

NEFROTOXICIDADE DECORRENTE DO USO IRRACIONAL DE IBUPROFENO: A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA

Marcos Antônio Santana Andrade¹
Thiago Araujo Marques²
Vitor Samuel de Sousa Freitas³
Paulo Henrique Gonçalves Rabello⁴

RESUMO: Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) são fármacos indicados para o tratamento de inflamações devido ao seu potencial de inibição da síntese de prostaglandinas. Eles são amplamente prescritos em todo o mundo e constituem uma das classes de medicamentos mais diversas em termos de tipos. Seus impactos negativos são possíveis de se observar, principalmente após o uso crônico e são particularmente propensos à automedicação devido à dificuldade que a população enfrenta para ter acesso aos serviços de saúde e a facilidade de aquisição que esses medicamentos permitem. Este estudo tem como objetivo investigar a associação entre o uso irracional de AINES em especial o Ibuprofeno e o potencial impacto na nefrotoxicidade. O estudo consiste em uma revisão bibliográfica, na qual a coleta de informações foi conduzida qualitativamente, utilizando as seguintes bases de dados eletrônicas: BVS, SciELO, MEDLINE/ PubMed, Google Acadêmico e Science Direct. O uso de AINES tem sido relacionado a uma elevação dos riscos de lesão renal aguda (LRA) tanto em adultos quanto em crianças. A redução das enzimas ciclooxigenases (COX) pode resultar na redução do fluxo de sangue nos rins, potencialmente causando LRA. A sobredosagem de ibuprofeno é raramente fatal e seu uso crônico pode ser mais prejudicial ao sistema gástrico do que renal. Contudo, pacientes com comorbidades nefrológicas podem apresentar riscos elevados de agravamento ao fazer uso desse fármaco. Isso destaca a urgência de intervenções educativas e medidas regulatórias para garantir práticas medicamentosas seguras.

2925

Palavras-chave: Ciclooxigenase. Lesão renal aguda. Automedicação. Prostaglandina. Anti-inflamatórios.

¹Acadêmico de farmácia, Centro universitário UniLS, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2279-1443>.

²Acadêmico de farmácia, Centro universitário UniLS, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0429-5649>.

³ Acadêmico de farmácia, Centro universitário UniLS, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1499-7564>.

⁴Especialista em farmácia clínica e hospitalar, Universidade católica de Brasília. Orcid: <https://orcid.org/0009-0006-9759-538X>.

ABSTRACT: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are medications indicated for the treatment of inflammation due to their potential to inhibit the synthesis of prostaglandins. They are widely prescribed worldwide and constitute one of the most diverse classes of drugs in terms of types. Their negative impacts can be observed, especially after chronic use, and they are particularly prone to self-medication due to the difficulties the population faces in accessing healthcare services and the ease of acquiring these medications. This study aims to investigate the association between the irrational use of NSAIDs, especially Ibuprofen, and the potential impact on nephrotoxicity. The study consists of a literature review, in which information collection was conducted qualitatively, using the following electronic databases: BVS, SciELO, MEDLINE/PubMed, Google Scholar, and Science Direct. The use of NSAIDs has been associated with an increased risk of acute kidney injury (AKI) in both adults and children. The reduction of cyclooxygenases (COX) enzymes can result in a decreased blood flow to the kidneys, potentially causing AKI. Ibuprofen overdose is rarely fatal, and its chronic use may be more harmful to the gastrointestinal system than to the renal system. However, patients with nephrological comorbidities may face an increased risk of aggravation when using this medication. This highlights the urgency of educational interventions and regulatory measures to ensure safe medication practices.

Keywords: Cyclooxygenase. Acute kidney injury. Self-medication. Prostaglandin. Anti-inflammatories.

INTRODUÇÃO

A utilização de medicamentos que causam menores impactos no organismo, mas que contribuem de forma significativa para a melhora do quadro clínico dos pacientes continua a ser de grande demanda. Dentre estes medicamentos, uma classe bastante procurada é a dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), usados para o tratamento de inflamações e seus sinais, além de condições como osteoartrite, artrite reumatoide e distúrbios do sistema musculoesquelético (Matos et.al., 2018; Moura et.al., 2022).

O mecanismo inflamatório possui início pela liberação do ácido araquidônico (AA), um precursor presente na cascata, através da lesão da membrana celular (por causas químicas, físicas ou mecânicas). Partindo deste ácido, são formados alguns eicosanoides, dentre os quais está a prostaglandina, cuja função principal é mediar a resposta imunológica, a vasodilatação e a sensibilidade à dor (Abbas et al., 2013; Ya, Yang Min, 2018).

A ativação da prostaglandina dar-se-á pela atividade da ciclooxygenase (COX), local de ação inibitória dos AINES, tanto central quanto periféricamente, afetando o equilíbrio na conversão do AA em prostaglandinas E₂ (PGE₂), prostaciclina e tromboxanos. Portanto, o mecanismo de ação dos AINES consiste na inibição dessas enzimas, o que permite que a sinalização que desencadeia o processo inflamatório seja drasticamente diminuída (Lima, Duarte, 2022; Varrassi et al., 2020; Santos, Filho, Guedes, 2021).

Em 1991, foi descoberto que a COX existe em duas isoformas: a ciclooxigenase 1 (COX-1) e a ciclooxigenase 2 (COX-2), a primeira faz-se presente em grande parte dos tecidos, já a segunda encontra-se na liberação de citocinas que ocorrem no processo inflamatório. Tal descoberta propiciou o desenvolvimento dos AINES seletivos (Oliveira et al., 2019).

Os AINES são classificados em dois grupos distintos, sendo o primeiro, inibidores não seletivos, que atuam nas enzimas COX-1 e COX-2, de modo que alguns possuem maior afinidade pela primeira isoforma, como o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e a indometacina; e outros possuem maior afinidade pela segunda isoforma, como nimesulida e meloxicam. Já o segundo grupo abrange os inibidores altamente específicos da COX-2, que não influenciam na COX-1, como o celecoxibe, rofecoxibe e etoricoxibe (Sandoval et al., 2017).

Eles são amplamente prescritos em todo o mundo e constituem uma das classes de medicamentos mais diversas. A exemplo, no Brasil, existem 66 variedades distintas de anti-inflamatórios, dos quais 21 são esteroidais (glicocorticoides) e 45 são AINES, sendo que desses últimos, 42 são não seletivos quanto à inibição da COX-2, enquanto três são seletivos para essa enzima, havendo ainda quatro associações de compostos (Pedroso, Batista, 2017; Prozzi et al., 2018).

2927

A automedicação possui importância no auto cuidado individual, porém apresenta riscos quando realizada por conta própria ou seguindo indicações provenientes de conhecimento popular, sendo conduta comum em todos os estratos sociais, especialmente com medicamentos isentos de prescrição (MIP), como analgésicos e anti-inflamatórios que são particularmente propensos à automedicação irracional (Correia, Trindade e Almeida, 2019).

Em conformidade com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (2002), o uso racional de medicamentos (URM) dar-se-á quando os pacientes recebem tratamentos adequados para suas condições de saúde e com doses que atendam suas necessidades individuais, dentro do período adequado e com menor custo, tanto para o consumidor quanto para a comunidade.

A OMS define o uso irracional de medicamentos quando algum dos parâmetros supracitados apresenta-se em desacordo, sendo um dos principais desafios à escala global, uma vez que mais de cinquenta por cento dos medicamentos são prescritos ou

comercializados de maneira incorreta e cerca de metade dos pacientes não seguem adequadamente o tratamento.

Visando proteger a população e prover orientações sobre o URM, foi proposto o Projeto de Lei nº 5443/2019, que propõe uma emenda à Lei 9.782/99, tendo como objetivo criar uma categoria de fármacos com tarja azul, provenientes de medicamentos que possuem tarjas vermelhas atualmente, isto é, não exigem a retenção de receita, desde que atendam a pelo menos setenta por cento dos critérios determinados para medicamentos isentos de prescrição, possibilitando desta forma a prescrição farmacêutica (CFF, 2020).

Uma vez que este projeto seja promulgado, o farmacêutico passará a possuir a atribuição de dispensar com maior respaldo legal e estabelecer uma comunicação mais próxima com o paciente, já que estes profissionais desempenham um papel na orientação, dispensação e na prescrição de insumos farmacêuticos visando a manutenção e recuperação da saúde da população (Bismark, 2019; Santos, Escobar, Rodrigues, 2021).

A intervenção farmacológica dos AINES varia de acordo com a quantidade administrada e a duração de seu tratamento, o que pode elevar a probabilidade de atingir órgãos específicos, sendo os rins um dos mais passíveis aos efeitos adversos, tal fato aumenta a necessidade de acompanhamento farmacoterapêutico com ênfase na função renal caso exista em concomitância desidratação crônica ou doença renal pré-existente (Lucas et al., 2018; Ershad, Ameer, Vearrier, 2018).

O ibuprofeno, possui popularidade dentre os MIPs, comercializado pelo mundo desde 1969, atribui-se a descoberta à Stewart Adams, oito anos antes de sua comercialização, sendo um derivado do ácido propiônico, demonstrando eficácia no combate de inflamações agudas ou crônicas, tais como as artrites, artroses, além de ser capaz de inibir reversivelmente a agregação plaquetária (Varrassi et al., 2020).

Trata-se do fármaco mais utilizado para o tratamento de inflamação, dor e febre em crianças acima dos 3 anos, sendo o único anti-inflamatório não esteroideal aprovado para o tratamento dessas complicações neste quadro clínico, entretanto, houve uma suspeita de efeito adverso dose dependente, incluindo nefrotoxicidade (Martino et al., 2017).

Seus efeitos se iniciam cerca de 30 minutos após a administração oral e seu tempo de ação dura de 4 a 6 horas, sendo absorvido imediatamente no trato gastrointestinal, com uma taxa de biodisponibilidade entre 80 e 90%, concentração plasmática máxima é alcançada de 1 a 2 horas após a administração de formulações de liberação imediata, possui taxa de ligação

a proteínas plasmáticas de aproximadamente 99%, e volume de distribuição de 0,12 e 0,2 L/kg em adultos, possui metabolização mediada pelo citocromo P450, em especial pelo CYP2C9, o que resulta em dois metabólitos primários inativos, o 2- hidroxí- ibuprofeno e 3- carboxi- ibuprofeno (Laboratório Abbott, 2016).

O propósito deste estudo é estabelecer uma ligação entre o uso crônico de AINES não seletivos, em especial o ibuprofeno e o surgimento ou agravamento de problemas renais, visando destacar a importância da busca por orientação profissional para garantir que o tratamento seja adequado às condições e necessidades individuais do paciente, enfatizando-se a relevância da atenção farmacêutica no que tange à dispensação e ao acompanhamento dos pacientes (Siqueira et al., 2020).

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica, na qual a coleta de informações foi conduzida qualitativamente, fundamentada na preparação e na estruturação dos dados adquiridos. Coletou-se referências entre agosto e outubro de 2023, através da revisão de monografias, revisões bibliográficas, artigos científicos teses e livros.

Para a construção deste estudo foram utilizadas as seguintes bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine and National Institutes of Health (MEDLINE/ PubMed), Google Acadêmico e Science Direct. Durante a pesquisa, foram empregados os seguintes descritores em português e inglês: "AINES", "efeitos adversos", "ciclooxigenases", "ibuprofeno" e "nefrotoxicidade", sendo selecionados conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinou-se usando o operador booleano AND.

Na busca geral dos artigos, foram encontrados (N=828) resultados, após a aplicação dos filtros definidos restaram (N=433), destes, foram considerados não elegíveis para o estudo (N=410) e foram classificados como elegíveis (N=23).

Os critérios de inclusão foram artigos originais com embasamento teórico e científico de 2017 a 2023, em qualquer idioma, que oferecessem dados seguros para engrandecer o trabalho, os critérios de exclusão foram artigos que estivessem fora do período selecionado, artigos duplicados ou que não se encaixam na temática proposta.

DISCUSSÃO

O fácil acesso aos AINES permite uma chance aumentada da utilização irracional, suscitando o risco de problemas relacionados aos medicamentos (PRM), frequentemente não sendo interpretados adequadamente como responsáveis pelos efeitos adversos, aumentando riscos de intoxicações, envenenamentos e até mesmo óbitos (Lima e Duarte, 2022; Assunção; Rodrigues Júnior, 2022).

Este risco tornou-se maior com a implementação da regulamentação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sobre a dispensação de antibacterianos por meio da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 20/2011, gerando um aumento notável no consumo dos AINES, uma vez que os usuários passaram a trocar os antimicrobianos pelos anti-inflamatórios com a crença equivocada de que ambos servem para as mesmas indicações terapêuticas, sem compreender completamente os riscos associados (Pedroso; Batista, 2017).

Deve-se ressaltar que o uso indiscriminado de medicamentos pode resultar em graves riscos para saúde, como o aumento da possibilidade de surgimento de reações adversas, interações medicamentosas, intoxicações e agravamento do quadro clínico do paciente (Paula; Campos; Souza, 2021).

A utilização sem critérios de AINES gera preocupações, já que grande parte da população recorre a esses medicamentos sem a devida orientação. De acordo com Santos, Escobar e Rodrigues (2021), apenas cinco por cento da população procura um aconselhamento adequado com um farmacêutico a respeito do uso adequado desses fármacos, sendo o fácil acesso para compra um dos principais motivos, tornando um desafio significativo para a saúde pública no futuro.

O uso de AINES tem sido relacionado a uma elevação dos riscos de lesão renal aguda (LRA) tanto em adultos quanto em crianças, sendo uma síndrome caracterizada pela rápida diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG), resultando no acúmulo de ureia, creatinina, além de outras substâncias nitrogenadas que normalmente são eliminadas pelos rins. Clinicamente, essa condição é diagnosticada quando os níveis de creatinina de um paciente se elevam significativamente em poucos dias (ou atingem um valor 1,5 vezes maior em relação a uma medição recente ou presumida), ou quando acontece uma diminuição na produção de urina (oligúria/anúria), relacionado a uma elevada taxa de morbimortalidade em situações de pronto-socorro (Lucas; et al., 2018; Su, et al., 2021).

Além da capacidade de propiciar vasodilatação, a PGE₂, ao estimular receptores nas partes tubulares dos rins, desenvolve um papel na inibição do transporte de sódio e cloreto

na alça ascendente de Henle e nos ductos coletores, isso ocorre por meio da ativação do receptor EP₁, que resulta em uma excreção elevada de sódio, conhecida como natriurese. Além disso, a PGE₂ age como um antagonista dos receptores do hormônio antidiurético (ADH), proporcionando a produção de urina. O uso de AINES, nesse aspecto, pode acarretar em uma maior retenção de sódio e água, já que inibem a produção de PGE₂, potencialmente causando a formação de edema, que pode não ser notado clinicamente (Lucas et al., 2018).

O uso de ibuprofeno, assim como diversos AINES, produz risco de hipertensão, dose e tempo dependente, causado pela redução da produção de prostaglandinas, justificável pelo mecanismo de ação, levando por consequências à diminuição do fluxo sanguíneo renal, que acarreta vasoconstrição, elevação da resistência pré-glomerular e elevação do risco de LRA de natureza pré-renal (Araújo et al. 2017; Su, et al., 2021).

Um ensaio clínico randomizado abrangendo corredores adultos de ultramaratona identificou maior incidência de LRA entre aqueles que consumiram, em média, 1.200 mg de ibuprofeno durante uma corrida de oitenta quilômetros, comparando com aqueles que tomaram placebo, além disso, a gravidade da LRA foi mais significativa no grupo que usou ibuprofeno do que no grupo que ingeriu placebo (Su, et al., 2021).

2931

Segundo Assunção e Rodrigues Júnior (2022), entre os pacientes que fazem uso contínuo de AINES, o risco relativo (RR) de apresentar insuficiência renal aguda (IRA) foi de 3,23 comparando com aqueles que raramente ou nunca utilizam esses medicamentos. Percebe-se que o risco de IRA diminui após a interrupção do tratamento, tanto o uso a curto quanto a longo prazo elevaram o risco, sendo que altas doses de AINES resultaram em um risco ligeiramente maior, especificamente, o RR foi de 2,6 para o ibuprofeno, desse modo, é aconselhável evitar a utilização desse fármaco por via oral em pacientes que apresentem complicações renais, como doença renal crônica (DRC) e TFG inferior a 30 mL/min.

Em um estudo realizado por Araújo, et al., (2017), em que a artrite induzida em ratos resulta em uma redução da densidade glomerular, provavelmente devido a um processo inflamatório sistêmico, notou-se que o tratamento com ibuprofeno não demonstrou impacto positivo nos parâmetros morfofuncionais dos rins avaliados, caracterizados pela diminuição de todos os parâmetros morfofuncionais analisados, incluindo densidade glomerular, área do glomérulo, glomerulonefrite e espaço urinário.

De acordo com Su, et al., (2021) o ibuprofeno foi amplamente empregado e relacionado a um aumento substancial do risco de LRA adquirida no hospital em crianças internadas na China, esse risco foi mais pronunciado em crianças com DRC, de idade mais avançada ou que requerem cuidados intensivos, ressaltam a importância do uso criterioso do ibuprofeno e a necessidade de uma vigilância rigorosa da função renal em crianças.

Os medicamentos da classe dos AINES contêm em suas bulas advertências e precauções relacionadas aos riscos de sangramento gastrointestinal, complicações cardiovasculares, danos renais e hepáticos, além de distúrbios de coagulação, sendo esses dose e tempo dependente. Em contrapartida, o uso agudo durante o período perioperatório é geralmente considerado seguro. Segundo um estudo recente, o uso intravenoso de ibuprofeno não demonstrou aumento considerável no risco de efeitos adversos graves no tratamento de dor e febre (Zhou, et al., 2023).

CONCLUSÃO

A sobredosagem com ibuprofeno raramente é fatal e seu uso crônico apresenta mais toxicidade para o sistema gástrico do que ao sistema renal, porém, quando se trata de pacientes portadores de comorbidades nefríticas, os efeitos danosos do ibuprofeno são mais contundentes neste sistema, podendo piorar seu prognóstico, sendo as complicações mais comuns retenção hídrica, insuficiência renal aguda, síndrome nefrótica e necrose tubular aguda.

2932

Este cenário destaca a necessidade urgente de intervenções educativas e da implementação efetiva de medidas regulatórias para promover práticas medicamentosas seguras, como por exemplo a RDC nº 44/2009, cujo entendimento define que a orientação e supervisão de um profissional farmacêutico são requisitos legais indispensáveis para garantir a segurança e eficácia do uso de medicamentos, especialmente em populações vulneráveis, como os portadores de insuficiência renal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS AK, et al. Patologia: bases patológicas das doenças. 10ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Anvisa alerta para riscos do uso indiscriminado de medicamentos. Disponível em:

<<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/anvisa-alerta-para-ricos-do-uso-indiscriminado-de-medicamentos>>. Acesso em: 12 set 2023.

ARAÚJO, Edson Rafael de Sousa. Ação da terapia com ibuprofeno e rhustoxicodendron nos aspectos morfofuncionais do rim de ratos com artrite induzida. Centro de Biociências, 2017. 44 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2017. Disponível em: <<https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/43168>>. Acesso em: 03 set 2023

ASSUNÇÃO, T.C.; JÚNIOR, O.M.R. Efeitos adversos no uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroides: diclofenaco versus ibuprofeno. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, [S. l.], v. 11, n. 13, p. e532111335937, out 2022. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35937>>. Acesso em: 30 ago. 2023.

BISMARCK, Eduardo. Projeto de lei Nº 5443 de 2019. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?odteor=1818743&filenome=PL+5443/2019/>. Acesso em 30 ago 2023.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Brasil poderá ter uma nova categoria de medicamentos. Disponível em: <<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5640&titulo=Brasil+poder%C3%A1+ter+uma+nova+categoria+de+medicamentos>>. Acesso em 30 ago 2023.

CORREIA, B.C.; TRINDADE, J.K.; ALMEIDA, A.B. Fatores Correlacionados à Automedicação entre os Jovens e Adultos: Uma Revisão Integrativa da Literatura. Revista de Iniciação Científica e Extensão, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 57-61, 2019. Disponível em: <<https://revistasfasesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/view/143>>. Acesso em: 19 ago. 2023.

2933

ERSHAD, M.; AMEER, M.A.; VEARRIER, D. Toxicidade do ibuprofeno. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526078/>>. Acesso em: 30 set 2023.

IBUPROFENO: comprimidos. Farm. Resp.: Ana Paula Antunes Aaevedo. São Paulo: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda., 10 nov. 2016. Bula de remédio. Acesso em: 10 ago 2023.

LIMA, R.M.; DUARTE, K.P. Non-steroidal anti-inflammatory (NSAID) and self-medication. Research, Society and Development, [S. l.], v. 11, n. 5, p. e13211527872, mar 2022. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27872>>. Acesso em: 18 ago 2023.

LUCAS, G.N.C; LEITÃO, A.C.C.; ALENCAR, R.L.; XAVIER, R.M.F.; DAHER, E.F.; JUNIOR, G.B.S. Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por anti-inflamatórios não esteroidais. Brazilian Journal of Nephrology, [S.L.], v. 41, n. 1, p. 124-130, mar. 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0107>>. Acesso em: 27 ago. 2023.

MARTINO, M.; CHIARUGI, A.; BONER, A.; MONTINI, G.; ANGELIS, G.L. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: an evidence-based

appraisal. *Drugs*, [S.L.], v. 77, n. 12, p. 1295-1311, jun 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-017-0751-z>>. Acesso em: 25 jul 2023.

MATOS, J.F.; PENA, D.A.C.; PARREIRA, M.P.; SANTOS, T.C.; COURA-VITAL, W. Prevalência e fatores associados à automedicação em adolescentes e servidores de uma escola pública profissionalizante. *Cadernos Saúde Coletiva*. [Rio de Janeiro], v. 26, n. 1, p. 76-83, mar 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/cadsc/a/65DK5G5dCrhCsWJZgWXBsmF/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em: 15 ago 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Uso racional de medicamentos. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/uso-racional-de-medicamentos>> Acesso em: 12 set 2023.

MOURA, A.S; BARBOSA, I.S; ARAÚJO, C.S; AMORIM A.T. Automedicação: Revisão Sobre os Impactos na Saúde pelo Uso Irracional dos Antiinflamatórios. ID online. *Revista de psicologia*. [S.L.], v. 16, n. 61, p. 26-39, jul 2022. Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/3505>>. Acesso em: 16 ago 2023.

OLIVEIRA, M.M.C.; SILVA, M.M.; MOREIRA, T.L.M.; COUTO, V.F.; COELHO, Y.N.; NUNES, C.P. O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos. *Revista Caderno de Medicina*, [S.I.], v. 2, n. 2, p. 90-100, 2019. Disponível em: <<https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1374/585>>. Acesso em: 13 ago 2023.

PEDROSO, C.R.; BATISTA, F.L. O uso indiscriminado dos antiinflamatórios não esteroidais. *SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO*, [S.I.], v. 3, n. 1, p. 48-69, ago 2018. Disponível em: <<https://revistas2.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/332>>. Acesso em: 26 jul 2023.

PROZZI, G.R.; CANÁS, M.; URTASUN, M.A.; BUCHIAZZO, H.O.; DORATI, C.M.; BUCHIAZZO, P.M. Risco cardiovascular de anti-inflamatórios não esteróides. *Medicina (Buenos Aires)*, [Buenos Aires], v. 78, n. 5, p. 349-355, out 2018. Disponível em: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802018000700006&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 19 ago 2023.

SANDOVAL, A.C.; FERNANDES, D.R.; SILVA, E.A.; JUNIOR, A.T.T. O uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*. [S.I.], v. 8, n. 2, p. 165 - 176, jul/dez, 2017. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/82735606-Farmacia-o-uso-indiscriminado-dos-anti-inflamatorios-nao-esteroidais-aines.html>>. Acesso em 25 ago 2023.

SANTOS, E.J.S.; FILHO, S.M.S.; GUEDES, J.P. Anti-inflamatórios não esteroidais e problemas renais. *Research, Society and Development*. [S.L.], v. 10, n. 15, p. e301101522923, nov 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i15.22923>>. Acesso em: 16 ago 2023.

SANTOS, I.N.C.; ESCOBAR, O. S.; RODRIGUES, J.L.G. Revisão bibliográfica do uso indiscriminado dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). *Revista Ibero-Americana*

De Humanidades, [S. l.], v. 7, n. 5, p. 330-342, mai 2021. Disponível em: <<https://www.periodicorease.pro.br/rease/article/view/1197>>. Acesso em: 11 ago 2023.

SILVA, G.S.; RIBEIRO, I.S.; MARQUES, M.S. Consequences of self-medication in renal insufficiency patients. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 16, p. e45101623544, dez 2021. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/23544>>. Acesso em: 18 ago 2023.

SIQUEIRA, C.V.S.; M, N.C.V.; Prof^ªDr^ª MARONÃS, P.A.; Prof^ª CHAGAS, D.R.S. Efeitos renais pelo uso indiscriminado de aines. *Acta MSM: Periódico da Escola de Medicina Souza Marques*, [Rio de Janeiro], v. 8, n. 2, p. 104-113, dez 2020. Disponível em: <https://revista.souzamarques.br/index.php/ACTA_MSM/article/view/489> .Acesso em: 31 jul 2023

SU, L.; LI, Y.; XU, R.; LUO, F.; GAO, Q.; CHEN, R.; CAO, Y.; NIE, S.; XU, X.; Association of Ibuprofen Prescription With Acute Kidney Injury Among Hospitalized Children in China. *Jama Network Open*, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 54-67, Mar 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0775>>. Acesso em: 13 ago 2023.

VARRASSI, G.; PERGOLIZZI, J.V.; DOWLING, P.; PALADINI, A. Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: are all nsaid's the same? a narrative review. *Advances In Therapy*, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 61-82, nov 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-019-01144-9>> Acesso em: 19 ago 2023.

WALSH, P.; ROTHENBERG, S.J.; BANG, H. Safety of ibuprofen in infants younger than six months: A retrospective cohort study. *Public Library of Science (PLOS)*, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 25-39, Jun 2018. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0199493>>. Acesso em: 27 ago. 2023.

2935

YANG, Min Ya. Avaliação de parâmetros farmacológicos de *Rehmannia glutinosa* Libosch e *Eucommia ulmoides* Oliver oriundos da Ásia. 2018. 1 recurso online (116 p.) Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP. 2018. Disponível em: <<https://hdl.handle.net/20.500.12733/1634895>>. Acesso em: 01 out 2023.

ZHOU, P.; CHEN, L.; WANG, E.; HE, L.; TIAN, S.; ZHAI, S.; Ibuprofeno intravenoso no tratamento da dor pós-operatória e da febre em adultos: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Pharmacol Res Perspectiva*, [S.l.], v. 11, n. 4, p. 327-345, ago. 2023. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10395276/>>. Acesso em: 27 ago. 2023.