

Anti-inflamatórios não esteroides e problemas renais

Non-steroidal anti-inflammatory drugs and kidney problems

Antiinflamatorios no esteroideos y problemas renales

Recebido: 06/11/2021 | Revisado: 15/11/2021 | Aceito: 17/11/2021 | Publicado: 19/11/2021

Ellen Juliana da Silva Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2463-2542>
Centro Universitário Unifavip, Brasil
E-mail: ellen.juliana02@hotmail.com

Severino Mariano da Silva Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9710-4118>
Centro Universitário Unifavip, Brasil
E-mail: aryzinho000@gmail.com

João Paulo Guedes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5080>
Centro Universitário Unifavip, Brasil
E-mail: joaoguedes@professores.unifavip.edu.br

Resumo

O processo inflamatório é uma resposta do sistema imunológico a algum estímulo nocivo que pode ser causado por traumas físicos, químicos, microbiológicos ou até lesões a anticorpos, ou seja ele pode ser gerado por bactérias, vírus, fungos e por alguns fatores externos como calor ou trauma físico. Os AINEs são anti-inflamatórios não esteroides que possuem três funções: Anti-inflamatória, analgésica e anti-térmica, o mecanismo de ação desta classe consiste na inibição da cascata do ácido araquidônico, substrato de duas vias: a via da Lipoxigenase (LOX) e a via da Ciclooxygenase (COX). Quando o ácido araquidônico é convertido pela COX, ele produz as prostaglandinas e tromboxano, inibindo as ciclooxigenases I e II e assim, dando início aos sintomas recorrentes da inflamação. A ciclooxigenase I possui função constitutiva e está presente na mucosa gástrica e renal, nos rins ela contribui com funções fisiológicas, com efeito vasodilatador, atua no sistema nervoso e no sistema renina-angiotensina-aldosterona, regulando o fluxo sanguíneo no órgão. Os AINEs inibem a enzima COX, podendo resultar em diversos danos renais agudos ou crônicos, no uso crônico o risco aumenta em diversas nefrotoxicidades.

Palavras-chave: AINE; Rins; Ciclooxygenase.

Abstract

The inflammatory process is a response of the immune system to some harmful stimulus that can be transmitted by physical, chemical, microbiological trauma or even complete the for, that is, it can be generated by bacteria, viruses, fungi and by some external factors such as heat or physical trauma. NSAIDs are non-steroidal anti-inflammatory drugs that have three functions: Anti-inflammatory, analgesic and anti-thermal, the mechanism of action of this class consists of inhibiting the arachidonic acid cascade, a two-way substrate: the Lipoxigenase (LOX) pathway and the life of Cyclooxygenase (COX). When arachidonic acid is converted by COX, it produces as prostaglandins and thromboxane, inhibiting as cyclooxygenases I and II and thus initiating the recurrent symptoms of inflammation. Cyclooxygenase I has a constitutive function and is present in the gastric and renal mucosa, in the kidneys, it contributes to physiological functions, with a vasodilator effect, acts on the nervous system and on the renin-angiotensin-aldosterone system, regulating the blood flow in the blood flow. NSAIDs inhibit the COX enzyme, which can result in several acute or chronic kidney damage, in chronic use the risk increases in several nephrotoxicities.

Keywords: NSAID; Rinse off; Cyclooxygenase.

Resumen

El proceso inflamatorio es una respuesta del sistema inmunológico a algún estímulo dañino que puede ser transmitido por trauma físico, químico, microbiológico o incluso completo, es decir, puede ser generado por bacterias, virus, hongos y por algunos factores externos como como calor o trauma físico. Los AINE son fármacos antiinflamatorios no esteroideos que tienen tres funciones: Antiinflamatorio, analgésico y anti-térmico, el mecanismo de acción de esta clase consiste en inhibir la cascada del ácido araquidónico, un sustrato bidireccional: la Lipoxigenasa (LOX) vía y la vida de la ciclooxigenasa (COX). Cuando el ácido araquidónico es convertido por COX, se produce como prostaglandinas y tromboxano, inhibiendo como ciclooxigenasas I y II e iniciando así los síntomas recorrentes de inflamación. La Cicloxigenasa I tiene una función constitutiva y está presente en la mucosa gástrica y renal, en los riñones, contribuye a las funciones fisiológicas, con efecto vasodilatador, actúa sobre el sistema nervioso y sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, regulando el flujo sanguíneo en el flujo

sanguíneo. Los AINE inibem la enzima COX, lo que puede provocar varios daños renales agudos o crónicos; en el uso crónico, el riesgo aumenta en varias nefrotoxicidades.

Palabras clave: AINE; Enjuagar; Ciclooxygenasa.

1. Introdução

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) são geralmente utilizados para reduzir a inflamação e dor resultantes de diversas lesões. Para ser considerado um AINE ele precisa apresentar três funções básicas: anti-inflamatória, anti-térmica e analgésica. Silva et al. (2014). O principal mecanismo de ação dos AINEs no organismo é a inibição das enzimas ciclooxigenase(COX), causando uma intromissão na conversão do ácido araquidônico.Lucas et al. (2018).

Encontra-se no âmbito farmacêutico mais de 50 tipos de anti-inflamatórios não esteroides, porém nenhum deles é considerado totalmente seguro. Orbem (2011). Apesar de todos os efeitos benéficos que os AINEs apresentam, a maior parte dos doentes não tem a percepção do risco da sua utilização e dos potenciais efeitos adversos que este grupo de medicamentos pode apresentar, a demais as possíveis interações medicamentosas por farmacodinâmica ou farmacocinética. Os AINEs, em sua maioria, são altamente metabolizados, e a excreção renal é a via mais importante de eliminação. São fármacos com alto poder de absorção e boa distribuição. Silva et al. (2014).

Em geral, os AINEs inibem de forma variável as isoformas da COX 1, 2 e 3 em seus mecanismos terapêuticos. A COX-1, encontrada em vários tecidos do corpo, possui diversas ações fisiológicas, a fim de promover o equilíbrio. Por outro lado, a COX-2 é uma enzima responsável pelos efeitos da inflamação, influenciando os eventos vasculares. Silva et al. (2014). A COX3 foi a última ciclooxigenase descoberta e ainda faltam estudos acerca de sua função fisiológica. Beirão (2016).

A toxicidade renal pelo uso de AINEs resulta de alterações na vasodilatação renal, visto que esta ação se deve a inibição das ciclooxigenases, além da liberação de citocinas que causam lesão glomerular. O dano renal constitui um dos principais responsáveis pelos altos percentuais de morbidades e mortalidades associadas ao uso indiscriminado dos AINEs. Megalço et al. (2011).

As ciclooxigenases estão presentes na mucosa renal desta forma, todas as classes de AINEs podem causar lesões nesse órgão. Até pouco tempo, acreditava-se que a toxicidade renal estava associada aos AINEs não-seletivos, ou seja aqueles que inibem as duas ciclooxigenases. Todavia, recentemente, foram descritos casos de toxicidade renal associada aos AINEs seletivos da COX-2. Silva et al. (2014).

As prostaglandinas são necessárias para que o rim consiga filtrar o sangue, mesmo em situações adversas, como durante estados de desidratação, perda de sangue ou queda da pressão arterial. Dada a inibição da função das prostaglandinas pelos AINEs é mais passível de causar complicações em pacientes que já apresentam alguma disfunção renal do que em pacientes normais. Lucas et al. (2018)

Um grupo de risco para as alterações renais causadas por AINEs tais como, pacientes com queda da taxa de filtração glomerular, pessoas com cirrose ou nefrites com níveis altos de proteínas na urina, assim como nos hipertensos, nos diabéticos e naqueles que fazem uso prolongado destes medicamentos ou que fazem uso abusivo de analgésicos. Lucas et al. (2018). As principais desordens renais relacionadas ao uso de AINEs é necrose tubular aguda, algumas síndromes nefróticas, pessoas com hipertensão arterial sistêmica, e doença renal crônica. Megalço et al. (2010).

Os AINEs podem ainda, diminuir a resposta do tratamento, principalmente em pacientes que fazem uso nos diuréticos de alça, como o furosemida. Esse efeito pode estar ainda mais pronunciado naqueles pacientes propensos a reter sódio. A redução na excreção de sódio e, em consequência, de água, leva ao aumento da pressão arterial, principalmente em pacientes já hipertensos. Megalço et al. (2010).

Devido ao aumento do uso do anti-inflamatórios não-esteroidais e do alto índice de morbidades renais, realizamos

uma revisão da literatura existente acerca dos principais problemas nefrotóxicos causados pelo uso dos AINEs, incluindo mecanismo de ação dos fármacos, fisiopatologia, abordando as diversas formas de acometimento renal e as principais manifestações clínicas. Megalço et al.(2010).O projeto foi em torno desta classe, além de apresentar dados farmacológicos e fisiológicos, teve como principal função alertar para riscos nefropatológicos associados ao uso racional ou irracional dos AINEs.

2. Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica e a coleta de dados ocorreu de forma qualitativa. A análise da pesquisa qualitativa é baseado em preparação e organização dos dados coletados. Vosgerau et al. (2017). A partir da coleta de informações realizada no período de jan. de 2021 a nov. 2021, por meio de monografias, teses, dissertações e artigos científicos, disponíveis nas bases de dados, como Google acadêmico, Scielo, ANVISA, PUBMED, Science Direct, Portal de revista da USP, Biblioteca Digital de periódicos/ UFPR, Repositório Institucional da Universidade de Lisboa e Research, Society and Development, com um contexto que configura o objeto de estudo, de modo que se cumpra o papel científico deste projeto, no sentido de alcançar os objetivos propostos. No banco de pesquisa foram utilizadas palavras-chaves como: AINE; Rins e Ciclooxygenases.

Para seleção das fontes, foram consideradas como critério de inclusão as bibliografias que abordassem informações desde as características fisiológicas renais até a relação das nefropatologias com os anti-inflamatórios não esteroides, afim de alcançar os objetivos propostos, os periódicos estudados foram entre os anos de 2010-2021 e estavam coerentes com o proposto tema. E foram excluídas aquelas que não atenderam a temática deste trabalho, tais como, artigos repetidos, não científicos, páginas livres da internet ou blogs e, que não estavam dentro do período analisado. A análise e interpretação dos resultados foram realizados de forma criteriosa, com base no material que aborda a temática do trabalho, realizou-se discussões e observações no sentido de cumprir o objetivo do estudo sobre os danos renais causados pelos AINEs. A presente revisão narrativa assegura as perspectivas éticas, garantindo a real autoria dos artigos pesquisados.

3. Resultados e Discussão

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) estão entre as classes medicamentosas mais utilizadas no mundo, especialmente para tratar inflamação, dor e edema, osteoartrites, artrite reumatoide e distúrbios músculo-esqueléticos, tal crescimento é favorecido devido à grande facilidade de acesso ao fármaco e uma população com recorrentes patologias que necessitam dos efeitos terapêuticos dos AINEs. Batlouni et al. (2010).

Os anti-inflamatórios tem como principal mecanismo de ação a inibição da ação das ciclooxigenases, COXs, diminuindo a síntese de prostaglandinas. Estes compostos endógenos estão envolvidos em mecanismos de hemóstase e em diversos processos fisiopatológicos, atualmente conhecem-se três tipos de COXs. COX1, COX2 e COX3. A maioria das células do organismo expressa a COX1 esta enzima está sobretudo relacionada com aspectos de equilíbrio, ligados à integridade da mucosa gástrica, função plaquetar, endotélio vascular e rins. Fernandes e Gomes (2010).

As diferenças nos efeitos biológicos dos inibidores da COX resultam do grau de seletividade para as duas isoenzimas, das variações teciduais específicas em sua distribuição e das enzimas que convertem a PGH2 em prostanoides específicos. A COX2 possui um papel muito mais ativo em processos inflamatórios. Batlouni et al. (2010).

De acordo com (Mairon M e et al.,2019), a origem dos efeitos adversos observados no uso indiscriminado dessa classe de medicamento se baseia principalmente na inibição da produção de prostaglandinas. O processo inflamatório no organismo tem início com a conversão de fosfolipídios em ácido araquidônico pela enzima fosfolipase A2. O ácido araquidônico é convertido em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, a partir das enzimas ciclooxigenases, alvo dos AINEs.

3.1 Ciclooxygenases e fisiopatogenia renal

O rim constitui um órgão primordial na função de excreção de fármacos, qualquer droga que passar pelo processo de absorção e tiver excreção renal passará pelos rins. Portanto, se uma determinada droga passa muitas vezes pelos túbulos renais pode desencadear processos inflamatórios e comprometer a função do órgão. Megalço et al. (2010).

As prostaglandinas são substâncias produzidas a partir de fosfolipídios da membrana celular por uma cascata enzimática. O processo tem início com a conversão de fosfolipídios em ácido araquidônico pela enzima fosfolipase A2. O ácido araquidônico, por sua vez, é convertido em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, a partir das enzimas ciclooxigenases (COX). São descritos dois tipos de ciclooxigenases: a COX-1 (ou constitutiva) e a COX-2 (ou induzida). Megalço et al. (2010). A COX-1 auxilia na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, agregação plaquetária e modulação do fluxo plasmático renal. A COX-2 é geralmente indetectável na maioria dos tecidos, tem sua expressão aumentada em processos inflamatórios, relacionando com a fisiologia renal está ligada à adaptação do organismo, como a secreção de renina, substância essencial no controle da excreção de sódio pelo organismo. A COX-2 está ligada também à proteção vascular e ao metabolismo ósseo. Lima et al. (2019).

Nos rins, as prostaglandinas (PGs) realizam vasodilatação, diminuição da resistência vascular e melhora da perfusão renal, com redistribuição do fluxo sanguíneo por todo aparelho, mantendo assim o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular em níveis adequados. A ausência das prostaglandinas no aparelho renal culmina em efeitos, podendo levar a distúrbios hidroeletrólíticos por exemplo. Megalço et al. (2010).

O principal mecanismo de ação dos AINEs é a inibição das ciclooxigenases, impedindo, assim, a síntese de prostaglandinas. Inibindo as ciclooxigenases no organismo, os AINEs podem desencadear uma série de efeitos tais como a síntese de leucotrienos pró-inflamatórios que traz um efeito vasodilatador das prostaglandinas, causando severos danos renais. Megalço et al. (2010).

3.2 Principais danos renais causados pelos AINEs

A taxa normal da síntese de prostaglandina pelos rins, em pacientes saudáveis, é relativamente baixa, e não representa o principal meio de regulação renal, as PGs agem preservando o fluxo renal sanguíneo e a filtração glomerular. Contudo, a síntese e a quantidade de algumas eleva-se na doença glomerular ou na insuficiência renal, por exemplo. Os efeitos sobre a função renal estão diretamente ligados à redução da síntese de PGs induzida pelos AINEs, interferem na regulação do sódio e da água pelos rins, isso pode explicar, também a incidência dessas complicações. Esses fármacos tem o potencial de interferir sobre o transporte de cloreto de sódio, da transmissão do fluxo sanguíneo mediados pelas prostaglandinas e no hormônio antidiurético (ADH). Lucas et al. (2019).

As complicações renais induzidas pelos AINEs são reversíveis com a supressão desses fármacos, porém, em presença de condições adversas, em pessoas com algum distúrbio renal preexistente ou até mesmo em pacientes com idade avançada, podem provocar danos persistentes e relativamente severos. A lesão renal provocada por AINEs pode ocasionar nefrite aguda e síndrome nefrótica, que pode ser encontrada em muitos pacientes tratados com esses medicamentos. A maioria dos pacientes afetados podem apresentar sangue e proteínas na urina e um aumento agudo na creatinina, além de reduzir a taxa de filtração glomerular, efeitos que reduzem a capacidade renal de diluição da urina, levando ao desenvolvimento de hiponatremia (baixos níveis de sódio), que leva a um aumento do volume do fluido extracelular e aumento da pressão arterial. Outro quadro patológico presente é a Hipercalemia é associada ao seu uso contínuo, resultando em quadros de insuficiência renal. Batlouni et al. (2010).

A síndrome renal induzida pelos AINEs possui como características níveis séricos elevados de uréia, creatinina e potássio, e com baixa produção de urina. O aumento nos níveis séricos de creatinina é visto nos primeiros dias de uso dos

AINEs. Se o tratamento for interrompido, os sintomas costumam ser reversíveis, Caso a terapia seja mantida, pode incluir danos às células renais, podendo levar o indivíduo a sessões de diálise. Lucas et al. (2019).

Ainda, segundo (Lucas et al., 2019), a nefrite intersticial aguda (NIA) onde apresenta caracteristicamente, um infiltrado intersticial composto principalmente por linfócitos T. Já a síndrome nefrótica ocorre normalmente devido à presença de doença de lesão mínima. A síndrome nefrótica, associada à nefrite intersticial, é vista em raras ocasiões, todavia o mecanismo real pelo qual os AINEs causam NIA e síndrome nefrótica ainda não está bem estabelecido. Por fim temos o quadro irreversível de dano renal, a insuficiência renal crônica, ocorre mais frequentemente em pacientes que desenvolveram nefrite intersticial aguda, um quadro onde a função renal não consegue retornar ao normal se o uso do AINE não for interrompido.

3.3 AINEs não seletivos da COX

Os AINEs não seletivos são os mais antigos, designados tradicionais ou convencionais, eles inibem a COX-1 e COX-2, apresentam sérios efeitos adversos, a médio ou longo prazo. normalmente geram os maiores danos renais, podendo levar a um quadro de insuficiência. Entre os não-seletivos de escolha destacam-se o diclofenaco, piroxicam, ibuprofeno, a indometacina, entre outros. Outro AINE não seletivo é a aspirina, por exemplo, ela inibe apenas parcialmente as ciclooxigenases renais, em contraste à sua ação irreversível nas plaquetas. Contudo, em pacientes com problemas preexistentes mesmo a aspirina em baixas doses, ou a aspirina associada a outros AINEs, pode levar a um declínio na função renal. Batlouni et al. (2010).

3.4 AINEs inibidores seletivos da COX-2

Com o intuito de diminuir os danos causados no organismo, formulou-se os AINEs seletivos para a COX-2, designados COXIBEs 2. A diferença dessa classe de medicamentos está na capacidade de inativar seletivamente a ciclooxigenase (COX-2), enzima indutora da síntese de Prostaglandinas durante a inflamação, o que não inativa a COX-1, que é a ciclooxigenase protetora renal.

Existem AINEs tradicionais que podem apresentar padrão de seletividade COX-2 similar ao dos COXIBEs, como é o caso do diclofenaco comparado com o celecoxibe, ou serem inibidores mais ativos da COX-1, como naproxeno e ibuprofeno. Os COXIBEs são tão ou mais eficazes que os AINEs não seletivos para o tratamento da inflamação e sintomas associados. Contudo, independente da seletividade, qualquer AINE pode ocasionar danos renais, não só os AINEs inibidores não-seletivos, mas também os inibidores seletivos da COX-2 podem ser nefrotóxicos pois inibem em alta concentração a COX-2, responsável pela manutenção renal, todavia há evidências que sugerem que alguns AINEs não seletivos possuem um poder nefrotóxico menor que outros. Batlouni et al. (2010).

4. Considerações Finais

Atualmente os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) fazem parte de uma das classes mais utilizadas em todo o mundo. Eles são de extrema importância no combate dos sintomas referentes a inflamação, tais como rubor, edemas, mudanças de temperaturas e dores. Apesar de apresentarem baixos riscos toxicológicos e de sua segurança ser significativa, quando utilizados de forma irracional podem estar associados a diversos problemas, dentre eles os danos renais. Sendo assim, é importante verificar as informações nos produtos, tais como os efeitos colaterais, adversos e as contra-indicações.

O rim é considerado um dos principais órgãos do nosso corpo, sendo responsável pela filtração sanguínea e controle de Ph, a COX-1 apresenta uma grande função em sua fisiologia, sendo essencial para o seu bom funcionamento. Independente da classe de AINEs usada, deve-se ter acompanhamento terapêutico de um profissional meramente capacitado visando o bem-

estar do paciente e, conseqüentemente, diminuindo possíveis efeitos indesejados que podem ser causados por eles .

Por fim, é de extrema importância que se tenha projetos clínicos acerca do tema abordado visando o bem-estar da população em geral, visto que a maioria das pessoas não percebem os males relacionados aos anti-inflamatórios não esteroides. É também relevante que os projetos demonstrem minuciosamente os danos que eles podem causar na fisiologia renal, assim diminuindo os índices de patologias e até mesmo mortalidades.

Agradecimentos

A Deus, pela nossas vidas e por nos ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso. Ao nosso orientador, pelo empenho dedicado e a elaboração deste trabalho. Aos nossos pais, pelo amor e incentivo incomparável. Aos nossos irmãos e amigos que muitas vezes ficaram sem nossa presença,mas sempre entenderam que o futuro é feito por dedicação .Também agradecemos aos nossos avós, por exemplos de vida e perseverança.

Agradecemos a todos que direta ou indiretamente fizeram parte de nossas formações.

Nossos sinceros agradecimentos.

Referências Bibliográficas

- Batlouni, M. (2010). Anti-Inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares.
- Beirão, A. C. T. V. (2016). Interações medicamentosas dos Anti Inflamatórios Não Esteróides (AINEs).
- Castel-Branco, M. M., Santos, A. T., Carvalho, R. M., Caramona, M. M., Santiago, L. M., Fernandez-Llimos, F., & Figueiredo, I. V. (2013). As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 2(2), 19-27.
- Lucas, G. N. C., Leitão, A. C. C., Alencar, R. L., Xavier, R. M. F., Daher, E. D. F., & Silva, G. B. D. (2018). Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por anti-inflamatórios não esteroidais. *Brazilian Journal of Nephrology*, 41, 124-130.
- Pinto, A. C. (2011). Alguns aspectos da história da aspirina. Instituto de Química.
- Silva, M. M., Oliveira, M. C., Couto, V. F., Moreira, T. M., Coelho, Y. N., & Nunes, C. P. (2019). O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*, 2(2).
- Melgaço, S. S. C., Saraiva, M. I. R., Lima, T. T. C., Júnior, G. B. S., & Daher, E. F. (2010). Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 43(4), 382-390.
- Orbem, C. D., & Júnior, N. P. D. S. (2011). Efeitos dos aines sobre as funções renais, gastrintestinais e cardiovasculares.
- Sandoval, A. C., Fernandes, D. R., Silva, E. A. D., & Terra Júnior, A. T. (2017). O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).
- Mota, P. M., Lima, A. L. Z., Coelho, E., Paula, E. M. X., & Furini, A. A. C. (2010). Estudo sobre a utilização de antiinflamatórios não esteroidais prescritos em receitas para idosos da região Noroeste Paulista. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 31(2).
- dSilva, J. M., Mendonça, P. P., & Partata, A. K. (2014). Anti-inflamatórios não-esteróides e suas propriedades gerais. *Rev Cient ITPAC [Internet]*, 7(4), 5-12.
- Russo, J. I. S. (2013). Nefrotoxicidade induzida por fármacos: caracterização da realidade hospitalar, medidas preventivas e oportunidades de intervenção (*Doctoral dissertation*).
- Valle Filho, C. C., & da SILVA, D. A. (2013). Avaliação da dispensação de fármacos parcialmente seletivos para COX-2. *Acta Biomédica Brasiliensia*, 4(2), 1-11.
- Tavares, T. I. A. (2012). Riscos e benefícios dos anti-inflamatórios não esteróides inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 (*Doctoral dissertation, [sn]*).
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA]. (2021). Consultas públicas avaliam tecnologias para tratamento de dores crônicas, <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/consultas-publicas-avaliam-tecnologias-para-tratamento-de-dores-cronicas>
- Vosgerau, D. S. A. R., Meyer, P., & Contreras, R. (2017). Análise de dados qualitativos nas pesquisas sobre formação de professores. *Revista Diálogo Educacional*, 17(53), 909-935.
- Lima, C. P., de Oliveira Silva, H. R., Pogian, V. B., & Santos, V. G. (2020). Avaliação farmacêutica dos riscos do uso dos anti-inflamatórios não esteroidais. *Unisanta Health Science*, 4(1), 1-20.
- Silverthorn, D. U. (2010). Fisiologia humana: uma abordagem integrada. *Artmed editora*.
- Eaton, D., & Pooler, J. (2015). Fisiologia renal de Vander. *Artmed Editora*.
- Pirog, G., Zem, P., dos Santos, M., dos Santos, R., Joaquim, A., Ruthes, R., ... & Borges, B. E. (2012). ANATOMIA RENAL. *Revista Ciências da Saúde*

Unisantacruz, 1(01).

Romaine, A. P., Loureiro, F. F., & da Silva, F. V. M. (2021). Reações adversas no uso de Anti-inflamatório não esteroidais (AINES) no Brasil: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 54653-54661.

Braz, E. (2019). Saiba como cuidar dos rins e ficar longe de doenças renais.

Sanchez, L. I. B., Souza, P. J. C., Gonsalvez, V. M., & de Lima, R. Q. (2021). Avaliação sobre o uso irracional de anti-inflamatório não esteroidais (aines) em idosos no brasil: Uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Development*, 7(11), 103478-103489.

Santos Júnior, D. de A., Oliveira Filho, E. F. de, Miranda Neto, E. G. de, & Escodro, P. B . (2020). Adverse effects of prolonged use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that inhibit COX-2 in horses: review. *Research, Society and Development*, 9(9), e609997747. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7747>

Terra, B. dos S., Berardinelli, L. M. M. ., Santos, R. da S. ., Santos, M. L. S. C. dos ., & Silva, F. V. C. e . (2020). Life narratives of peolple with chronic kidney insufficiency: self-care and coping mechanism. *Research, Society and Development*, 9(12), e30991211078. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i12.11078>