa incidência de toxicidade renal.³¹

Interferência no controle de eletrólitos e da pressão arterial

Edema

A retenção de sódio não é efeito colateral raro, porém habitualmente auto-limitada e de pequena monta (meio a 1 kg),⁵ no mais das vezes não produzindo edema clinicamente observável. As PGs renais são vasodilatadoras e natriuréticas (inibem a reabsorção de cloreto de sódio na alça ascendente espessa e nos túbulos coletores).⁴ Redução do fluxo sanguíneo renal e reabsorção tubular aumentada de sódio parecem ser os mecanismos operantes no edema associado ao uso de AINH. Por reduzirem a ação natriurética dos diuréticos de alça, os AINH podem acarretar agravamento de edema em pacientes já portadores de condições edematosas como, por exemplo, cirrose hepática com ascite, insuficiência renal crônica e insuficiência cardíaca congestiva.^{1,3,4,5}

Hiponatremia

As prostaglandinas renais tendem a reduzir a hipertonicidade medular máxima e a diminuir a eliminação renal de água livre de solutos. As PGs interferem no passo inicial do contra-corrente multiplicador (diminuem o transporte de cloreto e sódio na alça de Henle espessa ascendente) e também aumentam o fluxo sanguíneo medular, prejudicando o contra-corrente de troca. Além disto, antagonizam o efeito do hormônio anti-diurético nos túbulos coletores.

V. D. A. Delfino e A. J. Mocelin - Efeitos renais dos anti-inflamatórios não hormonais

Postula-se que a retenção hídrica acarretada pelos AINH seja motivada pelo aumento do gradiente osmótico intersticial medular e pelo aumento da ação do hormônio antidiurético, decorrentes do bloqueio das PGs renais.^{1,3,4,5}

Apesar de promoverem retenção de água desproporcional à de sódio, os AINH não causam isoladamente hiponatremia, pois em condições normais a leve diminuição da tonicidade corporal, motivada pela diminuição do "clearance de água livre" pelos AINH, acaba por reduzir a liberação de hormônio antidiurético, não permitindo portanto queda do sódio sérico. No entanto, pode ocorrer hiponatremia, devido à imaturidade funcional renal, quando AINH são usados em recém-nascidos como tentativa de ocluir o canal arterioso, ou quando os mesmos são associados a tiazídicos, estes últimos atuando na retenção renal de água livre de soluto por mecanismo distinto do dos AINH.³

Hiperpotassemia

A inibição da síntese de PGs resulta numa diminuição da liberação de renina. A diminuição na liberação de renina tem acarretado hipoaldosteronismo e hipercalemia em indivíduos predispostos.²⁵ Embora hiperpotassemia significativa possa ocorrer devido a uso de AINH em indivíduos hígidos, este fenômeno é mais freqüente após o uso destas drogas em pacientes com insuficiência renal crônica pré existente.^{5,6,32} Este quadro é ainda mais prevalente quando a disfunção renal é secundária à nefropatia diabética, devido a percentagem significativa de hipoaldosteronismo hiporeninêmico nesta população, e ao uso concomitante de bloqueadores da enzima de conversão com o intuito de retardar a progressão da nefropatia, os quais também interferem com a excreção renal deste cátion.^{1,5} Uso de AINH em outras condições onde o eixo renina-aldosterona encontra-se alterado, como por exemplo uropatia pós obstrutiva, uso de diuréticos poupadores de potássio e de heparina, pode também acarretar hipercalemia

Diminuição na ação de drogas anti-hipertensivas e resistência a ação de diuréticos

AINH podem interferir com o controle da hipertensão em pacientes tratados com hipotensores. O aumento na pressão arterial sistólica e diastólica é geralmente modesto, existindo no entanto ampla variação individual. Este efeito, apenas ainda não descrito em pacientes utilizando bloqueadores de canal de

cálcio e alfa agonistas centrais,³³ reflete a habilidade destas drogas em bloquear as ações renais das PGs, acarretando retenção de sal e água e diminuição da produção de PGs vasodilatadoras.^{5,10} Pelas mesmas razões apresentadas os AINH podem diminuir a ação dos diuréticos.

Prevenção dos efeitos colaterais renais dos AINH

Considerando-se o montante de seu uso e o universo de pacientes propensos a desenvolver complicações renais secundárias ao uso de AINH, é reconfortante observar sua relativa baixa prevalência, o que bem espelha a capacidade dos rins em se defenderem de insultos.

Algumas medidas podem ser propostas visando tentar diminuir a ocorrência de efeitos adversos renais pelo uso de AINH, quais sejam:

a) Estimar a função renal do paciente previamente ao uso;

Idosos freqüentemente necessitam fazer uso de AINH por razões diversas. Na ausência de condições mórbidas que predisponham à nefrotoxicidade, os AINH podem ser usados com segurança na terceira idade, considerando-se apenas as ações renais dos mesmos.⁵

A creatinina sérica, no entanto, não espelha a função renal nos pacientes de idade avançada, pois nestes da mesma maneira que o "clearance" de creatinina diminui aproximadamente 1 mL/minuto por ano a partir dos 40 anos de idade,³⁴ ocorre também redução concomitante na massa muscular, do que resulta que a creatinina sérica do idoso deve ter valores semelhantes aos da do jovem, ainda que o envelhecimento acarrete diminuição da reserva renal. A fórmula proposta por Cockcroft e Gault fornece adequada estimativa da função renal a partir da creatinina sérica.^{35,36} O apêndice 1 apresenta a fórmula mencionada. Por intermédio desta fórmula, pode-se demonstrar que o achado de uma creatinina de 2 mg/dL, num homem

Apêndice 1

Fórmula de Cockcroft e Gault para estimativa do "clearance" de creatinina a partir da creatinina sérica

$$\text{"Clearance" de creatinina} = \frac{(140 - \text{Idade}) \times \text{Peso}}{72 \times \text{Creatinina}}$$

Observações: Idade: em anos
Peso ideal em Kg.
Creatinina sérica em mg/dL
Para mulheres, multiplicar o resultado final por 0,85

V. D. A. Delfino e A. J. Mocelin - Efeitos renais dos anti-inflamatórios não hormonais

de 70 anos e 70 kg, longe de ser normal para a idade indica disfunção renal moderada ("clearance" de creatinina estimado de 38 mL/ minuto, cerca de 1/3 do valor normal esperado para o homem adulto e, aproximadamente metade do valor esperado para o paciente hipotético em questão).

- b) Avaliar presença de condições associadas de risco aumentado para nefrotoxicidade, especialmente disfunção renal prévia, idade maior que 65 anos e concomitante redução do volume circulante efetivo;
- c) Evitar o uso de AINH quando apenas ação analgésica é necessária;
- d) Utilizar a menor dose terapêutica necessária pelo menor tempo possível;
- e) Monitorizar a creatinina sérica nos pacientes ao risco de nefropatia hemodinâmica, na dependência da meia vida do AINH utilizado,^{5,37} qual seja, alguns dias para os de meia vida curta e 1 ou 2 semanas para os de meia vida longa;
- f) Avaliar a cada 3 ou 4 meses a função renal, através da creatinina e do exame parcial de urina, dos pacientes que fazem uso continuado de AINH;
- g) Sulindac, o qual pode ser obtido em farmácias de manipulação especializadas, é a droga aparentemente menos nefrotóxica, porém há indícios de que piroxicam, naproxeno e nabumetona possam ser utilizados com boa margem de segurança, se por período curto de tempo, mesmo em pacientes com certo grau de disfunção renal;
- h) Se indispensável, preferir anti-inflamatórios com meia vida curta como, por exemplo, os salicilatos, em pacientes hemodinamicamente instáveis⁹ pois, nestes casos, se ocorrer disfunção renal aguda a mesma tenderá à reversão em curto período após a suspensão da droga;
- i) Monitorar o potássio sérico, em adição à creatinina, nos pacientes com nefropatia diabética clínica, independentemente da função renal, e nos pacientes com insuficiência renal crônica de qualquer natureza se creatinina maior que 2 mg/dL ou se em uso de drogas que dificultam a excreção renal de potássio como, por exemplo, β -bloqueadores, bloqueadores da enzima de conversão, diuréticos poupadores de potássio;
- j) Acautelar-se quanto a possibilidade de hiponatremia pela dosagem periódica do sódio sérico em pacientes predispostos a desenvolverem este distúrbio, especialmente se alterações de comportamento ou do nível de consciência estiverem presentes;

- k) Evitar uso prolongado e de doses elevadas de medicações contendo combinação de paracetamol e AINH;
- l) Evitar uso concomitante de nefrotóxicos como, por exemplo, aminoglicosídeos e contrastes radiológicos;
- m) Considerar que o uso destas drogas em doses elevadas durante o período gestacional, especialmente na fase inicial, pode desencadear, entre outras complicações, insuficiência renal aguda e crônica no recém-nascido.³⁸

Summary

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are now the most widely prescribed group of drugs in the world, even though it is well known that their use can lead to serious adverse reactions. A review is made on the basic mechanisms of action and renal adverse effects of the NSAIDs. Special emphasis is given to the identification of clinical situations where the use of this drugs is bound to produce renal toxicity. In order to try to circumvent this renal toxicity, some safety guidelines are proposed.

Referências

1. Garella S, Matarese R. Renal effects of prostaglandins and clinical adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Medicine*. 1984; 63:165-181
2. Robertson RP. Eicosanoids and human disease. *In* Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 12th ed., New York, McGraw-Hill, 1991, 397-401
3. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *New Engl J Med*. 1984; 310: 563-572
4. Patrono C, Dunn MJ. The clinical significance of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int*. 1987; 32:1-12
5. Schlondorff D. Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Kidney Int*. 1993; 44:643-653
6. Stillman MT, Schlesinger PA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs nephrotoxicity: should we be concerned? *Arch Intern Med*. 1990; 150:268-270
7. Rose DB. Effects of hormones on renal function. *In* Rose BD ed. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 4th ed., New York, McGraw-Hill, 1994, 151-215
8. Carmichael J, Shankel SW. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function. *Am J Med*. 1985; 78:992-1000
9. Hock Richard, Anderson RJ. Prevention of drug induced nephrotoxicity in intensive care unit. *J Crit Care* 1995; 10:33-43

V. D. A. Delfino e A. J. Mocelin - Efeitos renais dos anti-inflamatórios não hormonais

10. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: differences and similarities. *New Engl J Med.* 1991; 324:1716-1725
11. Segasothy M, Samad SA, Zulfigar A, Bennett WM. Chronic renal disease associated with long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. *Am J Kidney Dis.* 1994; 24:17-24
12. Nanra RS, Stuart-Taylor J, De Leon AH, White KH. Analgesic nephropathy: etiology, clinical syndrome and clinicopathologic correlations in Australia. *Kidney Int.* 1978; 13:79-92
13. Adams DH, Michael J, Bacon PA, Howie AJ, McConkey, Adu A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and renal failure. *Lancet.* 1986; 1:57-59
14. Sandler DP, Burr R, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med.* 1991; 115:165-172
15. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure with the use of acetaminophen, aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 1994; 331:1675-1679
16. Buckalew WM Jr, Schey HM. Analgesic nephropathy: a significant cause of morbidity in the United States. *Am J Kidney Dis.* 1986; 7:164-168
17. Gault MH, Wilson DR. Analgesic nephropathy in Canada: clinical syndrome, management, and outcome. *Kidney Int.* 1978; 13:58-63
18. Murray TG, Stolley PD, Anthony JC, Schinnar R, Hepler-Smith E, Jeffreys JL. Epidemiologic study of regular analgesic use and end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 1983; 143:1687-1693
19. McAnally JF, Winchester JF, Schreiner GE. Analgesic nephropathy: an uncommon cause of end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 1983; 143:1897-1899
20. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, Buckalew VM Jr, Dennis VW, Blythe WB, Burgess P. Analgesic use and chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1989; 320:1238-1243
21. Melo JMS. Dicionário de especialidades farmacêuticas 95/96. 24ª ed. Rio de Janeiro, Publicações Científicas, 1994
22. Ronco PM, Flahault A. Drug-induced end-stage renal failure. *New Engl J Med.* 1994; 331:1711-1712
23. Furst DE. Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? *Arthritis Rheum.* 1994; 1:1-9
24. Ciabattoni G, Cinotti GA, Pierucci A, Simonetti BM, Manzi M, Pugliese F, Barsotti P, Pecci G, Taggi F, Patrono C. Effects of sulindac and ibuprofen in patients with chronic glomerular disease: evidence for the dependence of renal function on prostacyclin. *New Engl J Med.* 1984; 310:279-283
25. Henrich WL, Cronin RE. Drug-induced kidney disease. *In* Schrier RW, Gambertoglio JG eds. *Handbook of Drug therapy in liver and kidney disease.* 1st ed., Boston, Little-Brown, 1991, 257-271
26. Heinrich WL, Brater CD, Campbell W. Renal hemodynamic effects of therapeutic plasma levels of sulindac sulfide during hemorrhage. *Kidney Int.* 1986; 29:484-489
27. Whelton A, Stout RL, Spilman PS, Klanssen DK. Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure: a prospective, randomized, crossover comparison. *Ann Intern Med.* 1990; 112:568-576
28. Simon LS, Basch CM, Young DY, Robinson DR. Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal dysfunction. *Br J Rheumatol.* 1992; 31:163-168
29. Morgan GJ, Poland M, DeLapp RE. Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med.* 1993; 95:19S-27S
30. DeWitt DL, Meade EA, Smith WL. PGH synthase isoenzyme selectivity: the potential for safer nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Med.* 1993; 95:40S-44S
31. Aronoff GR. Therapeutic implications associated with renal studies of nabumetone. *J Rheumatol.* 1992; 19:25S-31S
32. Tan SY, Shapiro R, Franco R, Stochard H, Mulrow PJ. Indomethacin-induced prostaglandin inhibition with hyperkalemia: a reversible cause of hyporeninemic hypoaldosteronism. *Ann Intern Med.* 1979; 90:783-785
33. Houston MC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anti-hypertensives. *Am J Med.* 1991; 90:42S-47S
34. Zawada ET Jr. The aging kidney. *In* Massry SG, Glasscock RJ eds. *Textbook of nephrology.* 2nd ed., Baltimore, Williams and Wilkins, 1989, 996-1002
35. Cockcroft DW, Gault MN. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976; 16:31-41
36. DeSanto NG, Coppola S, Anastasio P, Coscarella G, Capasso G, Bellini L, Santangelo R, Massimo L, Siciliano A. Predicted creatinine clearance to assess glomerular filtration rate in chronic renal disease in humans. *Am J Nephrol.* 1991; 11:181-185
37. Murray MD, Brater DC. Adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function. *Ann Intern Med.* 1990; 112:559-560
38. Kaplan BS, Restaino I, Raval DS, Gottlieb RP, Bernstein J. Chronic renal failure (CRF) in neonates with non-steroidal anti-inflammatory drugs exposure in utero. *JASN.* 1994; 5:396