

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL ATRAVÉS DE BIOMARCADORES
CONVENCIONAIS E NÃO-CONVENCIONAIS PRÉ E PÓS USO DE
AINES**

EFRANCI SELIPRANDY RIBEIRO BOTELHO

VILA VELHA
ABRIL/2025

UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL ATRAVÉS DE BIOMARCADORES
CONVENCIONAIS E NÃO-CONVENCIONAIS PRÉ E PÓS USO DE
AINES**

Tese apresentada à Universidade Vila Velha,
como pré-requisito do Programa de Pós-
graduação em Ciências Farmacêuticas, para a
obtenção do grau de Doutora em Ciências
Farmacêuticas.

EFRANCI SELIPRANDY RIBEIRO BOTELHO

VILA VELHA
ABRIL/2025

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

B748a

Botelho, Efranci Seliprandy Ribeiro.

Avaliação da função renal através de biomarcadores convencionais e não-convencionais pré e pós uso de AINE. / Efranci Seliprandy Ribeiro Botelho. - 2025.

107 f. : il.

Orientador: Thiago de Melo Costa Pereira.

Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Vila Velha, 2025.

Inclui bibliografias.

1. Farmacologia e terapêutica. 2. Rins - Doença. 3. Nefrologia.
I. Pereira, Thiago de Melo Costa. II. Universidade Vila Velha. III. Título

CDD 615

EFRANCI SELIPRANDY RIBEIRO BOTELHO

**AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL ATRAVÉS DE BIOMARCADORES
CONVENCIONAIS E NÃO-CONVENCIONAIS PRÉ E PÓS USO DE
AINES**

Tese apresentada à Universidade Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, para a obtenção do grau de Doutor (a) em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 11 de Abril de 2025,

Banca Examinadora:



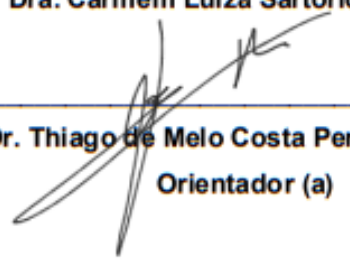
Dr. Márcio Fronza – (UVV)



Dr. Rafaela Aires – (UVV)



Dra. Carmem Luiza Sartório – (UFPB)



Dr. Thiago de Melo Costa Pereira – (UVV)
Orientador (a)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Zilma e Efraim, os quais foram meu maior incentivo para a realização desse sonho. Ao meu esposo Wigo e filhos Antônio, Elena e Álvaro por serem meu lugar de aconchego e amor. Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Só poderia começar agradecendo a Deus por me dar o dom da vida e por tudo que me proporcionou até aqui. Por ter me dado força e coragem necessária para vencer cada etapa. Agradeço também por Ele ter colocado em minha vida pessoas maravilhosas “... Nunca me deixes esquecer que tudo o que tenho, tudo o que sou e o que vier a ser vem de Ti Senhor...”

Agradeço em especial aos meus pais, Efraim e Zilma pelo amor incondicional e por serem o meu alicerce. Por todo incentivo e encorajamento para trilhar o doutorado. Amo muito vocês!

Ao meu esposo que nunca mediu esforços para me ajudar, que é companheiro e amigo e jamais deixou que eu desistisse em momento algum. Obrigada pelo carinho, cuidado e incentivo até aqui.

Aos meus filhos Antônio, Elena e Álvaro (a caminho) que chegaram no decorrer dessa trajetória e trouxeram ainda mais alegria à minha vida e lar. Vocês são presentes de Deus.

À minha tia Silési que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

À minha sogra que indiretamente me ajudou em muitos momentos.

À minha família em geral por todo carinho e apoio.

Ao meu orientador Dr. Thiago de Melo Costa Pereira por ter me recebido com muito carinho, por ter confiado a mim a realização desse trabalho, por todo incentivo, disponibilidade e dedicação. O senhor foi excepcional! Sou grata a Deus por sua vida!

À Glauceire, uma colega de doutorado, por sempre estar disposta a ajudar.

À todos da UVV (professores, colegas de aulas, secretários – Edson e Silvia) que tive o privilégio de conhecer e trocar experiências e conhecimento em algum momento do doutorado, muito obrigada.

À Josileide Dutra de Souza que sempre que precisei, não mediu esforços para me ajudar com as análises.

À dona Creuza, uma amiga especial que contribuiu indiretamente para concretização desse trabalho. Muito Obrigada por tudo!

À amiga Letícia que desde sempre foi presente em minha vida e sei que cuidou de mim em oração para que esse sonho se realizasse.

Aos participantes da pesquisa, sem vocês esse trabalho não seria possível. Sou imensamente grata a cada um.

A todos que contribuíram direta e indiretamente para que esta conquista fosse alcançada.

Muitíssimo obrigada!

EPÍGRAFE

“E tudo que pedirdes na oração, crendo, recebereis” (Mateus 21.22)

“Entrega ao Senhor as tuas obras, e teus desígnos serão estabelecidos”

(Provérbios 16.3)

***“Bem-aventurado o varão que não anda segundo o conselho dos ímpios,
nem se detém no caminho dos pecadores, nem se assenta na roda dos
escarnecedores. Antes, tem o seu prazer na lei do Senhor, e na sua lei medita
de dia e de noite. Pois será como a árvore plantada junto a ribeiros de águas, a
qual dá o seu fruto na estação própria, e cujas folhas não caem, e tudo quanto
fizer prosperará” (Salmos 1. 1.3)***

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Seletividade relativa dos AINEs para COX-1/COX-2.....	15
Figura 2. Cascata do ácido araquidônico.....	19
Figura 3. Localização de expressão das isoformas da COX no rim e as prostaglandinas predominantes.....	26
Figura 4. Morfoanatomia renal.....	32
Figura 5. Perfil dos biomarcadores renais séricos.....	71
Figura 6. Perfil das proteínas séricas.....	75
Figura 7. Perfil da enzimúria.....	76
Figura 8. Perfil da enzimúria pela creatinina.....	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características basais dos pacientes entre os grupos de estudo.....	70
Tabela 2. Perfil dos biomarcadores hepáticos séricos analisados entre os grupos.....	72
Tabela 3. Perfil dos biomarcadores de resposta inflamatória e de estresse oxidativo (indiretamente) entre os grupos.....	73
Tabela 4. Perfil dos biomarcadores de eletrólitos séricos analisados entre os grupos.....	74
Tabela 5. Perfil dos biomarcadores de eletrólitos urinários analisados entre os grupos.....	77
Tabela 6. Perfil dos biomarcadores de proteinúria urinária analisados entre os grupos.....	78

SUMÁRIO

RESUMO	XII
ABSTRACT.....	XIII
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
2.1 Processo inflamatório.....	17
2.1.1 Cascata do ácido araquidônico.....	18
2.2 Anti-inflamatórios.....	21
2.2.1 Anti-inflamatórios não esteroidais e seus alvos moleculares.....	22
2.2.1.1 Breve histórico.....	22
2.2.1.2 Mecanismos de ação dos AINES.....	24
2.2.1.3 Um retrato do consumo de AINES no Brasil.....	27
2.3 Anatomia e fisiologia renal.....	31
2.4 AINES e as nefropatias.....	37
2.5 Biomarcadores.....	39
2.5.1 Biomarcadores convencionais.....	40
2.5.1.1 Ureia.....	40
2.5.1.2 Creatinina.....	41
2.5.1.3 Taxa de filtração glomerular.....	42
2.5.1.4 Proteinúria.....	44
2.5.1.5 Cistatina C.....	46
2.5.2 Biomarcadores não-convencionais.....	47
2.5.2.1 Molécula de lesão renal (KIM).....	48
2.5.2.2 Interleucina 18 (IL-18).....	50
2.5.2.3 Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (N-GAL).....	51
2.5.2.4 N-acetil- β glucosaminidase (NAG).....	52
2.5.2.5 Dimetilarginina simétrica (SDMA).....	52
2.5.2.6 Dickkopf-3 (DKK3).....	53
2.5.2.7 Enzimúria.....	55
3. JUSTIFICATIVA.....	58
4. OBJETIVO.....	59
4.1 Objetivo geral.....	59
4.2 Objetivos específicos.....	59
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	60
5.1 Aspectos éticos e público alvo.....	60
5.2 Coleta do material biológico.....	60
5.3 Avaliação por testes convencionais.....	61
5.3.1 Biomarcadores bioquímicos.....	61
5.3.1.1 Ureia.....	61
5.3.1.2 Creatinina.....	62
5.3.1.3 Cálcio.....	62
5.3.1.4 Fósforo.....	63
5.3.1.5 Sódio e potássio.....	63
5.3.1.6 Marcadores hepáticos.....	64
5.3.1.7 Proteínas totais e frações.....	64
5.3.1.8 Cistatina C.....	65
5.3.2 Biomarcadores inflamatórios.....	65
5.3.2.1 Proteína C reativa ultrasensível.....	65
5.3.2.2 Velocidade da hemossedimentação.....	66
5.3.2.3 Ferritina.....	66

5.3.3 Biomarcadores urinários.....	66
5.3.3.1 Ureia.....	66
5.3.3.2 Creatinina.....	66
5.3.3.3 Razão proteína/creatinina.....	67
5.3.3.4 Microalbuminúria.....	67
5.3.4 Biomarcadores do estresse oxidativo.....	68
5.3.4.1 Homocisteína e vitamina B12.....	68
5.4 Avaliação por teste não convencional.....	68
5.4.1 Enzimúria.....	68
5.5 Análise estatística.....	69
6. Resultados.....	70
7. Discussão.....	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	87
ANEXO I.....	102
ANEXO II.....	104
ANEXO III.....	105
ANEXO V.....	106

RESUMO

BOTELHO, Efranci Seliprandy Ribeiro, M.Sc., Universidade Vila Velha - ES, abril de 2025. **Avaliação da função renal através de biomarcadores convencionais e não-convencionais pré e pós uso de AINE.** Orientador: Thiago de Melo Costa Pereira.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) têm sido amplamente utilizados há mais de um século para o alívio da dor e da inflamação, apesar de seu uso prolongado estar associado ao comprometimento da função renal. Embora dados experimentais e clínicos abordem esse tema há décadas, ainda há uma lacuna de conhecimento sobre o potencial nefrotóxico individual dos AINEs mais frequentemente utilizados no Brasil, inclusive quando consumidos a curto prazo. Este estudo teve como objetivo avaliar, por meio de biomarcadores convencionais (creatinina, ureia e cistatina C) e não convencionais (enzimúria), a função renal de pacientes expostos ao uso agudo (7 dias) em doses terapêuticas de AINEs com diferentes seletividades para COX-1 e COX-2 (cetoprofeno, etodolaco e nimesulida). O estudo foi conduzido com 60 pacientes no distrito de Itaperuna, Boa Ventura, RJ. Os resultados dos marcadores convencionais não evidenciaram alterações significativas entre os tempos de avaliação (T0, T3 e T7; $p > 0,05$), exceto por um aumento de 13% nos níveis de ureia ao final do tratamento com cetoprofeno (T0: 34 ± 10 vs. T7: 39 ± 11 mg/dL; $p < 0,05$). Entre os biomarcadores não convencionais, observou-se, por meio da enzimúria, um aumento de 35% da GGT no terceiro dia de tratamento com etodolaco (42 ± 28 vs. 57 ± 30 ; $p < 0,05$). Quando a enzimúria foi corrigida pela creatinina urinária, foi identificado um aumento de 3 vezes nos níveis de TGO (AST) em pacientes tratados com cetoprofeno durante todo o tratamento ($p < 0,05$) e um aumento de 2 vezes no LDH no grupo tratado com etodolaco, apenas no sétimo dia ($p < 0,05$). Outros parâmetros, como função hepática, eletrólitos sanguíneos e urinários e proteinúria, não apresentaram alterações significativas ($p > 0,05$). Conclui-se que, de acordo com os biomarcadores convencionais avaliados, o uso agudo dos AINEs investigados em doses terapêuticas não compromete a função renal, hepática ou o equilíbrio eletrolítico de forma transitória, indicando segurança para uso agudo nos grupos avaliados. No entanto, a enzimúria sugere um maior risco de dano tubular em indivíduos tratados com cetoprofeno, mesmo em doses terapêuticas. Nosso estudo abre novas oportunidades para futuras investigações sobre a segurança dos AINEs mais usados no Brasil, inclusive em grupos mais vulneráveis (como nefropatas e diabéticos), incentivando a ampliação da avaliação clínica pelo método da enzimúria por TGO (AST) e LDH, dada sua relevância, fácil execução e baixo custo.

Palavras chaves: Doença renal; Nefropatia; Biomarcadores; Cistatina C, Enzimúria, AINEs.

ABSTRACT

BOTELHO, Efranci Seliprandy Ribeiro, M.Sc., Vila Velha University - ES, april 2025.
Evaluation of renal function using conventional and non-conventional biomarkers before and after NSAID use. Advisor: Thiago de Melo Costa Pereira.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have been widely used for over a century to relieve pain and inflammation, despite their prolonged use being associated with impaired renal function. Although experimental and clinical data have addressed this topic for decades, there remains a knowledge gap regarding the individual nephrotoxic potential of the most commonly used NSAIDs in Brazil, even when consumed short-term. This study aimed to evaluate renal function in patients exposed to acute (7-day) therapeutic doses of NSAIDs with different selectivities for COX-1 and COX-2 (ketoprofen, etodolac, and nimesulide) using conventional biomarkers (creatinine, urea, and cystatin C) and non-conventional biomarkers (enzymuria). The study was conducted with 60 patients in the district of Itaperuna, Boa Ventura, RJ. Conventional biomarkers showed no significant changes across evaluation times (T0, T3, and T7; $p > 0.05$), except for a 13% increase in urea levels at the end of ketoprofen treatment (T0: 34 ± 10 vs. T7: 39 ± 11 mg/dL; $p < 0.05$). Among non-conventional biomarkers, enzymuria revealed a 35% increase in GGT on the third day of etodolac treatment (42 ± 28 vs. 57 ± 30 ; $p < 0.05$). When enzymuria was corrected for urinary creatinine, a 3-fold increase in TGO levels was observed throughout ketoprofen treatment ($p < 0.05$) and a 2-fold increase in LDH was detected in the etodolac group, only on the seventh day ($p < 0.05$). Other parameters, such as hepatic function, blood and urinary electrolytes, and proteinuria, showed no significant changes ($p > 0.05$). It is concluded that, according to the conventional biomarkers evaluated, acute use of the investigated NSAIDs at therapeutic doses does not transiently impair renal or hepatic function, nor disrupt electrolyte balance, indicating safety for acute use in the evaluated groups. However, enzymuria suggests a higher risk of tubular damage in individuals treated with ketoprofen, even at therapeutic doses. Our study opens new opportunities for future investigations into the safety of the most commonly used NSAIDs in Brazil, including in more vulnerable groups (such as nephropaths and diabetics), encouraging the expansion of clinical evaluation using the enzymuria method for AST and LDH, given its relevance, ease of execution, and low cost.

Keywords: Kidney disease; Nephropathy; Biomarkers; Cystatin C; Enzymuria, NSAIDs.

1. INTRODUÇÃO

Ao longo das últimas décadas, a polifarmácia está diretamente atrelada ao consumo de anti-inflamatórios (AINES). Os AINES pertencem ao grupo de fármacos mais amplamente utilizados na prática médica, sendo os fármacos mais comercializados tanto no mundo, inclusive no Brasil, ocupando o nono lugar no *ranking* mundial de comercialização de AINES (SILVA *et al.*, 2019). Cerca de 30 milhões de pessoas fazem uso de algum tipo de AINE, sendo que 40% dessas pessoas são idosas. Diante da tendência da maior longevidade populacional, o aumento do consumo dessa classe tende a ser cada vez mais expressivo (ELY *et al.*, 2015; LUCAS *et al.*, 2019; NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE, 2022).

Recentes estudos revelam que os AINES estão associados a 30% de internações hospitalares por reações adversas a medicamentos evitáveis como gastropatias, problemas cardiovasculares além de nefropatia (BINDU *et al.*, 2020). Apesar disso, ainda continuam sendo alvos de um amplo espectro de indicações terapêuticas fundamentais. Além da importante função anti-inflamatória em complicações agudas e crônicas, os AINES são ferramentas importantes para o tratamento da dor pós-operatória leve. Na dor moderada a intensa, podem ser usados em combinação com outros fármacos (como opioides), como por exemplo, para reduzir a dose analgésica e a incidência de efeitos colaterais desses compostos (KUMMER & COELHO, 2002; BARROS *et al.*, 2019; CLAVÉ *et al.*, 2019; LUCAS *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2020; QURESHI & DUA, 2024; FUGGLE *et al.*, 2025). Portanto, cabe nessa revisão apresentar uma visão abrangente da suscetibilidade de nefropatia a uma classe de fármacos que precisa ter um consumo mais racional para evitar diversas complicações (inclusive hepatopatia).

Apesar de ser uma prática comum para alívio de tantos tipos de dores (agudas ou crônicas), o consumo de AINES deve ser bem avaliado antes de ser prescrito, já que possuem inúmeros efeitos adversos no organismo (ex: gastropatias, nefropatias, aumento da pressão arterial, hepatopatia) além de diversas possibilidades de interações medicamentosas (CLAVÉ *et al.*, 2019; LUCAS *et al.*, 2019; AMATRUDA *et al.*, 2021; BINDU *et al.*, 2020; HUO *et al.*, 2023; FUGGLE *et al.*, 2025). Neste estudo, focaremos no impacto dos possíveis prejuízos renais associados aos AINES com diferentes graus de seletividade à COX-1 e COX-2 (cetoprofeno, etodolaco e

nimesulida) (Figura 1) bem como em estratégias de detecção através de biomarcadores convencionais e não convencionais.

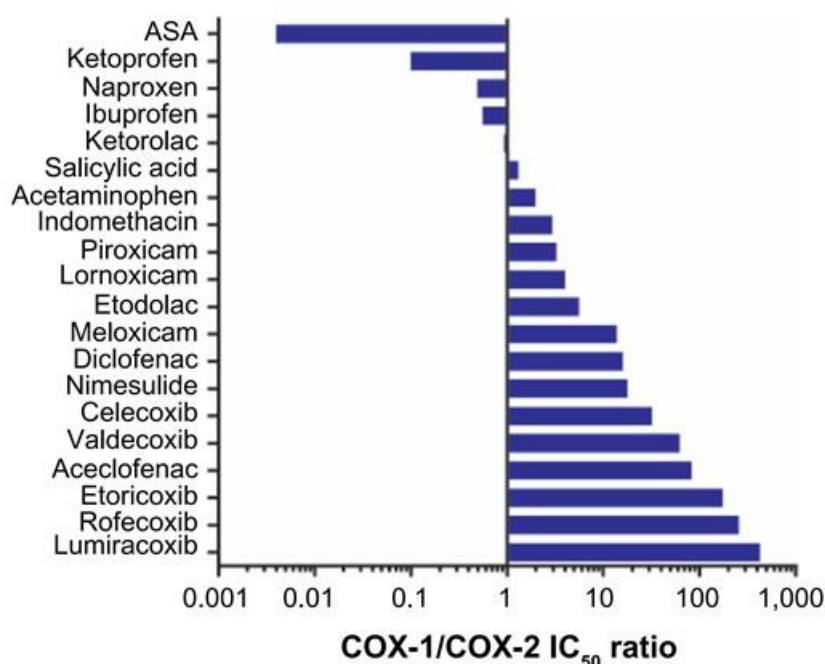


Figura 1. Seletividade relativa dos AINEs para COX-1/COX-2, em que valores mais altos (>1) indicam maior seletividade para COX-2, enquanto valores mais baixos (<1) indicam maior seletividade para COX-1. Notar que os AINES estrategicamente eleitos para nosso estudo apresentam graus diferentes de afinidades às isoformas COX-1 e COX-2: cetoprofeno, com mais afinidade para COX-1, etodolaco, com menor seletividade para COX-1 e COX-2, e nimesulida, eleita em nosso estudo como a de maior afinidade por COX-2. **Fonte:** Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. PMID: 25759598; PMCID: PMC4346004.

Tradicionalmente, a avaliação da função renal tem sido baseada em biomarcadores convencionais, como a creatinina, ureia e a taxa de filtração glomerular. No entanto, esses biomarcadores podem apresentar limitações, como a falta de sensibilidade para detectar lesões renais em estágios iniciais (CLAURE-DEL *et al.*, 2022). Portanto, a busca por biomarcadores renais mais sensíveis e específicos tornou-se uma área em ascensão na pesquisa da farmácia clínica. Nesse contexto, biomarcadores renais não convencionais têm surgido como promissores na detecção precoce de danos renais causados pelos anti-inflamatórios em que parte deles serão explorados em nosso estudo.

Este trabalho tem como objetivo realizar um estudo detalhado sobre os efeitos principalmente nefrotóxicos dos anti-inflamatórios supracitados, no decorrer de 7 dias

de uso, na função renal, destacando a importância dos biomarcadores renais, tanto convencionais quanto não convencionais, além de outros possíveis efeitos (hepatotóxicos e de alterações eletrolíticas). Ao compreendermos melhor os impactos dos anti-inflamatórios nos rins e o papel dos respectivos biomarcadores, poderemos desenvolver estratégias mais eficazes de monitorização e prevenção de efeitos adversos de AINES amplamente consumidos em nosso país, visando à preservação da saúde renal dos pacientes brasileiros.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. PROCESSO INFLAMATÓRIO

A inflamação ou processo inflamatório é uma resposta inespecífica do organismo a estímulos diversos, podendo em determinadas situações tornar-se exagerada, provocando mais efeitos indesejáveis do que benefícios aparentes, sendo caracterizada como uma resposta natural do organismo frente a uma agressão tecidual ou lesão celular resultante de diferentes agentes físicos (radiação, trauma e queimaduras) químicos (toxinas, substâncias cáusticas) e biológicos (fungos, vírus, bactérias, protozoários), gerando sinais flogísticos como: calor, rubor, edema, dor e limitação funcional (VANE & BOTTING, 1995; SUGIMOTO *et al.*, 2016; SCOTECCE & CONDE-ARANDA, 2022; PAHWA *et al.*, 2023; SINATRA *et al.*, 2023; CHAVDA *et al.*, 2024; KHALIL *et al.*, 2024).

A inflamação pode ser subdividida temporalmente em aguda ou crônica. Quando aguda, apresenta-se com dilatação de pequenos vasos (edema) formação de exsudato e migração celular (polimorfonucleares e macrófagos). Quando crônica, apresenta-se com migração de monócitos, linfócitos, plasmócitos e fibroblastos. Há sinais de regeneração e reconstrução da matriz conjuntiva que quando se cronifica leva a degeneração tecidual e fibrose (VANE & BOTTING, 1995; MURI *et al.*, 2009; SUGIMOTO *et al.*, 2016; PAHWA *et al.*, 2023; SINATRA *et al.*, 2023). Em paralelo, os fagócitos rompem a membrana dos lisossomos liberando enzimas líticas levando a desnaturação proteica das moléculas, o que proporciona a ativação do sistema que sintetiza e libera substâncias mediadoras, como: histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos e fatores quimiotáticos (MURI *et al.*, 2009; SUGIMOTO *et al.*, 2016; PAHWA *et al.*, 2023; CHAVDA *et al.*, 2024).

O processo inflamatório, como supracitado, envolve vários tipos celulares juntamente com mediadores químicos e biológicos que desencadeiam uma complexa cascata de eventos bioquímicos e celulares, sendo dividido em 3 etapas principais: a primeira é caracterizada como fase aguda, fase esta em que ocorre vasodilatação local e aumento da permeabilidade capilar, a segunda, caracteriza-se como fase subaguda tardia na qual há infiltração de leucócitos e células fagocitárias e por último a terceira, caracterizada como fase crônica em que há degeneração tecidual e fibrose.

Quando os tecidos circundantes apresentam lesões, diferentes mediadores inflamatórios são ativados, incluindo citocinas, histamina, bradicinina, serotonina, eicosanoides e radicais livres. Seu papel é promover a transmissão da dor, levando à hiperalgesia e as alterações inflamatórias, tais como: calor, rubor, dor e edema (MURI *et al.*, 2009; SUGIMOTO *et al.*, 2016; PAHWA *et al.*, 2023; CHAVDA *et al.*, 2024).

A cicloxigenase (COX) tem papel fundamental no processo de inflamação. Depois que estímulos inflamatórios são produzidos nos tecidos, estas aumentam a produção de prostaglandinas, e a alta capacidade quimiotática das prostaglandinas desencadeia o processo inflamatório. Logo, há a atração de diferentes tipos de células pró-inflamatórias tais como macrófagos e mastócitos. Por conseguinte, estas células estimulam diversos mediadores inflamatórios, como supracitados intensificando os sinais básicos de inflamação, como febre, vermelhidão, edema e dor (VANE & BOTTING, 1995; LUCAS *et al.*, 2019; BAKER & PERAZELLA, 2020; CUI & JIA, 2021; TANG *et al.*, 2023; KHALIL *et al.*, 2024).

No processo inflamatório, existe uma importante via metabólica que utiliza um ácido graxo poli-insaturado denominado ácido araquidônico como ponto de partida para a síntese dos eicosanoides, sendo esta via denominada de cascata do ácido araquidônico (HILÁRIO *et al.*, 2006; MURI *et al.*, 2009; BATLOUNI, 2010; LUCAS *et al.*, 2019; BAKER & PERAZELLA, 2020; CUI & JIA, 2021; TANG *et al.*, 2023; KHALIL *et al.*, 2024).

2.1.1 CASCATA DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO

O ácido araquidônico (AA) tem um papel regulador chave na fisiologia celular e é constituído por um ácido graxo poli-insaturado de 20 carbonos, liberado a partir de fosfolípidios de membrana. A cascata do AA inicia-se quando há danos à membrana celular, a qual é composta principalmente de fosfolípidios (KUMMER & COELHO, 2002; HILÁRIO *et al.*, 2006; BATLOUNI, 2010; LUCAS *et al.*, 2019). A enzima fosfolipase A2 presente nos leucócitos e plaquetas é ativada por citocinas pró-inflamatórias, interleucina (IL-1) promovendo a hidrólise desses fosfolípidios, levando à síntese do ácido araquidônico. Quando metabolizados sob a ação da lipoxigenase (LOX) e da ciclooxygenase (COX), são produzidos diferentes metabólitos que

desempenham diferentes papéis no processo de inflamação: os leucotrienos, as prostaglandinas, as prostaciclinas (um subtipo de prostaglandinas) e os tromboxanos (Figura 2) (KUMMER & COELHO, 2002; CUI & JIA, 2021; GORICA & CALDERONE, 2022; QURESHI & DUA, 2024; KHALIL *et al.*, 2024).

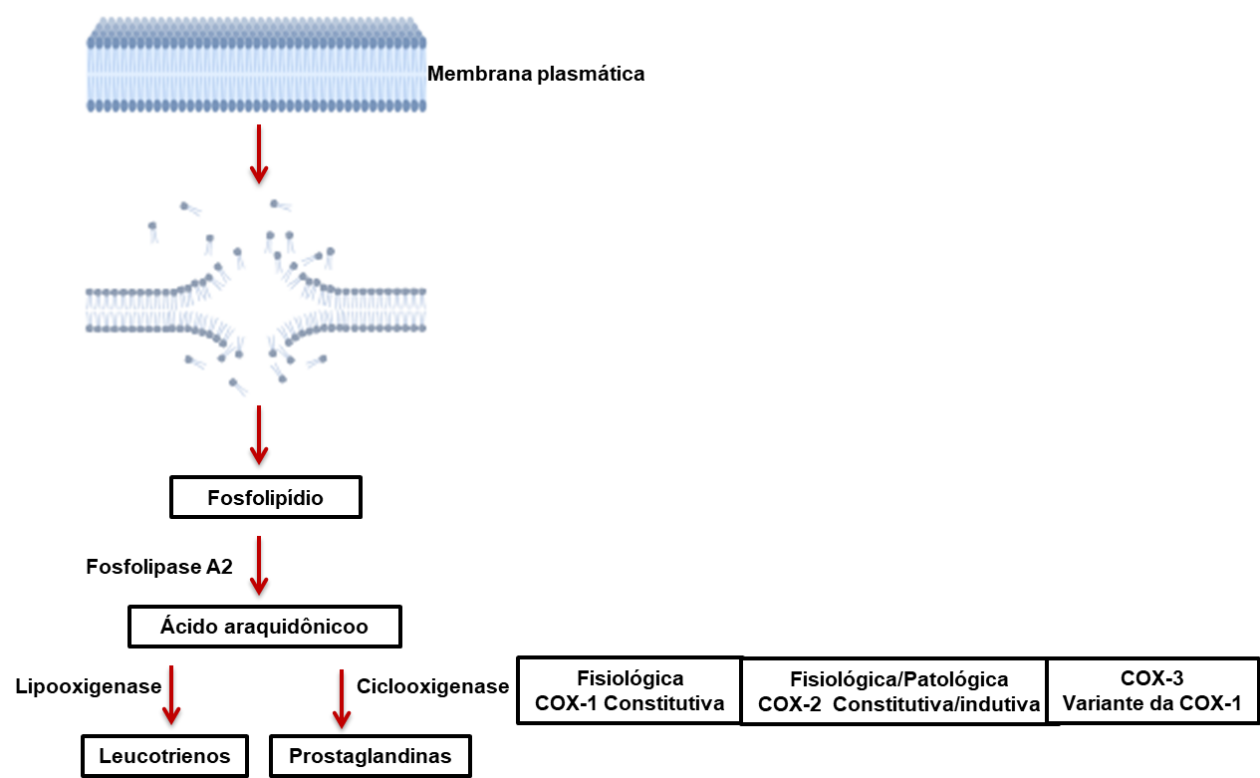


FIGURA 2: Cascata do ácido araquidônico. (Elaborado pela própria autora).

Cada metabólito formado tem um papel importante no processo de inflamação. Quanto aos leucotrienos, eles podem aumentar a permeabilidade vascular, broncoespasmo e causar vasoconstrição (BATLOUNI, 2010; BAKER & PERAZELLA, 2020). Já o tromboxano é um agente eficaz para a agregação plaquetária e vasoconstrição, sendo produzido principalmente nas plaquetas mas também produzido no endotélio (BATLOUNI, 2010; BAKER & PERAZELLA, 2020). Em relação a prostaciclina, trata-se de um vasodilatador eficaz e inibidor da agregação plaquetária nas células endoteliais, contrapondo os efeitos dos tromboxanos. Outro grupo de prostaglandinas são denominadas como PGD2, PGF2a e PGE2, cujos eicosanoides são metabólitos relacionados à patogênese da dor e da febre na inflamação. Além de promover eritema e aumentar o fluxo sanguíneo local, também causam hiperalgesia ao estimular os receptores da dor e estimular as citocinas para

aumentar a temperatura corporal hipotalâmica (BATLOUNI, 2010; BAKER & PERAZELLA, 2020). A PGE2 é principalmente responsável por aumentar a sensibilidade à dor e a vários outros estímulos, que interagem com as citocinas e causam febre (BAKER & PERAZELLA, 2020; CUI & JIA, 2021; GORICA & CALDERONE, 2022; KHALIL *et al.*, 2024).

Além dos processos relacionados à patogênese da dor e da febre, as prostaglandinas também estão relacionadas a diferentes processos fisiológicos e patológicos no trato gastrointestinal (SOSTRES *et al.*, 2013; BJARNASON, 2013; BJARNASON *et al.*, 2018) sistema cardiovascular (TAUBERT, 2008; PATRONO & BAIGENT, 2014), renal (HORL, 2010; DROZDZAL *et al.*, 2021) e hepático (BESSONE, 2010; SRIUTTHA *et al.*, 2018). No trato gastrointestinal, as prostaglandinas I2 e E2 fornecem proteção às células da mucosa gástrica. Eles podem inibir a secreção de ácido, aumentar o fluxo sanguíneo local, promover a produção de muco, aumentar a síntese de glutathione e aumentar a síntese de bicarbonato e o fluxo sanguíneo para as camadas superficiais da mucosa gástrica (SOSTRES *et al.*, 2013; BJARNASON *et al.*, 2018). Nos rins, eles promovem o aumento da filtração glomerular por meio da vasodilatação (HORL, 2010; DROZDZAL *et al.*, 2021). E, no sistema cardiovascular, podem apresentar diversos efeitos hemodinâmicos, como vasodilatação e relaxamento da musculatura lisa, auxiliando, portanto, no fluxo sanguíneo renal, controle da pressão arterial e formação da urina (TAUBERT, 2008; PATRONO & BAIGENT, 2014; KHALIL *et al.*, 2024).

As enzimas ciclooxigenase 1 e 2 desempenham um papel importante no metabolismo do ácido araquidônico e é um importante mediador da inflamação (KUMMER & COELHO, 2002; LUCAS *et al.*, 2019; BAKER & PERAZELLA, 2020). Atualmente, a COX possui 3 isoenzimas: COX-1, COX-2 e COX-3. Durante a inflamação, as isoformas mais conhecidas incluem COX-1 e COX-2, as quais serão relevantes em nosso trabalho (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2002; QURESHI & DUA, 2024; KHALIL *et al.*, 2024). Mais precisamente, já se sabe que existe uma distribuição relativa de COX-1 e COX-2 em tecidos normais e inflamados, respectivamente (SEIBERT *et al.*, 1997). Em outras palavras, enquanto a expressão de COX-1 domina tecidos normais, o RNAm de COX-2 é amplamente induzido no sítio inflamatório (ou

em órgãos como o rim). Dessa forma, fármacos que inibem seletivamente COX-2 (como a nimesulida) são anti-inflamatórios sem toxicidade gástrica.

2.2.ANTI-INFLAMATÓRIOS

Os fármacos, também antigamente denominados de antiflogísticos, são comumente estudados com antipiréticos e analgésicos devido as suas propriedades farmacológicas semelhantes. Alguns anti-inflamatórios agem com pequena potência analgésica e antipirética, enquanto outros manifestam predominante efeito antipirético e analgésico (HILÁRIO *et al.*, 2006; CLAVÉ *et al.*, 2019; LUCAS *et al.*, 2019; LAFORGE *et al.*, 2023; FUGGLE *et al.*, 2025).

Os anti-inflamatórios são medicamentos muito comuns no dia a dia das pessoas e comumente usados para o alívio dos sinais e sintomas de um estado inflamatório (BACCHI *et al.*, 2012; LUCAS *et al.*, 2019). Esses medicamentos, que têm a capacidade de interferir no processo inflamatório, podem ser divididos em duas categorias, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e anti-inflamatórios esteroidais (AIEs), também conhecidos como corticosteroides, que possuem propriedades hormonais (BACCHI *et al.*, 2012; AMATRUDA *et al.*, 2020; DROZDZAL *et al.*, 2021, GIBBS *et al.*, 2023; KHALIL *et al.*, 2024), não sendo alvo portanto de nosso estudo.

Embora os mecanismos de ação sejam distintos, os dois tipos de classes têm uma coisa em comum: a inibição da síntese de eicosanóides. Os corticoides são medicamentos que mimetizam o hormônio cortisol, sendo também chamados de corticosteroides (ou glicocorticoides) e com grande aplicabilidade clínica, pois além de seus efeitos anti-inflamatórios, antirreumáticos e antialérgicos, também podem inibir a imunidade mediada por células e auxiliar no controle das respostas autoimunes (BACCHI *et al.*, 2012; SILVA *et al.*, 2020). Um dos seus importantes alvos para suprimir a produção de prostaglandinas é a fosfolipase A2 (BACCHI *et al.*, 2012; KLOMJIT & UNGPRASERT, 2022; RIBEIRO *et al.*, 2022).

Em contrapartida, os AINEs são compostos por diferentes grupos farmacológicos heterogêneos, que estão relacionados aos seus efeitos terapêuticos:

antipirético, analgésico e anti-inflamatório (HILÁRIO *et al.*, 2006; BATLOUNI, 2010; LUCAS *et al.*, 2019). Geralmente são chamados de drogas do tipo aspirina, e seu mecanismo de ação ocorre pela inibição da oxidação do ácido araquidônico pela isoenzima COX, ou seja, inibição da atividade da COX que catalisa a biossíntese das prostaglandinas e tromboxanos a partir do ácido araquidônico (AMATRUDA *et al.*, 2021; KLOMJIT & UNGPRASERT, 2022; RIBEIRO *et al.*, 2022; QURESHI & DUA, 2024; FUGGLE *et al.*, 2025).

2.2.1 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS E SEUS ALVOS MOLECULARES

2.2.1.1. Breve histórico

Desde a antiguidade, a humanidade vem buscando meios de melhorar e controlar a dor e a inflamação. Há relatos de que os assírios faziam uso do extrato da folha de salgueiro para aliviar os sintomas de dores. Hipócrates recomendava o uso do extrato da casca de salgueiro para alívio da dor e da inflamação. No ano de 1829, Leraux isolou a salicilina, um glicosídeo presente na casca do salgueiro que continha o princípio ativo, comprovando assim seu efeito antipirético (VANE & BOTTING, 1998; OSCANOA-ESPINOZA, 2014; MONTINARI *et al.*, 2019).

Felix Hoffman, um jovem químico que trabalhava para a Bayer consultou a literatura química e descobriu a síntese de ácido acetilsalicílico. Em agosto de 1897, Felix pediu ao seu pai para experimentar (pois possuía reumatismo e fazia o uso constante de salicilato de sódio). Em 1899, o diretor de pesquisa da Bayer, Dr. Heinrich Dreser, reconheceu que tinha um importante nova droga em suas mãos e a introduziu ao mercado sob a marca registrada da Aspirina (VANE & BOTTING, 1998; SNEADER, 2000; MONTINARI *et al.*, 2019).

Por volta de 1900, as principais ações terapêuticas da aspirina (e o próprio salicilato de sódio) foram reconhecidos como sendo antipirético, anti-inflamatório e analgésico, embora seu mecanismo de ação tenha sido elucidado apenas na década de 1970 pelo farmacologista John Vane (Vane, 1971). Este pesquisador britânico

mostrou que a ação anti-inflamatória da aspirina estava relacionada à capacidade dessa substância em inibir a produção de prostaglandinas (PGs), com provável competitividade ao sítio ativo da enzima cicloxigenase (COX). Em 1976, descobre-se que o mecanismo do ácido acetilsalicílico é a inibição da produção de prostaglandinas através do bloqueio da enzima COX, na qual esta descoberta crucial o levou a ganhar o Prêmio Nobel de Medicina em 1982. Juntamente com um pesquisador brasileiro, Dr. Sérgio Ferreira, levantou-se a hipótese de que haveria isoformas destas substâncias, sendo identificadas posteriormente em 1991 como COX-1 e COX-2 (VANE & BOTTING, 1998; CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2002; MENDES *et al.*, 2012; OSCANO-ESPINOZA, 2014). Em meio a este tempo, vários outros representantes de AINES foram obtidos para tratar a inflamação tais como indometacina, fenilbutazona, diclofenaco, ibuprofeno, cetoprofeno (VANE & BOTTING, 1998; SNEADER, 2000; MONTINARI *et al.*, 2019). Após a identificação mais clara das isoformas, outros AINES foram sintetizados com a proposta intencional de inibir de forma mais seletiva a COX-2 com o intuito de minimizar alguns efeitos adversos como as gastropatias. Entre eles, estão a nimesulida, meloxicam, piroxicam, celecoxibe, rofecoxibe, etoricoxibe e o lumiracoxibe (da SILVA, 2006; KIRKBY *et al.*, 2016).

Convém salientar através de estudos de fase 4 (pós comercialização) um dos ensaios clínicos randomizados mostrou que aproximadamente 1-2% de pacientes por ano foram afetados por problemas cardíacos em um período de um ano, levando o fármaco rofecoxibe a ser retirado do mercado no ano de 2004 e posteriormente em 2005 o valdecoxibe. Acredita-se que em apenas cinco anos após o rofecoxibe ter sido comercializado nos Estados Unidos, mais de 26 mil pessoas morreram por influência desse fármaco (MENDES *et al.*, 2012). Por conta desses eventos, desde 2008 no Brasil os “coxibs” são fármacos dispensados apenas com retenção de receita médica de controle especial (C1).

2.2.1.2 MECANISMO DE AÇÃO DOS AINES

Tendo em vista que as PGs são importantes mediadores relacionados ao processo algico e inflamatório, o principal mecanismo de ação dos AINES é a inibição

da cicloxigenase (COX), reduzindo, assim, a conversão do ácido araquidônico em PGs (KUMMER & COELHO, 2002). A eficácia e os diferentes efeitos biológicos das diferentes classes de fármacos são o resultado da seletividade de cada fármaco em relação às duas isoformas mais conhecidas da COX (BAKER & PERAZELLA, 2020; DROZDZAL *et al.*, 2021; RIBEIRO *et al.*, 2022; QURESHI & DUA, 2024; KHALIL *et al.*, 2024; FUGGLE *et al.*, 2025) as quais serão apresentadas com mais detalhes a seguir.

A COX-1 é considerada uma enzima fisiologicamente constitutiva, ou seja, constante na maioria dos tecidos saudáveis (VANE & BOTTING, 1998). Essa isoforma está relacionada principalmente à produção de prostaglandinas e presente em grande parte de células, exercendo a função de auxiliar na integridade da mucosa gastrointestinal, agregação plaquetária, homeostasia, respostas autoimunes, controle do fluxo sanguíneo renal, funções pulmonares e do sistema nervoso central, reprodutivas e cardiovasculares. Durante a inflamação, a atividade desta isoforma não parece mudar ou a expressão aumenta ligeiramente em 2 a 4 vezes. (VANE & BOTTING, 1998; BAKER & PERAZELLA, 2020; QURESHI & DUA, 2024; FUGGLE *et al.*, 2025).

Em contrapartida, a COX-2 originalmente foi designada como uma enzima induzível (VANE & BOTTING, 1998) estando presente principalmente em locais de inflamação e em certos tecidos (cérebro, intestino, rim, testículo, tireoide e pâncreas) sendo expressa principalmente por células envolvidas no processo inflamatório, macrófagos e monócitos, aumentando sua expressão (KUMMER & COELHO, 2002). Entretanto, recentemente, também foi encontrada em amostras de placas ateroscleróticas coronárias e carotídeas, o que pode indicar que a enzima está envolvida no processo inflamatório da aterosclerose (MARTÍNEZ-GONZÁLEZ & BADIMON, 2007). Além disso, a COX-2 encontra-se expressa em células vasculares endoteliais normais, as quais secretam PGI₂ em resposta ao estresse de cisalhamento. Uma vez bloqueada, pode inibir a síntese de PGI₂ constitutivas, comprometendo o fluxo sanguíneo renal e também a filtração glomerular (LIPSKY *et al.*, 2000; KUMMER & COELHO, 2002; HARRIS, 2006; MORO *et al.*, 2017).

Atualmente a COX-2 tem sido considerada uma enzima de caráter constitutivo em alguns tecidos, como por exemplo no rim, sendo responsáveis pela

formação de prostanoídes que mantêm a homeostase em diferentes órgãos e sistemas do corpo (MORO *et al.*, 2017; FUGGLE *et al.*, 2025). Sua expressão no córtex renal foi identificada na mácula densa e no córtex renal de camundongos, ratos, coelhos e cães (HARRIS, 2006). Em estudos recentes utilizando tecidos de humanos com idade superior a 60 anos de idade, detectaram a presença da COX-2 na mácula densa e relataram o aumento de COX-2 nesse mesmo local em pacientes com síndrome de Bartter (pacientes com prejuízo grave nos túbulos renais) e insuficiência cardíaca (HARRIS, 2006; KIRKBY *et al.*, 2016; KIRKBY *et al.*, 2018; BAKER & PERAZELLA, 2020; CUI & JIA, 2021).

O aumento de COX-2 na mácula densa observada em humanos idosos poderia ter sido resultante da diminuição da produção de renina basal associada ao envelhecimento (HARRIS, 2006). No rim humano, a expressão de COX-2 também foi observada em podócitos glomerulares e alça de Henle. Há ainda locais de sobreposição de COX-1 e COX-2 nas células endoteliais do músculo liso arteriolar aferente e eferente, nas células intersticiais medulares e células endoteliais e musculares lisas das artérias e veias renais (figura 3) (HARRIS, 2006; BAKER & PERAZELLA, 2020).

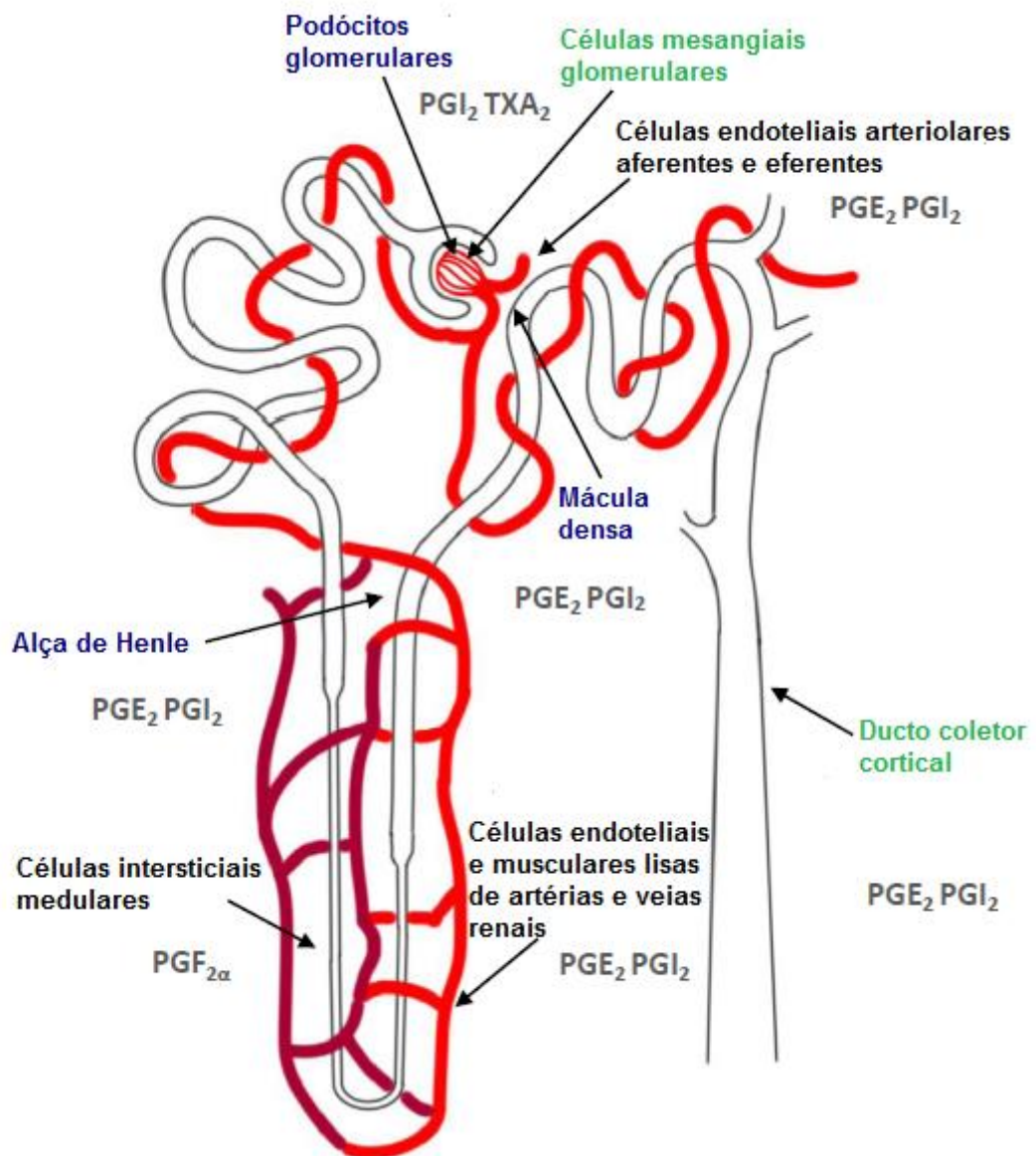


FIGURA 3: Localização de expressão das isoformas da ciclooxygenase (COX) no rim e as prostaglandinas predominantes (PGs). O texto em verde indica locais onde COX-1 é expressa; azul, COX-2; e preto, locais de sobreposição de COX-1 e 2. Expressão de COX-1 e COX-2. Abreviações: TXA_2 , tromboxano A₂. Figura adaptada de BAKER & PERAZELLA, 2020).

Embora não seja o foco do nosso trabalho, convém citar outra isoforma, a COX-3. Foi descoberta por uma equipe de pesquisa de Daniel Simmons que caracterizou e clonou essa enzima de cérebro de cão que, diferentemente da COX-1 e COX-2, era sensível à inibição com paracetamol (acetaminofeno). A COX-3 é considerada uma variante do *splicing* alternativo da COX-1, sendo derivada do mesmo gene. Sua importância está nas ações farmacológicas do paracetamol e outras drogas

com ações analgésicas e antipiréticas que inibem fracamente as COX-1 e 2, mas que agem facilmente no sistema nervoso central. AINEs como diclofenaco ou ibuprofeno são considerados inibidores potentes de COX-3 expressos em células em cultura. Os mecanismos de ações analgésicas e hipotérmicas do paracetamol também foram investigados e comprovou-se a inibição de COX-3 cerebral (CHANDRASEKHARAN *et al.*, 2002; BOTTING & AYOUB, 2005; PRZYBYŁA *et al.*, 2021). Devido a esse possível efeito seletivo do paracetamol, os impactos desse analgésico na função renal em doses terapêuticas tornam-se pouco importantes, justificando assim nossa investigação apenas para os AINES que inibem COX-1 e/ou 2.

2.2.1.3 UM RETRATO DO CONSUMO DE AINES NO BRASIL

Estudos apontam que os AINEs sejam os fármacos mais comercializados no mundo e, no Brasil não é diferente. Atualmente, ocupa o nono lugar no *ranking* mundial de comercialização de AINES. Cerca de 30 milhões de pessoas fazem uso de algum tipo de AINE, sendo que 40% dessas pessoas são idosas. Milhares de indivíduos morrem por ano em decorrência dos efeitos adversos do uso de anti-inflamatórios (CLAVÉ *et al.*, 2019; LUCAS *et al.*, 2019; AMATRUDA *et al.*, 2021; LAFORGE *et al.*, 2023; QURESHI & DUA, 2024; FUGGLE *et al.*, 2025).

Em um estudo realizado no município de Porto Alegre – RS por Ely e colaboradores (2015), foi demonstrado que de 758 idosos, o uso de anti-inflamatórios e analgésicos era feito por 28,8%, sendo o paracetamol e o ibuprofeno os mais utilizados. No estudo, a prevalência de uso de anti-inflamatórios e analgésicos foi considerada moderada quando comparada a outros (ELY *et al.*, 2019). Ainda na região sul, em Curitiba-PR, um estudo também realizado com idosos, verificou que 37% da população estudada utilizavam anti-inflamatórios e analgésicos (PENTEADO *et al.*, 2002). Em uma outra pesquisa realizada com idosos gaúchos de Santa Rosa-RS, a prevalência de uso de anti-inflamatórios e analgésicos foi de 11% (FLORES *et al.*, 2008). Outro estudo conduzido por Rankel e colaboradores (2016) fez um levantamento sobre a utilização de anti-inflamatórios entre habitantes do município de Tijucas do Sul-PR e verificaram que 75% dos entrevistados utilizavam AINES

raramente, 14% diariamente, enquanto que apenas 11% não utilizam essa classe medicamentosa (RANKEL *et al.*, 2016).

Pesquisas internacionais também demonstram o perfil do consumo de AINEs. Na Finlândia, um estudo com idosos mostrou que 70% da comunidade de idosos acima de 75 anos de idade faz uso de um ou mais anti-inflamatórios ou analgésicos (HARTIKAINEN *et al.*, 2005). Na Suíça foi relatado que 22% dos idosos participantes da pesquisa utilizavam anti-inflamatórios e analgésicos (JOHNELL & FASTBOM, 2008).

Internacionalmente, muitos estudos têm discutido a importância de fatores como sexo e idade na determinação do uso de AINEs e, os estudos têm demonstrado que os AINEs são mais comumente utilizados por mulheres, embora a idade não seja um forte indicador de seu uso. Além disso, fatores como hábitos de vida e morbidade específica (principalmente morbidade relacionada à dor) também são discutidos como possíveis determinantes do uso desses medicamentos (LUZ *et al.*, 2006; LIMA *et al.*; 2016; de SOUZA *et al.*; 2017; MODIG & ELMSTÅHL, 2018; SILVA *et al.*; 2019; SAES-SILVA *et al.*, 2020; LAFORGE *et al.*, 2023; FUGGLE *et al.*, 2025).

Acompanhando o cenário mundial, alguns estudos realizados no Brasil também evidenciam que as mulheres utilizam mais AINEs do que os homens. (SILVA & LOURENÇO, 2014; SILVA *et al.*, 2019). Nos Estados Unidos, na década de 90, mais de 70 milhões de prescrições de AINEs eram liberadas anualmente e mais de 30 bilhões de comprimidos sem receita eram vendidos de forma indiscriminada (WOLFE *et al.*, 1999). Infelizmente, no Brasil, não tem sido diferente: diversos estudos sobre o uso de medicamentos apontam os AINEs como os mais adquiridos pela população, sendo sua venda na maioria das vezes sem prescrição médica (SILVA *et al.*, 2019).

É de suma importância ressaltar que, por não serem medicamentos controlados (Medicamentos Isentos de Prescrição – MIP), a facilidade de acesso a alguns AINEs, torna a automedicação cada vez mais frequente. Segundo pesquisas, verifica-se que pelo menos 35% dos medicamentos comercializados no Brasil sejam atribuídos à automedicação. Por sua vez, devido a uma série de fatores, isso pode representar um risco para a saúde do usuário, incluindo: o risco de interações medicamentosas, efeitos adversos, indicações terapêuticas e negligência a saúde. Os anti-inflamatórios

são um dos mais diversos fármacos disponíveis no Brasil, principalmente devido à demanda de analgésicos contínuos para pacientes com dor crônica e, ao mesmo tempo, pela restrição de acesso aos antibacterianos (impelindo o paciente a adquirir um produto que o alivie da dor e inflamação). Constituem um grupo de moléculas que apesar de heterogêneas, possuem mecanismo de ação semelhantes (LUZ *et al.*, 2006; SOUZA *et al.*, 2017; de BARROS *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2019), com potenciais efeitos adversos até mesmo em doses terapêuticas.

No Brasil, existem cerca de 66 diferentes anti-inflamatórios que se encontram divididos em 21 glicocorticoides, sendo os demais (cerca de 45) da classe de AINEs. Estes são ainda divididos em 42 inibidores não seletivos e 3 são inibidores altamente seletivos da COX-2. Dentre os AINES mais comumente encontrados no mundo, estão o ácido acetil salicílico, ácido salicílico, ibuprofeno, naproxeno, indometacina, diclofenaco, paracetamol, ácido mefenâmico, celecoxibe, meloxicam, etodolaco, cetoprofeno e cetorolaco (LIMA *et al.*; 2016; SILVA *et al.*, 2019; QURESHI & DUA, 2024). Já no Brasil, os inibidores de COX mais utilizados são a nimesulida, diclofenaco potássico/sódico, naproxeno, piroxicam, ibuprofeno e cetoprofeno (LIMA *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2019; ROMAINE *et al.*, 2021).

Embora o uso de AINEs possa refletir em vários efeitos adversos já conhecidos, (sendo a grande maioria relacionada ao seu mecanismo de ação), definir o AINE mais seguro ainda não é uma tarefa fácil na clínica, pois a toxicidade além da dose é “paciente-dependente”. Deve-se levar em conta a idade, se o paciente é cardiopata ou nefropata, histórico de sangramentos, distúrbios gástricos e quais medicamentos ele faz uso. Dessa forma, a recomendação geral é incentivar o uso “se necessário”, além da menor dose possível num menor prazo. Avaliar cada paciente especialmente quanto a fatores de risco, como idade, função renal, cardiovascular e gastrointestinal, auxilia a minimizar a toxicidade desses AINEs (DREISCHULTE *et al.*, 2015; MOORE *et al.*, 2018; 2018; CLAVÉ *et al.*, 2019; LUCAS *et al.*; 2019; AMATRUDA *et al.*, 2021; DROZDZAL *et al.*, 2021, LAFORGE *et al.*, 2023; QURESHI & DUA, 2024; TRINDADE *et al.*, 2024; FUGGLE *et al.*, 2025).

Neste estudo, optamos investigar os pacientes que fazem uso de 3 AINEs distintos - cetoprofeno, etodolaco e nimesulida - os quais diferem-se em ordem crescente de afinidade pela COX-2.

O cetoprofeno é comumente utilizado no tratamento da dor aguda e da artrite crônica, pertence à classe de derivados propiônicos e, é considerado um inibidor não seletivo da COX, apresentando atividades analgésicas, bem como antipiréticas e anti-inflamatórias (CARBONE *et al.*, 2013). Está disponível comercialmente em diversas formas farmacêuticas, incluindo géis, cremes, loções, pomadas, supositórios e formulações orais. A dose recomendada em adultos com artrite crônica é de 50 a 75 mg 3 ou 4 vezes por dia com uma dose máxima de 300 mg por dia. Formulações de liberação prolongada de 100, 150 e 200 mg também estão disponíveis para dosagem uma vez ao dia. Geralmente é bem tolerado, mas os efeitos adversos podem incluir dor de cabeça, tontura, sonolência, desconforto gastrointestinal, náusea, desconforto abdominal, diarreia, edema periférico e reações de hipersensibilidade (que podem ser deflagradas por exposição à luz) (BAGUERI *et al.*, 2000). Em relação à hepatotoxicidade, estudos recentes prospectivos mostraram que 1% a 2% dos pacientes podem apresentar elevações transitórias de aminotransferases séricas com eventuais elevações mais acentuadas dessas enzimas (> 3 vezes) em menos de 1% dos pacientes (ROSAN *et al.*, 2022; HERZUM *et al.*, 2022).

O etodolaco é um medicamento que pertence à classe de derivados do ácido acético de AINEs semelhantes ao diclofenaco, sulindaco, cetorolaco e indometacina. É considerado um potente inibidor de COX-2 (apesar de também inibir a COX-1) (SHARMA *et al.*, 2019). Apresenta atividade analgésica, bem como antipirética e anti-inflamatória. É utilizado em longo prazo para terapia de artrite crônica e em curto prazo para dor aguda. As principais indicações atuais incluem o tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide e para tratamento de curto prazo de dor aguda. Encontra-se disponível como cápsulas ou comprimidos em doses de 200, 300, 400 e 500 mg genericamente e formulações de liberação prolongada de 400, 500 e 600 mg também estão disponíveis para administrações uma ou duas vezes ao dia. Assim como os outros AINEs, em doses terapêuticas o etodolaco também é bem tolerado. Entretanto, efeitos adversos como cefaleia, tontura, sonolência, dispepsia, náusea, desconforto abdominal, azia, diarreia, edema periférico, prurido e reações de hipersensibilidade também podem surgir (SHARMA *et al.*, 2019).

A nimesulida é amplamente utilizada no tratamento da dor aguda e da inflamação no Brasil, sendo considerada um inibidor relativamente seletivo para COX-

2, pertencente à classe das sulfonamidas. A dose recomendada em adultos é de 100 mg duas vezes ao dia por no máximo 15 dias. O perfil toxicológico da nimesulida parece ser diferente de outros AINEs e seu efeito adverso mais relevante descrito é a hepatotoxicidade, o que justifica a sua proibição em muitos países como EUA, Canadá, Japão, Espanha e Irlanda (KWON *et al.*, 2019). Convém destacar que até o momento, a incidência de lesão hepática é descrita em estudos observacionais epidemiológicos e mostram que é um efeito adverso raro podendo estar relacionado à duração da terapia e dose utilizada. Entretanto, estudos de relatos de caso com quadros graves também já foram relatados, justificando a proibição de comercialização em alguns países. Embora não seja frequente, erupções na pele também podem surgir com o seu uso (CAIAZZO *et al.*, 2019; KWON *et al.*, 2019; MAKRIS *et al.*, 2024; PATIL *et al.*, 2024).

Todo profissional de saúde deveria estar consciente de que os riscos de reações adversas aumentam com o avançar da idade, principalmente em pessoas com mais de 70 anos de idade e em uso prolongado. Logo, a prescrição de AINEs deve levar em consideração o histórico do paciente, idade além de outros medicamentos co-administrados (KUMMER & COELHO, 2002; MELGAÇO *et al.*, 2010; LUCAS *et al.*, 2019; BINDU *et al.*, 2020; QURESHI & DUA, 2024).

2.3. Anatomia e fisiologia renal

Os rins são órgãos essenciais para o funcionamento do corpo humano. São órgãos pares medindo, em um adulto, cerca de 10 a 13 cm, com peso aproximado de 120 a 180g e o formato é semelhante a um grão de feijão. Estão situados na parede posterior da cavidade abdominal, a cada lado da coluna vertebral, desempenhando uma série de funções, tais como a manutenção da homeostase, regulação do equilíbrio hidroeletrolítico; regulação do equilíbrio ácido-base, excreção de produtos do metabolismo endógeno, metabolismo e excreção de xenobióticos, regulação da pressão arterial através da excreção de quantidades variáveis de água e sódio, secreção, metabolismo e excreção de hormônios, como eritropoetina, renina e 1,25-dihidroxi vitamina D3 (WALLACE, 1998; OGOBURO & TUMA, 2024).

Quando aberto longitudinalmente, apresenta uma área periférica, o córtex renal e o outro, a medula renal mais interna. No córtex e medula renal, encontra-se a unidade funcional do rim, o néfron. Cada rim é composto por aproximadamente um milhão de néfrons. Cada uma dessas estruturas é composta de glomérulos, local onde é realizada a filtração primária do sangue, e os túbulos que se projetam dos glomérulos são os locais onde o filtrado glomerular é transformado em urina. O glomérulo é composto por densos capilares e circundado por uma estrutura denominada cápsula de Bowman, no qual juntos, passam a ser denominado corpúsculo renal (PREUSS, 1993) (Figura 4).

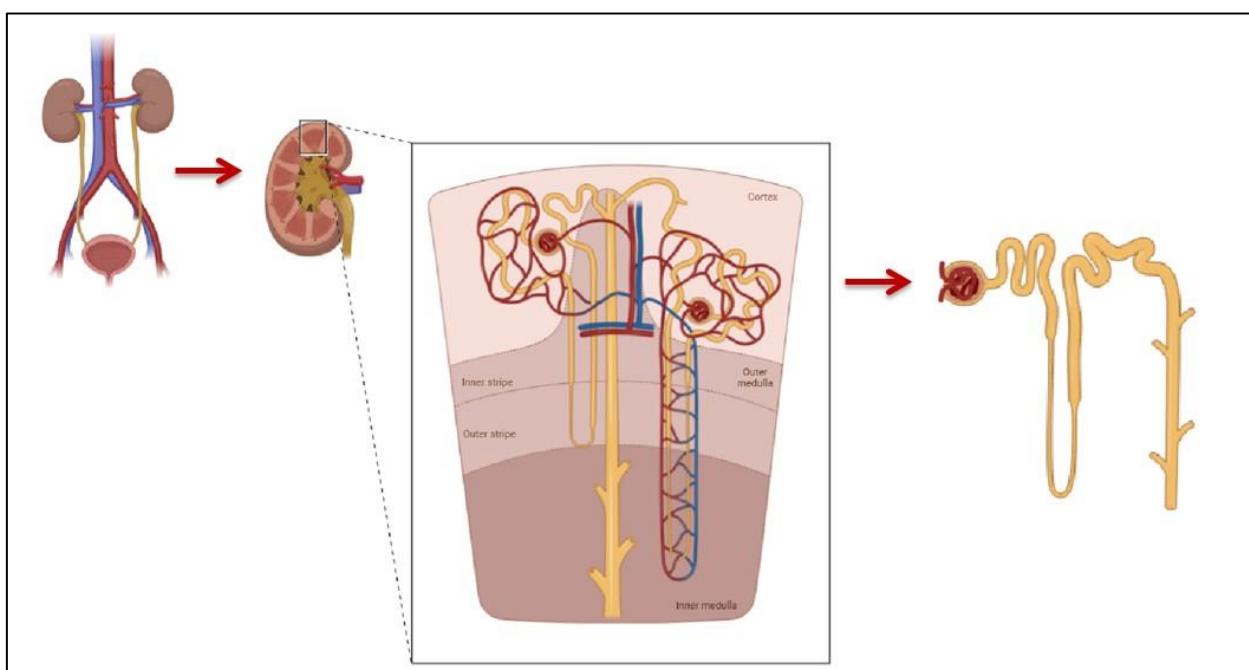


FIGURA 4: Morfoanatomia renal. (Elaborado pela própria autora).

O sangue chega até o glomérulo através da arteríola aferente, onde parte deste sangue é filtrado, passando através da cápsula de Bowman para o túbulo contorcido proximal, presente no córtex renal, enquanto a porção não filtrada deixa o glomérulo por meio da arteríola denominada eferente. No túbulo contorcido proximal ocorre a reabsorção de vários compostos, tais como: água, sódio, glicose, aminoácidos, cálcio, potássio proteínas de baixo peso molecular, cloro, fosfato e bicarbonato (PREUSS, 1993; BAKER & PERAZELLA, 2020).

Uma enzima denominada anidrase carbônica, localizada nas células tubulares, catalisa a formação de ácido carbônico a partir de água e dióxido de carbono, promove a reabsorção do bicarbonato de sódio, sendo esta acoplada à secreção de íons

hidrogénio proveniente do ácido carbónico formado (GUEUTIN *et al.*, 2012; BAKER & PERAZELLA, 2020). Nesta região do néfron ocorre ainda a secreção ativa de ácidos e bases fracas. Em seguida, o fluido luminal segue para a alça de Henle, a qual é composta por um segmento descendente que penetra na medula renal, e por um segmento ascendente. Devido a impermeabilidade do segmento descendente aos íons e a passagem da água para o interstício medular por efeito osmótico, o fluido luminal atinge a sua concentração máxima neste local (GUEUTIN *et al.*, 2012; BAKER & PERAZELLA, 2020).

Em seguida, o fluido passa pelo segmento ascendente da alça de Henle, a qual é impermeável à água, mas onde ocorre a reabsorção de sódio e cloro por meio do sistema de co-transporte $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$, contribuindo assim para a diluição da urina. Após o percurso pela alça de Henle, o fluido luminal atravessa o túbulo contorcido distal e por fim, o duto coletor. Nessas regiões do néfron ocorre a reabsorção de sódio ao mesmo tempo em que é secretado o potássio e íons de hidrogénio. Este processo é em parte controlado por mineralocorticoides (GUEUTIN *et al.*, 2012; BAKER & PERAZELLA, 2020).

Dessa forma, a eliminação renal ocorre por meio de três processos, sendo eles a filtração glomerular, reabsorção de substâncias dos túbulos renais para os capilares sanguíneos e a secreção de substâncias na direção oposta dos capilares sanguíneos para os túbulos renais. A junção de todas essas três etapas, determina a taxa de excreção de uma substância na urina através dos rins (GUEUTIN *et al.*, 2012).

As PG fazem a regulação da circulação sanguínea do corpo humano, aumento do fluxo sanguíneo renal, excreção e retenção de líquidos e sódio. Os efeitos vasculares renais devido ao uso de AINES está principalmente relacionado à supressão da síntese de importantes PG, como PGI₂ e PGE₃ que controlam o balanço hídrico (KUMMER & COELHO, 2002; KHATCHADOURIAN *et al.*, 2014; DROZDZAL *et al.*, 2021).

Ao realizar a inibição da síntese de PG nos túbulos renais, os AINES podem promover a retenção de fluidos corporais e sódio pelo aumento de reabsorção dos túbulos renais (KUMMER & COELHO, 2002; BAKER & PERAZELLA, 2020). Dessa forma, é natural que os AINES possam prejudicar os efeitos de diferentes classes de

anti-hipertensivos. A prostaglandina é um importante regulador fisiológico do tônus vascular e do equilíbrio hídrico nos rins de mamíferos, incluindo a regulação da hemodinâmica glomerular, a reabsorção de sódio tubular renal e água e a regulação da secreção de renina (KUMMER & COELHO, 2002; DROZDZAL *et al.*, 2021; QURESHI & DUA, 2024).

Frente a uma situação de hipovolemia, o sistema renina-angiotensina-aldosterona do rim é ativado, o que auxilia na vasoconstrição sistêmica e maior reabsorção de sódio e água para manter níveis adequados da pressão arterial (KUMMER & COELHO, 2002). Concomitantemente, a angiotensina induz a síntese de prostaglandina renal vasodilatadora, a qual é sintetizada através do auxílio da COX-1 presente no endotélio, glomérulos e ductos coletores renais. Dessa forma, o rim pode manter a taxa de filtração glomerular (TFG) e o fluxo sanguíneo renal (FSR). Na presença de AINES e consequentemente na inibição das prostaglandinas, esse mecanismo de proteção falha, podendo ocorrer isquemia e lesão renal irreversível (KUMMER & COELHO, 2002; DROZDZAL *et al.*, 2021; QURESHI & DUA, 2024).

Alguns pacientes possuem maior dependência das prostaglandinas renais vasodilatadoras para o adequado funcionamento deste órgão, como por exemplo, pacientes idosos, indivíduos com insuficiência cardíaca, doenças renais prévias, diabéticos, cirróticos e hipovolêmicos (KUMMER & COELHO, 2002). Nesse grupo o uso de AINES provocam maior incidência e gravidade dos efeitos colaterais renais, diferente de adultos e jovens sem apresentarem histórico prévio de alterações renais, os quais os AINES não parecem interferir na função renal, podendo ser indicados sempre que necessário (KLOMJIT & UNGPRASERT, 2022; RIBEIRO *et al.*, 2023; FUGGLE *et al.*, 2025).

A síntese de prostaglandinas nos túbulos renais distais afeta o metabolismo do sódio e da água, sendo produzidas principalmente pela COX-1 (KUMMER & COELHO, 2002). Portanto, os AINES convencionais podem causar edema e retenção de sódio, sendo uma das reações adversas mais comuns relacionadas aos AINES envolvendo os rins (DROZDZAL *et al.*, 2021; KLOMJIT & UNGPRASERT, 2022; QURESHI & DUA, 2024).

Dentre outras complicações existentes, há a hipercalemia, hiponatremia, ou até mesmo o desenvolvimento de falência renal aguda, síndrome nefrótica e necrose

papilar aguda. Quase todas as classes de agentes anti-hipertensivos, com exceção dos bloqueadores de canais de cálcio e antagonistas da angiotensina II, necessitam de síntese normal de PGs vasodilatadoras para completa atividade anti-hipertensiva (BAKER & PERAZELLA, 2020; KLOMJIT & UNGPRASERT, 2022).

Dessa forma, AINEs impedem a completa eficácia terapêutica de muitos compostos anti-hipertensivos e de drogas diuréticas. Devido aos efeitos antinatriuréticos e vasoconstritores dos AINEs convencionais causados principalmente pela inibição da COX-1, o surgimento de inibidores específicos da COX-2 traz, em tese, a possibilidade de redução da incidência desses efeitos colaterais (KUMMER & COELHO, 2002). Entretanto, é necessário lembrar que como o tecido renal é COX-2 dependente de forma constitutiva, não se pode desprezar seus impactos na função renal, necessitando de mais investigações clínicas nessa área (LAFORGE *et al.*, 2023; QURESHI & DUA, 2024).

A medula renal é o local onde as prostaglandinas são mais sintetizadas e possui importantes expressões de COX-1 e COX-2. A COX-1 é predominante no ducto coletor medular e a COX-2 em células medulares intersticiais (KUMMER & COELHO, 2002; HARRIS, 2006). Em um estudo realizado em coelhos, observou-se que a desidratação e a consequente hipertonicidade da medula levam a maior indução de COX-2 nessa área. Essa isoforma parece manter a viabilidade das células intersticiais medulares, uma vez que em um experimento de desidratação e posterior tratamento com um inibidor de COX-2, houve indução de apoptose. No entanto, a privação de água não afetou sua sobrevivência (KUMMER & COELHO, 2002). Essas informações podem apresentar importantes implicações no entendimento da patogênese da lesão medular renal associada com AINES, além de propor o possível papel da COX-2 como coadjuvante na preservação da função renal (HARRIS, 2006). Mais especificamente, um estudo que avaliou a influência da COX-2 no desenvolvimento renal de ratos, foi observado que animais com ausência completa do gene para esta isoforma, demonstraram graves interrupções na gênese deste órgão e progressiva deterioração funcional ao avançar da idade (KUMMER & COELHO, 2002), sendo um alerta para sua inibição precoce na gravidez.

Os relatos abordando disgenesia renal em recém-nascidos de mulheres usuárias de AINEs convencionais durante a gestação, sugerem papel das

prostaglandinas no desenvolvimento renal e, em consequência, o da enzima COX. Com o intuito de analisar o papel da COX-2, Komhoff e colaboradores (2000) administraram inibidores específicos desta isoforma em ratos antes do nascimento e observaram uma limitação da nefrogênese e o desenvolvimento glomerular, logo, esse fato conduz a hipótese da participação da COX-2 no desenvolvimento renal normal (KOMHOFF *et al.*, 2000; KUMMER & COELHO, 2002).

Dessa forma, a isoforma COX-2 também é encontrada na constituição renal e parece contribuir para o funcionamento normal desse órgão. Logo, inibidores específicos da COX-2 (apesar de serem conhecidos clinicamente como “protetores da mucosa gástrica”) podem produzir efeitos adversos semelhantes aos causados pelos AINEs convencionais no sistema renal (KUMMER & COELHO, 2002; HARRIS, 2006; LUCAS *et al.*, 2018).

Em geral, as complicações renais associadas ao uso de AINEs podem incluir: redução do ritmo de filtração glomerular levando a edema, retenção de sódio e água, hipertensão arterial, insuficiência renal aguda ou crônica provocada por necrose papilar aguda ou nefrite intersticial aguda, além de síndrome nefrítica (proteinúria com hematúria, sem edema de face) ou até nefrótica (proteinúria maciça com urina espumosa, hipoalbuminemia, acompanhado de edema na face). Até o momento, a maioria das publicações internacionais demonstra que a incidência de lesão renal causada pelo uso de AINEs é incomum em pessoas saudáveis ou aquelas que não fazem uso abusivo ou usaram grandes doses desses medicamentos (LUCAS *et al.*, 2018; BAKER & PERAZELLA, 2020; LAFORGE *et al.*, 2023), sendo necessário estudos nessa área com indivíduos brasileiros, justificando a proposta desta pesquisa clínica.

2.4. AINES E AS NEFROPATIAS

De acordo com a sua anatomia e fisiologia, os rins se encontram em uma posição vulnerável em relação à toxicidade induzida por fármacos, uma vez que ambos são altamente vascularizados, recebendo entre cerca de 20% a 25% do débito cardíaco, o que os expõe a elevadas concentrações de fármacos e seus metabólitos (CHOUDHURY & AHMED, 2006).

Os AINEs são os fármacos mais prescritos e também utilizados por conta própria, uma vez que são de fácil acesso à população, sendo esse um fator que contribui com o aumento da incidência de ingestão de altas dosagens e intoxicação (LIMA *et al.*; 2016; de SOUZA *et al.*, 2017; SILVA *et al.*; 2019; CLAVÉ *et al.*, 2019; LUCAS *et al.*; 2019).

Em relação à nefrotoxicidade medicamentosa, 15,5% dos casos estão relacionados ao uso de AINES, e estima-se que 1 a 5% dos usuários possam eventualmente apresentar nefrotoxicidade. Essas drogas exercem efeitos nefrotóxicos por diversos mecanismos, sendo a complicação mais comum a insuficiência renal aguda pré-renal, causada pela inibição local da síntese de prostaglandinas vasodilatadoras, prejudicando a perfusão renal. No entanto, a necrose tubular aguda e a nefrite intersticial aguda também podem estar envolvidas. Até o momento, estudos internacionais mostram que em pacientes sem alterações na função renal, AINEs não apresentam um grande risco, mas em casos de insuficiência renal, inibir a vasodilatação mediada por prostaglandina pode prejudicar ainda mais o fluxo sanguíneo dos rins, aumentando assim as lesões isquêmicas (PAZHAYATTIL & SHIRALI, 2014; LUCAS *et al.*; 2019; AMATRUDA *et al.*, 2021; BAKER & PERAZELLA, 2020; LAFORGE *et al.*, 2023).

Em 2014, um estudo norte-americano mostrou que 15% dos casos de lesão renal aguda (LRA) foram encontrados associados ao uso de AINEs, com propensão 25% maior de contração em pacientes com mais de 65 anos (RAHMAN & MALCOUN, 2014). Trata-se de uma condição em que ocorre uma redução abrupta da taxa de filtração glomerular, levando a retenção da ureia, creatinina e outras substâncias nitrogenadas que são depuradas pelos rins. Dentre os danos renais causados pelos AINES estão múltiplas complicações nefrológicas que abrangem desequilíbrio eletrolítico, glomerulonefrite, necrose papilar renal, retenção hídrica induzida por hipertensão, acidose tubular renal, hiponatremia e hipercalcemia (BINDU *et al.*, 2020; DROZDZAL *et al.*, 2021; KLOMJIT & UNGPRASERT, 2022; YEH *et al.*, 2024).

Convém lembrar que tanto altas doses de AINEs quanto o uso prolongado desses também aumenta gravemente o risco de doença renal crônica (DRC) (MELGAÇO *et al.*, 2010; LUCAS *et al.*, 2019; BINDU *et al.*, 2020; OBERT *et al.*, 2021; LAFORGE *et al.*, 2023). Trata-se de um problema grave no Brasil porque os setores

de hemodiálise já estão sobrecarregados. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia, todos os anos, cerca de 48 mil novos pacientes precisam de hemodiálise no Brasil. A situação é tão grave que já é classificada por especialistas como uma crise humanitária (NEVES *et al.*, 2018; de OLIVEIRA *et al.*, 2022; YEH *et al.*, 2024), sendo necessário ampliar as diversas estratégias de prevenção como a educação continuada sobre o consumo de AINEs para incentivar o uso crítico, ético e seguro dessa classe farmacológica.

A DRC é um dos principais problemas de saúde que afeta milhões de pessoas e que ao mesmo tempo drena os recursos limitados de saúde. Com base em dados populacionais mundiais, o número total de adultos portadores de DRC é de aproximadamente 220 milhões de homens e 270 milhões de mulheres. Estratificada por países de alta, média e baixa renda, a maioria da DRC ocorre em países de baixa e média renda: 48 milhões de homens e 62 milhões de mulheres em países de alta renda e aproximadamente 170 milhões de homens e 210 milhões de mulheres em países de baixa e média renda. Além desses dados, estudos relatam o risco de AINES vendidos sem receita para o uso na população pediátrica podendo levar à insuficiência renal aguda (ENDRE *et al.*, 2011; HOSOHATA, 2020; EVANS *et al.*, 2022).

Apesar do conhecimento sobre os danos que o uso em altas doses ou até mesmo tempo prologado que os AINES podem causar, existem dificuldades relacionadas à detecção precoce de danos renais (ROSNER, 2009; ENDRE *et al.*, 2011). Os biomarcadores tradicionais (como por exemplo, a ureia e a creatinina sérica), podem não ser suficientemente sensíveis para tal avaliação, sendo fundamental conhecermos novas estratégias que de detecção mais precoce dos acometimentos renais inclusive por métodos de baixo custo com ampla aplicabilidade para vários cenários clínicos (AMATRUDA *et al.*, 2021; HOSOHATA, 2020; YEH *et al.*, 2024).

2.5. BIOMARCADORES

Os biomarcadores são fundamentais para o diagnóstico, acompanhamento farmacoterapêutico e também para auxiliar no uso racional de medicamentos. Porém,

apesar de sua enorme importância para a prática clínica moderna, há uma certa “babelização” crescente sobre as definições e conceitos fundamentais envolvidos em seu uso tanto na pesquisa e quanto na prática clínica (CALIFF *et al.*, 2018). Como conceito mais amplo, biomarcadores são indicadores de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas a uma exposição ou intervenção (CALIFF *et al.*, 2018; FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016) obtidos por características moleculares, histológicas, radiográficas ou fisiológicas. Por uma questão de clareza, os biomarcadores devem ser distintos das medidas diretas de como uma pessoa se sente, funciona ou sobrevive – como avaliação de um resultado clínico. Mais especificamente em nossa revisão, abordaremos sobre uma grande variedade de biomarcadores, como por exemplo, proteínas, peptídeos e lipídeos que possam ser úteis na investigação da função renal, inclusive apresentando valores alterados pelos AINES (ROSNER, 2009).

Em situações como a LRA, processos fisiopatológicos importantes, como inflamação, apoptose, necrose bem como a remota regeneração de túbulos, podem ser refletidos no sangue ou na urina, podendo ser detectados pelo ensaio através de biomarcadores convencionais e não-convencionais (ROSNER, 2009). Em casos de doenças associadas à DRC progressiva, a detecção de um biomarcador informativo pode auxiliar na determinação para identificar se processos fisiopatológicos específicos estão ativos e permitir uma terapia mais específica (ROSNER, 2009). Portanto, agregar uma série de biomarcadores candidatos, juntamente com informações clínicas em estudos clínicos de longo prazo com metodologias analíticas apropriadas, fornecerá informações prognósticas que serão críticas para aprofundar a compreensão da doença renal e em especial, os impactos induzidos pelo uso de AINEs tanto a curto quanto longo prazo. Embora muitas sejam as limitações, atualmente os biomarcadores mais utilizados na clínica para o diagnóstico precoce de DRC e LRA são proteinúria, ureia e creatinina sérica, sendo importante alcançarmos novos horizontes visando a proteção dos pacientes, em especial os mais susceptíveis (HOSOHATA, 2020).

2.5.1. BIOMARCADORES CONVENCIONAIS

2.5.1.1. Ureia

A ureia é uma pequena molécula solúvel em água com um peso molecular de 60 g/mol. É composta por dois átomos de nitrogênio e resultante da ação de várias enzimas envolvidas no ciclo da ureia, que atuam principalmente no fígado metabolizando proteínas. Diante disso, os valores de ureia podem ser alterados devido a dietas, hormônios e doenças extra-renais. Sua eliminação ocorre por meio de fluidos, especialmente a urina, através de processos de filtração glomerular e secreção tubular. As dosagens de ureia são utilizadas na prática médica para avaliar a função renal durante décadas e ainda permanece sendo utilizado juntamente da creatinina para avaliação da função renal (WANG *et al.*, 2014; VANHOLDER *et al.*, 2017).

Embora seja explorada há anos e de baixo custo, a ureia é um marcador limitado para avaliação da função renal. Em primeiro lugar, a disfunção de um rim pode ser mascarada pelo do rim saudável. Outro fator que a torna um marcador não confiável é que sofre influência de causas não relacionadas à taxa de filtração glomerular, como a ruptura do tecido, desidratação, alta ingestão de proteínas e até hemorragia gastrointestinal. Pode apresentar-se elevada em pacientes que sofrem de doença hepática gordurosa não alcoólica, idade, uma vez que a excreção fracionada de ureia diminui com a idade. Devido aos motivos acima, não é prudente fazer a avaliação da função renal apenas através da ureia (WANG *et al.*, 2014).

O aumento de ureia está associado a alguns fatores, tais como: causas pré-renais (hipovolemia), causas intra-renal (glomerulonefrite, pielonefrite crônica e nefrite tóxica), e causas pós-renais (hipertrofia prostática, urolitíase e câncer de bexiga). Apesar de não servir para avaliar a função renal isoladamente, a ureia ainda se mostra útil no acompanhamento de paciente em diálise, quimioterapia e até mesmo problemas renais, sendo acompanhada do biomarcador creatinina (WANG *et al.*, 2014; VANHOLDER *et al.*, 2017).

2.5.1.2. Creatinina

A creatinina é derivada do metabolismo da creatina e da fosfocreatina e é geralmente produzida em uma taxa constante pelo corpo. A creatina é um ácido orgânico nitrogenado gerado predominantemente no rim e no fígado e, em certa medida, no pâncreas, usando três aminoácidos, glicina, arginina e metionina (PINTO *et al.*, 2004; KASHANI *et al.*, 2019).

A creatinina sérica é um biomarcador utilizado com frequência para avaliar e/ou monitorar a função renal, podendo ser utilizada para estimar a taxa de filtração glomerular, usando a modificação da dieta em doença renal (MDRD) ou por meio de fórmulas de colaboração epidemiológica da doença renal crônica (CKD-EPI) (DELANAYE *et al.*, 2014; KASHANI *et al.*, 2019). Esse parâmetro não é utilizado apenas para avaliação de estado estacionário e doença renal crônica, mas também é considerado um dos principais critérios para a definição de lesão renal aguda (DELANAYE *et al.*, 2014; COTTAM *et al.*, 2022).

Em indivíduos saudáveis, o rim é a principal via para eliminação da creatinina. Esse metabólito apresenta baixo peso molecular (113 g/mol) é hidrossolúvel e não se liga à albumina. Logo, é filtrado livremente ao nível do glomérulo e não é reabsorvida nem metabolizada pelo rim. Mais recentemente foi observado que os túbulos proximais podem também secretar creatinina por meio de vias secretoras aniônicas ou catiônicas (embora não seja o mecanismo principal) (GARIMELLA *et al.*, 2021). A secreção tubular é inibida por drogas que competem com os mecanismos de transporte tubular como salicilatos e outros medicamentos utilizados em quimioterapias. Dessa forma, drogas como essas podem elevar falsamente a creatinina sérica e levar a estimativas errôneas de TFG, assim como eliminação extra renal de creatinina (KASHANI *et al.*, 2019). Outra importante influência é a massa muscular do indivíduo, que pode aumentar também a oferta de creatinina sérica embora não indique qualquer sinal de prejuízo de função renal.

Embora seja utilizada com muita frequência, a dosagem isolada de creatinina para avaliar a função renal também sofre com algumas limitações, uma vez que pode não fornecer resultados fidedignos da TFG como supracitado, é um marcador tardio do dano renal (FERGUSON *et al.*, 2015; TEO & ENDRE, 2017; KASHANI *et al.*, 2019). Outras limitações incluem modulação por idade, sexo, dieta, massa muscular e a própria suplementação de creatina (AMATRUDA *et al.*, 2021; COTTAM *et al.*, 2022).

2.5.1.3. Taxa de filtração glomerular

Os rins exercem uma série de funções importantes na manutenção da saúde e funcionamento do corpo de um indivíduo, tais como, metabolismo e excreção de substâncias, volume e regulação da pressão arterial, produção de eritropoetina, regulação ácido-base e da homeostase óssea e mineral. Portanto, avaliar a função geral do rim é uma tarefa complexa e fundamental para os cuidados desse órgão tão importante, sendo essencial na prática clínica, saúde pública e pesquisa. Esta é usada para diagnosticar, estágio e controle da DRC, determinar o prognóstico para DRC relacionada a eventos de mortalidade e determinar parâmetros farmacocinéticos (INKER & TITAN, 2021; ALI, 2022).

A TFG corresponde à taxa na qual o glomérulo filtra o plasma para produzir um ultrafiltrado e pode ser avaliado a partir da depuração ou dos níveis séricos de marcadores de filtração. Como medições de depuração usando marcadores de filtração exógena são difíceis de realizar em prática clínica de rotina (com inulina ou paraaminohipurato), a TFG estimada está ancorada no biomarcador endógeno creatinina o qual pode ser comumente estimado por meio de equações bastante exploradas na clínica como Cockcroft & Gault, MDRD GFR, MDRD GFR 2, CKDEPI (MUSSO *et al.*, 2016; INKER & TITAN, 2021; ALI, 2022).

Em 1935 foi descrita por Homer Smith a depuração urinária de inulina, a qual ainda é considerada como padrão-ouro para medição da TFG. Esta requer uma infusão contínua de inulina e coletas cronometradas de soro e urina. A inulina é considerada o único verdadeiro marcador de filtração ideal, entretanto, é difícil de manter em solução e ensaios complexos são obrigatórios. Devido à complexidade do protocolo de tratamento à base de inulina, não é amplamente utilizado (LUQUE & RONDEAU, 2020; INKER & TITAN, 2021).

Esses cálculos são amplamente disponíveis e apropriados para uso como ferramenta de primeira linha (<https://www.sbn.org.br/profissional/utilidades/calculadorasnefrologicas/>). Mesmo assim, apresentam limitações que devem ser consideradas em sua interpretação.

Ainda que as estimativas de TFG sejam razoavelmente precisas, o cuidado ideal para os pacientes é da necessidade de se exigir testes confirmatórios para uma avaliação mais precisa. Atualmente é recomendado a TFG em vez de concentrações sanguíneas isoladas de creatinina ou cistatina C, sendo explorado esses 2 biomarcadores para cálculos como o TFG (com a clássica creatinina) e o TFG Cis (com cistatina C) (INKER & TITAN, 2021; ALI, 2022).

Em adultos e jovens saudáveis, o valor normal da TFG varia por estudo, com intervalos relatados de aproximadamente 100 a 125 mL/min por 1,73 m² de área de superfície corporal. Sabe-se que a creatinina sérica não depende apenas na função renal, mas também na massa corporal muscular, proteína alimentação, hidratação e medicação, dessa forma, a TFG também sofre variação quando estimada usando a creatinina (INKER & TITAN, 2021; ALI, 2022).

Em casos de DRC em estado estacionário, há evidências de que a TFG por diferentes fórmulas à base de creatinina podem ser usadas na prática atual com intuito de controlar a evolução da DRC e prever o tempo de insuficiência renal terminal e diálise. Todavia, o mesmo não é válido para IRA, uma vez que o paciente não está estável e que pode haver uma variação marcante na pressão arterial e na hidratação de uma hora para outra. Em situações de IRA, a creatinina sérica pode variar independente de alterações na TFG. Além disso, há um atraso entre a diminuição aguda da TFG e o acúmulo progressivo de creatinina. Dessa forma, qualquer avaliação da TFG baseada em creatinina sérica na fase aguda é errônea, pois superestimam a TFG nesse cenário (LUQUE & RONDEAU, 2020), exigindo assim a busca por biomarcadores mais fidedignos.

Sendo assim, vários autores mostram que é altamente desafiador estimar a TFG em pacientes com IRA, uma vez que as equações disponíveis podem subestimar a TFG real e corresponder insatisfatoriamente com TFG medida. A TFG pode estar relacionada a diversos fatores, sejam intrínsecos à fórmula, que por isso necessita de ser melhorada e validada em várias populações e graus de IRA, ou porque cada uma é baseada em creatinina e esta depende não apenas da TFG, mas também da massa muscular e metabolismo, equilíbrio de fluidos e suporte nutricional. Atualmente a medição direta da TFG na IRA é realizada em pesquisa clínica, não na prática de rotina, mas no futuro, se tecnicamente viável, e se uma intervenção terapêutica se

tornar disponível, pode ser necessária na fase infraclínica precoce (LUQUE & RONDEAU, 2020).

Em suma, embora as equações sejam válidas para monitorar a função renal, bem como para acompanhar o estágio de pacientes nefropatas, ainda há a necessidade da inserção de novos biomarcadores para auxiliar o clínico no diagnóstico da insuficiência renal que ainda dependam de avaliações clínicas multifatoriais (MUSSO *et al.*, 2016).

2.5.1.4. Proteinúria

Já se sabe que proteínas com peso molecular inferior a 60 kDa são filtradas livremente pelos glomérulos e reabsorvidas nos túbulos proximais. A proteína total excretada na urina varia de 20 mg a 150 mg/dia, da qual metade corresponde à albumina e o restante quase totalmente à proteína de Tamm-Horsfall, um constituinte dos cilindros urinários. Condições que aumentam a quantidade de proteínas no filtrado glomerular ou diminuem a reabsorção tubular resultam em proteinúria. A presença de quantidades variáveis e persistentes de proteínas na urina constitui um sinal de dano renal, e juntamente com a estimativa da TFG, são baseados na avaliação de DRC (D'AMICO & BAZZI, 2003; GORRIZ & MARTINEZ-CASTELAO, 2012).

A proteinúria é uma das manifestações mais comuns e frequentes da doença renal. Alterações na concentração de proteínas plasmáticas, permeabilidade glomerular, reabsorção tubular ou hemodinâmica renal podem afetar a taxa de excreção urinária e a composição da proteína urinária. A determinação do significado da proteinúria requer uma avaliação da quantidade e do tipo de proteinúria presente juntamente com o quadro clínico do paciente (KIM, 1988; GORRIZ & MARTINEZ-CASTELAO, 2012; CARAVACA-FONTÁN *et al.*, 2022).

Dentre as situações de proteinúria, a glomerular é a mais comum e caracteriza-se pela perda de albumina e proteínas de tamanho semelhante, como antitrombina, transferrina, pré-albumina, alfa-1-glicoproteína ácida e alfa-1 antitripsina (GORRIZ & MARTINEZ-CASTELAO, 2012). Quando a lesão glomerular se agrava, proteínas

maiores, como a alfa-2-macroglobulina e a lipoproteína b serão perdidas na urina. A proteinúria tubular é caracterizada pela perda de proteínas de baixo peso molecular, uma vez que estas são livremente filtradas pelos glomérulos, mas não são reabsorvidas nos túbulos proximais (GORRIZ & MARTINEZ-CASTELAO, 2012). Na proteinúria de sobrecarga é possível observar extravasamento de proteínas de baixo peso molecular, como hemoglobina, mioglobina e proteínas de Bence-Jones (fragmentos de imunoglobulinas) do plasma para a urina. Convém frisar que além das perdas proteicas de origem renal, não se pode excluir a possibilidade de proteinúria pós-renal, devido à inflamação ou em casos de tumores desenvolvidos em segmentos pós-renais (ureter, bexiga e/ou uretra) (GORRIZ & MARTINEZ-CASTELAO, 2012; CARAVACA-FONTÁN *et al.*, 2022).

Há vários métodos quantitativos disponíveis para a detecção de presença de proteínas na urina. A avaliação pode ser realizada em amostra de urina de 24 horas ou em amostra isolada normalizada pela creatinina urinária (GORRIZ & MARTINEZ-CASTELAO, 2012; CHANG *et al.*, 2021). Entretanto, a relação proteína/creatinina tem sido mais recomendada por ser um método menos suscetível a erros de coleta (MAHEMUTI *et al.*, 2023).

A proteinúria ou albuminúria está associada a um risco aumentado de progressão para doença renal terminal e mortalidade por todas as causas. Na prática clínica, a proteinúria é comumente quantificada em amostras de urina e relatadas como relação proteína-creatinina na urina (uPCR) ou relação albumina-creatinina (uACR) (CHANG *et al.*, 2021). As diretrizes de DRC recomendam o uso de uACR como o biomarcador de escolha para quantificar a proteinúria porque sua sensibilidade é maior que a da uPCR para baixos níveis de proteinúria, porém a uPCR continua sendo uma alternativa racional, pois seu valor prognóstico foi recentemente determinado como equivalente ao uACR em pacientes com DRC. Embora haja controvérsia em relação à triagem universal de proteinúria na população em geral, o biomarcador urinário preferível para triagem - uACR ou uPCR - permanece indeterminado (CHANG *et al.*, 2021; CARAVACA-FONTÁN *et al.*, 2022).

2.5.1.5. Cistatina C

A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular (13 kDa), composta por 122 aminoácidos e não glicosilada. É uma proteína produzida por todas as células nucleadas humanas e, é considerada um biomarcador da filtração glomerular, uma vez que sua concentração sérica depende quase que exclusivamente da capacidade de filtração glomerular (ENDRE & WESTHUYZEN, 2008; FERGUSON *et al.*, 2015; DALCOMUNE *et al.*, 2016). É uma proteína filtrada livremente pelo glomérulo e totalmente reabsorvida pelos túbulos proximais, esse fato faz da cistatina C um biomarcador adequado para avaliação da função renal (TEO & ENDRE, 2017; WASHINO *et al.*, 2020; YEH *et al.*, 2024).

Em comparação a creatinina, a cistatina C exibe algumas vantagens, como por exemplo, não sofre influência da dieta, massa muscular corporal e gênero (DALCOMUNNE *et al.*, 2016). É uma proteína não glicosilada como supracitado, é expressa a uma taxa estável por todas as células humanas nucleada e não sofre alterações constantes devido a morbididades não renais (DALCOMUNE *et al.*, 2016; DOMINGUETI *et al.*, 2016; TEO & ENDRE, 2017; AMATRUDA *et al.*, 2021; WASHINO *et al.*, 2020; YEH *et al.*, 2024).

Além disso, devido à independência da cistatina C a vários fatores que afetam a creatinina sérica como supracitado, uma equação para obtenção da TFG baseada na cistatina C e não no valor da creatinina, torna-se mais útil na detecção de doenças renais em crianças, idosos e indivíduos com condições que afetam a composição muscular (FERGUSON *et al.*, 2015; DALCOMUNE *et al.*, 2016). Uma série de estudos clínicos atestam a maior sensibilidade e especificidade da cistatina C, em comparação com a creatinina sérica, na detecção de alterações discretas da função glomerular (DOMINGUETI *et al.*, 2016; TEO & ENDRE, 2017).

Apesar de ser um biomarcador convencional em muitas regiões do Brasil, podemos considerar a cistatina C como um biomarcador de transição (ou seja, não convencional em muitos contextos nacionais), pois em muitas regiões, ainda não é solicitado por médicos. Devido aos biomarcadores atuais sofrerem alterações devido à dieta, massa corporal, idade, sexo, baixa especificidade e sensibilidade, logo não é possível detectar lesões renais em estágios iniciais. Dessa forma, novos biomarcadores são imprescindíveis. Àqueles que permitam o diagnóstico precoce das lesões renais, que permitam a determinação de processos fisiopatológicos e uma

terapia específica ao dano ocorrido (WASHINO *et al.*, 2020; AMATRUDA *et al.*, 2021).

2.5.2. Biomarcadores não-convencionais

Diante das limitações dos biomarcadores atuais e a falta de progresso na redução da mortalidade e morbidade da doença renal, tem havido um grande interesse na identificação de novos biomarcadores com ênfase particular no diagnóstico precoce da doença renal. Novos métodos abrangendo a transcriptômica, proteômica, matrizes de genes, metabolômica e lipidômica têm sido empregados (OBERT *et al.*, 2021). Atualmente, biomarcadores candidatos foram encontrados em diferentes distúrbios e foram testados em humanos. A maioria dos estudos até o momento são preliminares e requerem validação em grandes estudos multicêntricos, seguidos de testes e validação de desenvolvimento de ensaios comerciais (AMATRUDA *et al.*, 2021; OBERT *et al.*, 2021).

Há muita esperança de que no futuro próximo haverá avanços na redução da morbidade e mortalidade da doença renal e, um passo importante e necessário para atingir esse objetivo será a identificação de biomarcadores que possam detectar a lesão renal de maneira sensível e específica em um estágio inicial antes mesmo do aumento da creatinina sérica e, portanto, em um momento potencialmente passível de intervenção (AMATRUDA *et al.*, 2021; OBERT *et al.*, 2021).

Dentre as amostras biológicas que têm sido testadas, a urina tem vantagens incorporadas para a descoberta de novos biomarcadores, uma vez que a obtenção de amostras é não invasiva e sua proximidade com o rim reduz os sinais de outros órgãos. Atualmente, vários biomarcadores foram identificados e tem sido alvos de estudos para detecção da lesão renal em diferentes estágios, dentre estes incluem a molécula de lesão renal-1 (KIM-1), interleucina (IL)-18, lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL), N-acetil- β -glucosaminidase (NAG), dimetilarginina simétrica (SDMA), dickkopf 3 (DKK3) e o de menor custo e maior exequibilidade deles conhecido como enzímúria (YASUDA *et al.*, 2019; AMATRUDA *et al.*, 2021 YEH *et al.*, 2024), os quais serão descritos a seguir.

2.5.2.1. Molécula de lesão renal (KIM-1)

KIM-1 é uma proteína transmembrana apical do túbulo proximal. É composta na sua estrutura extracelular por mucina O-glicosilada e domínios 6-cisteína. Foi isolado do rim de rato e células T como uma proteína com diferentes funções (HAN *et al.*, 2002). Inicialmente foi identificado usando uma reação em cadeia da polimerase (PCR). Em humanos, esta família molecular (KIM/TIM) inclui três dessas glicoproteínas, diferentemente dos roedores que apresentam oito e seus níveis são muito baixos em condições normais (HOSOHATA, 2020).

Entretanto, 48 horas após ocorrer lesão de isquemia-reperfusão, KIM-1 pode ser identificado na proliferação de células epiteliais do túbulo proximal. Em pacientes com IRA, a eliminação do ectodomínio leva a um aumento de 100 vezes nos níveis urinários de KIM-1. No entanto, mais pesquisas são necessárias para explorar todas as implicações fisiopatológicas da descarga do domínio extracelular KIM-1. Experimentalmente, a expressão do gene KIM-1 reflete dano contínuo em vários segmentos tubulointersticiais e no córtex renal (VAN *et al.*, 2007).

A função do KIM-1 é regular a resposta imune modulando a produção de citocinas e, por isso, também é chamada de imunoglobulina de células T e molécula contendo o domínio mucina-1 (TIM-1). KIM-1 e TIM-1 possuem a mesma sequência de aminoácidos. KIM-1 também é conhecido como o receptor celular 1 do vírus da hepatite A (HAVCR1) (HOSOHATA, 2020).

A proteína KIM-1 foi detectada na urina, sendo dessa forma conhecida como um biomarcador altamente sensível e precoce de LRA. A função biológica de KIM-1 ainda permanece incerta, porém foi identificado como um receptor de fosfatidilserina que é responsável pela fagocitose e processamento de células apoptóticas. Essa proteína tem a capacidade de reconhecer especificamente a fosfatidilserina da superfície de células apoptóticas e lipoproteínas oxidadas expressas por apoptose das células epiteliais tubulares. Dessa forma, as células epiteliais renais que expressam KIM-1 fagocita ativamente células apoptóticas e necróticas (HOSOHATA, 2020).

Em um dos primeiros estudos com dosagens de KIM-1, Han e colaboradores (2002), detectaram altos níveis urinários de KIM-1 e a expressão extensa desta proteína foram detectados em biópsias do túbulo proximal de pacientes com necrose tubular aguda, sugerindo ser um excelente biomarcador (HAN *et al.*, 2002).

Em estudo realizado por Tanase e colaboradores (2019), foi verificado que os níveis urinários de KIM-1 se encontram elevados na LRA induzida por cisplatina e podem auxiliar no diagnóstico diferencial de lesões de células epiteliais proximais. Apesar de mais estudos serem necessários para explorar os mecanismos por trás da nefrotoxicidade da cisplatina e o papel de KIM-1 neste cenário, este novo biomarcador está se mostrando promissor no diagnóstico precoce e prognóstico de LRA (HOSOHATA, 2020).

Em rim normal, KIM-1 não é encontrada, no entanto, é fortemente induzida por danos as células epiteliais. Ademais, KIM-1 aumenta acentuadamente com lesão renal pós-isquêmica, o que propõe que ela desempenha um papel importante na restauração da integridade morfológica e função no rim pós-isquêmico (HOSOHATA, 2020; ZHANG *et al.*, 2023).

Em um estudo realizado por Peng e colaboradores (2022), os quais avaliaram KIM-1 em pacientes saudáveis de diferentes idades, concluíram que o nível de KIM-1 urinário aumenta e se correlaciona com a idade em pessoas saudáveis, ou seja, o nível de KIM-1 urinário aumenta com a idade em pessoas saudáveis (PENG *et al.*, 2022).

Em 2023, Zhang e colaboradores verificaram que o monitoramento combinado de KIM-1, NGAL e HO-1 (heme oxigenase-1) em pacientes com lesão renal aguda após troca de valvula cardíaca pode fornecer um alerta precoce para IRA após a cirurgia e é propício para orientar o início precoce de medidas de proteção da função renal e melhorar o prognóstico clínico (ZHANG *et al.*, 2023).

2.5.2.2. Interleucina-18

A interleucina-18 (IL-18) é uma citocina mediadora da inflamação, liberada no túbulo proximal e utilizada como marcador precoce de lesão renal aguda. Estudos mostraram que os níveis dessa interleucina se elevaram após seis horas em pacientes que fizeram cirurgia cardiopulmonar/by-pass e desenvolveram IRA. Em pacientes com síndrome nefrótica, esta também se mostrou um bom marcador da gravidade da disfunção renal (YASUDA *et al.*, 2019).

A comparação da relação albumina/creatinina urinária e marcadores de lesão tubular mostrou que a IL-18, da mesma forma que o KIM-1, são específicos para o túbulo proximal e têm sido implicados na lesão de isquemia-reperfusão renal. Os marcadores de lesão tubular são preditivos de lesão renal aguda, que é definida posteriormente pelo aumento da creatinina sérica (MATSUMOTO & KANMATSUSE, 2001).

Em estudo realizado por Musial e colaboradores (2023), o marcador IL-18 juntamente com KIM-1 e N-GAL, mostraram ser úteis na avaliação da lesão renal subclínica em crianças submetidas a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (MUSIAL *et al.*, 2023).

Embora seja um marcador de lesão precoce a creatinina, a IL-18 é secretada por células do sistema imune e tecidos extra-renais em situações como sepse, traumas, após grandes cirurgias, doenças autoimunes e inflamatórias, o que é fator limitante de sensibilidade e especificidade dessa citocina como biomarcador de IRA. Logo, como marcador isolado, não é funcional para validação da função renal (YASUDA *et al.*, 2019; MUSIAL *et al.*, 2023).

2.5.2.3. Lipocalina associada à gelatinase de neutrófilos (N-GAL)

NGAL é uma proteína de baixo peso molecular (25KDa), composta por 178 aminoácidos. Em seres humanos, ela é expressa pelos neutrófilos e células epiteliais, dentre elas as células do túbulo renal proximal. Essa proteína além de ser produzida pelos túbulos proximais, é secretada na urina sob IRA, logo, pode ser detectada precocemente, antes mesmo das alterações na creatinina possui elevada

sensibilidade e se altera de dois a quatro dias antes da creatinina (ENDRE & WESTHUYZEN, 2008; MISHRA *et al.*, 2003; HOSOHATA, 2017; TORNBLUM *et al.*, 2020; HOSOHATA, 2020).

Em estudo conduzido por Mishra e colaboradores (2005) demonstrou que N-GAL aumentou significativamente em pacientes com IRA, mas não nos controles correspondentes. Além disso, o aumento de NGAL ocorre em vários estudos cerca de 24 a 48 horas antes do aumento da creatinina ser observado. Logo, tanto N-GAL na urina quanto no plasma é considerado um excelente marcador precoce de IRA (MISHRA *et al.*, 2003; MISHRA *et al.*, 2005; TORNBLUM *et al.*, 2020).

Apesar dessa proteína poder ser identificada antes das alterações nos valores de creatinina, trona-se desvantajosa por ser sintetizado por vários outros tipos de tecidos, como o pulmão, estômago e cólon. Dessa forma, seus níveis não aumentam apenas com lesão renal, mas também com infecção bacteriana, doenças crônicas e sistêmicas sem infecção bacteriana (TORNBLUM *et al.*, 2020; HOSOHATA, 2020).

2.5.2.4. N-acetil- β -glucosaminidase (NAG)

A N-acetil- β -glucosaminidase (NAG) é uma enzima lisossômica presente nas células epiteliais renais dos túbulos proximais, sua excreção tem sido um forte indicador de disfunção tubular renal. NAG é liberado do túbulo proximal através das células epiteliais lesadas em consequência à LRA e se correlaciona fortemente com a extensão da lesão e do dano do túbulo proximal (BENZER *et al.*, 2015; HOSOHATA, 2020; NOVAK *et al.*, 2023).

Em razão do seu grande peso molecular e por ser solúvel em plasma, essa enzima não consegue passar pela barreira de filtração glomerular. Logo, o aumento da concentração urinária de NAG (uNAG) pode sugerir lesão ao túbulo proximal (NOVAK *et al.*, 2023).

As primeiras investigações sobre NAG em doenças renais datam de mais de 50 anos. A quantidade de NAG na urina pode estar relacionada a danos tubulares e pode ser quantificada usando ensaios enzimáticos reprodutíveis e bem definidos. Em

um estudo realizado com crianças com uropatia obstrutiva, os resultados demonstraram que as atividades de NAG, fosfatase alcalina (ALP) e gama-glutamil transferase (GGT) na urina dessas crianças foram 2 a 10 vezes maiores do que aqueles em crianças saudáveis (BENZER *et al.*, 2015; HOSOHATA, 2020).

Embora o NAG urinário seja detectado na presença de lesão tubular proximal com alta sensibilidade, estudos mais aprofundados devem ser realizados, uma vez que foi detectado na urina de pacientes com outros distúrbios (podendo estar presentes em outros órgãos como: pulmão, placenta, músculo cardíaco e esquelético, fígado e pâncreas) sendo assim, precisa ser avaliado. Também foi demonstrado que a atividade enzimática de NAG aumenta após a exposição a metais pesados (SLIWINSKA *et al.*, 2019; HOSOHATA, 2020; NOVAK *et al.*, 2023).

2.5.2.5. Dimetilarginina simétrica (SDMA)

A dimetilarginina simétrica (SDMA) é um aminoácido formado através da metilação da arginina, liberada na corrente sanguínea durante a degradação proteica e excretada principalmente por meio da urina. Este aminoácido foi descoberto há 55 anos, presente na urina humana e estudado como possível biomarcador pela sua aparente estrita excreção renal e por suas concentrações serem altamente correlacionadas com a taxa de filtração glomerular (TFG) em animais e seres humanos. Em 1970 foi isolado e caracterizado pela primeira vez na urina humana. Atualmente, SDMA é tido como um excelente marcador da função renal, em pacientes com insuficiência renal terminal realizando diálise, estes apresentam níveis mais altos (RELFORD *et al.*, 2016; OLIVA-DAMASO *et al.*, 2019).

Considerando que o SDMA é excretado principalmente pelos rins, vários parâmetros da função renal mostram uma estreita relação com o SDMA. Este é um excelente marcador da função renal, sendo mais precoce do que CKD-EPI e eTFG derivado de MDRD para a avaliação da função renal em determinados grupos de população. Embora o SDMA esteja relacionado com a idade avançada, também se apresenta elevado em adolescentes hipertensos, crianças com DRC e também correlacionada em ambos os casos com a função renal. Níveis elevados de SDMA

também parecem desempenhar um papel importante na progressão para doença renal terminal em pacientes com DRC. Recentemente, o potencial papel fisiopatológico do SDMA na progressão da DRC e na aterosclerose entre pacientes com DRC sem diálise foi avaliada, o que demonstrou que SDMA poderia prever a progressão da DRC e eventos cardiovasculares ateroscleróticos mais precisamente do que outras metilargininas (TAIN & HSU, 2017; OLIVA-DAMASO *et al.*, 2019).

2.5.2.6. Dickkopf-3 (DKK3)

Dickkopf-3 (DKK3) pertence da família Dickkopf e, é uma glicoproteína circulatória secretada com um peso molecular de 38 kDa sendo sintetizada pelo epitélio tubular estressado e é significativamente expresso em células mesenquimais progenitoras e mesenquimais *in vitro*. É considerada uma proteína multifuncional, pois está envolvida em vários processos celulares, como diferenciação celular, proliferação e apoptose, pela via Wnt/b-catenina (uma das vias de sinalização que levam à doença renal) e contribui a múltiplas doenças, incluindo câncer, insuficiência cardíaca crônica, e leucemia mieloide aguda (CAO *et al.*, 2018; FANG *et al.*, 2020; PIEK *et al.*, 2021; DZIAMAŁEK-MACIOSZCZYK *et al.*, 2023; YEH *et al.*, 2024).

A glicoproteína foi estudada na urina e foi proposto como um marcador de estresse tubular renal. Em pacientes com DRC pré-existente, foi observado níveis elevados de DKK3 urinário no início do estudo, o que possibilitou melhorar a previsão de risco existente para perda da função renal. Além do mais, os níveis pré-operatórios de DKK3 na urina em pacientes submetidos a cirurgia foram preditivos para LRA pós operatória e aumento do risco de perda a longo prazo da função renal (SCHUNK *et al.*, 2019; SEIBERT *et al.*, 2020; PIEK *et al.*, 2021; DZIAMAŁEK-MACIOSZCZYK *et al.*, 2023).

Pacientes que são submetidos a cirurgias cardíacas, são propensos a complicações renais no pós operatório. Um estudo correlacionando dickkopf-3 urinário, lesão renal aguda e subsequente perda da função renal em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca demonstrou que o DKK3 urinário permite identificar pacientes em risco de IRA após cirurgia cardíaca. Esse biomarcador não apenas

prevê IRA durante a hospitalização, mas também a perda subsequente da função renal. Dessa forma, o DKK3 urinário pode ser útil como uma nova ferramenta para identificar pacientes que podem se beneficiar de estratégias preventivas específicas (SCHUNK *et al.*, 2019).

Quando se trata de dados sobre as concentrações de Dkk3 em estágios específicos da DRC, esses são escassos. DZIAMAŁEK-MACIOSZCZYK e colaboradores (2023) realizaram um estudo no qual o objetivo foi medir os níveis séricos e urinários de Dkk3 em pacientes com diferentes "estados renais" e avaliar seu papel como um biomarcador de dano renal. O resultado obtido foi a confirmação do papel potencial do Dkk3 como um biomarcador de uma lesão renal em andamento, logo, novos estudos são necessários para avaliar a utilidade desta proteína no prognóstico de curto e longo prazo da progressão da DRC (DZIAMAŁEK-MACIOSZCZYK *et al.*, 2023).

Estudos tem demonstrado que DKK3, seja na urina ou nos tecidos, pode ser um potencial biomarcador para monitorar a progressão da doença renal aguda e crônica e avaliar os efeitos das intervenções (ZEWINGER *et al.*, 2018; SCHUNK *et al.*, 2019; FANG *et al.*, 2020). No entanto, mais estudos sobre o seu mecanismo e uso como ferramenta de diagnóstico, tanto isoladamente ou em combinação com outros biomarcadores, pode ser clinicamente útil para melhor compreender a patologia das doenças renais e melhorar a detecção precoce e tratamento de indivíduos que sofrem com problemas renais (ZEWINGER *et al.*, 2018; SEIBERT *et al.*, 2020; PIEK *et al.*, 2021).

2.5.2.7. Enzimúria

O tecido renal é a principal fonte de excreção de enzimas na urina e a avaliação do nível dessas enzimas é conhecido por ser um método não invasivo, bom e sensível para verificar a integridade das células (EDELSTEIN, 2008). A enzimúria encontra-se entre os novos biomarcadores emergentes para a detecção precoce de injúria renal aguda. As dosagens de enzimas como LDH (lactato desidrogenase), GGT (γ -glutamyl transferase) e FA (fosfatase alcalina) compõem a pesquisa de enzimas na urina

(WESTHUYZEN *et al.*, 2003). Estas enzimas renais encontram-se localizadas em locais específicos dos túbulos renais. Por exemplo, a GGT está presente principalmente na região proximal do túbulo e alça de Henle, enquanto a FA pode ser encontrada nas células epiteliais de túbulo proximal e a LDH está localizada principalmente nas células do túbulo distal (ENDRE & WESTHUYZEN, 2008; YEH *et al.*, 2024). Dessa forma, a detecção de proteínas liberadas de células tubulares danificadas tem se mostrado útil no estudo de lesão renal não só aguda, mas também crônica em uma variedade de situações clínicas e experimentais. Além de revelar informações sobre o local da lesão, a origem ultra estrutural da proteína (citoplasmática, lisossomal ou membranosa) fornece também informações a respeito da natureza, extensão e magnitude de possíveis lesões tubulares (WESTHUYZEN *et al.*, 2003; SCHOTT & ESSER, 2020).

A maioria das enzimas presentes na urina são enzimas de borda em escova, como FA e GGT. O aumento da excreção dessas proteínas indica lesão na membrana da borda de escova com perda da estrutura das microvilosidades. Dessa forma, a perda de uma fração significativa da área da superfície das microvilosidades também gera consequência na função da reabsorção e excreção, causando assim redução da reabsorção e ao aumento da excreção de proteínas filtradas (WESTHUYZEN *et al.*, 2003; YEH *et al.*, 2024). Por exemplo, em equinos, o aumento urinário da GGT dá suporte à lesão tubular proximal. É considerado um teste sensível, uma vez que seu aumento pode ser observado na urina de 2 a 4 dias antes da creatinina sérica em cavalos com lesão tubular proximal induzida por gentamicina (SCHOTT & ESSER, 2020).

Diante da sensibilidade aparente da enzimúria à lesão renal e a frequência de IRA na UTI, Westhuyzen e colaboradores (2003) levantaram a hipótese de que o monitoramento da enzimúria tubular poderia prever ou detectar perda precoce da função renal, uma vez que a sensibilidade de detecção fosse selecionada adequadamente. Sendo assim, avaliaram a hipótese levantada monitorando a enzimúria em pacientes internados em uma UTI geral movimentada em um grande hospital de ensino, comparando os resultados com parâmetros clínicos padrão da função renal. No estudo foi demonstrado que o monitoramento da enzimúria tubular em pacientes admitidos na UTI detectou IRA na admissão e 12h a 4 dias antes do que

os parâmetros padrão da função renal, tais com ureia, creatinina e TFG. (WESTHUYZEN *et al.*, 2003).

Em um estudo de revisão, foi demonstrado que apesar das enzimas estudadas (exceto LDH), a enzimúria mostrou-se como um biomarcador promissor para a detecção de insuficiência renal aguda (IRA), seu baixo custo e a ampla disponibilidade de ensaios automatizados sugeriu que a GGT e a FA seriam mais úteis para identificar pacientes com alto risco de IRA. No entanto, outras enzimas como as supracitadas que não foram dosadas no estudo de Endre e Westhuyzen (2008), também são viáveis para monitoramento, como por exemplo, AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase), uma vez que também se encontram presentes no rim. A ALT é uma enzima intracelular que ocupa exclusivamente o citoplasma, estando presente em maior concentração no fígado do que no rim. A AST é uma enzima de localização citoplasmática e mitocondrial, presente em maiores concentrações no fígado e músculos esqueléticos e em menores concentrações no rim (BARCELOS & AQUINO, 2018).

Devido ao baixo custo e a ampla disponibilidade de ensaios automatizados para as enzimas acima mencionadas, a detecção destas em amostras aleatórias de urina pode ser particularmente útil clinicamente para identificar pacientes com alto risco de IRA. Entretanto, mais estudos são necessários para avaliar a utilidade desse método (WESTHUYZEN *et al.*, 2003; ENDRE & WESTHUYZEN, 2008; EDELSTEIN, 2008; SCHOTT & ESSER, 2020).

Diante de diversos biomarcadores não convencionais apresentados, nosso grupo de pesquisa está desenvolvendo um estudo inédito que além de avaliar a segurança do consumo dos AINES à curto prazo com biomarcadores convencionais visa também investigar o impacto da enzimúria em pacientes submetidos a tratamentos com diferentes AINES. Dessa forma, a pergunta que fica para o “novo” é: seriam os AINES seguros até mesmo em usos rotineiros para a integridade dos túbulos renais? A enzimúria poderá nos ajudar nessa resposta.

3. JUSTIFICATIVA

Embora os AINEs sejam amplamente reconhecidos como eficazes no tratamento da dor e de processos inflamatórios, esses medicamentos podem gerar efeitos adversos em diversos sistemas do organismo humano (especialmente em idosos, devido à maior vulnerabilidade dessa população). Por atuarem inibindo a síntese de prostaglandinas, os AINEs possuem o potencial de comprometer a função renal, assunto em que os dados clínicos disponíveis no Brasil ainda são limitados. Frente à escassez de informações sobre o impacto do uso agudo ou crônico de AINEs na função renal e à importância de um monitoramento adequado dos pacientes que utilizam esses fármacos, este estudo busca, além do monitoramento desses pacientes, implementar novas abordagens analíticas. Para isso, serão utilizados marcadores convencionais e, de forma pioneira, marcadores não convencionais, como a enzimúria, com o objetivo de detectar alterações renais associadas ao uso agudo de 3 diferentes AINES: cetoprofeno, etodolaco e nimesulida.

4. OBJETIVO

4.1. OBJETIVO GERAL

Este estudo tem por objetivo avaliar em curto prazo o impacto da função renal de pacientes submetidos à terapia com AINEs (cetoprofeno, etodolaco e nimesulida) por meio de análises de biomarcadores séricos e urinários (convencionais e não convencionais).

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em cada grupo de pacientes submetidos à terapia com AINEs (cetoprofeno, etodolaco e nimesulida), visa-se:

- Avaliar a função renal por marcadores convencionais (ureia, creatinina e cistatina C);
- Detectar se algum dos AINEs impactam na função hepática.
- Avaliar se algum dos AINEs impactam no estresse oxidativo através do biomarcador indireto homocisteína;

- Analisar se ocorre impacto nos eletrólitos plasmáticos e urinários;
- Investigar, de forma inédita, o impacto da função renal por marcadores não convencionais (enzimúria);

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. ASPECTOS ÉTICOS E PÚBLICO ALVO

Este estudo clínico observacional envolveu a avaliação de biomarcadores plasmáticos e urinários em indivíduos submetidos ao consumo de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) por um período de 7 dias consecutivos. Os medicamentos administrados incluíram cetoprofeno 150mg, etodolaco 500mg e nimesulida 100mg, sendo todos utilizados em doses terapêuticas de acordo com as recomendações médicas de posologia previamente definidas (1 comprimido de 12 em 12h durante 7 dias). A casuística foi composta por 60 pacientes, selecionados com base em critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Os critérios de inclusão foram idade entre 25 a 80 anos de idade, ausência de doenças renais crônicas conhecidas e ausência de uso prévio de AINES nos últimos 20 dias. Os critérios de exclusão incluíram histórico de alergias aos medicamentos estudados, uso concomitante de outras terapias farmacológicas com potencial nefrotóxico e presença de comorbidades graves.

A adesão ao estudo foi voluntária e o questionário aplicado após esclarecimentos sobre a pesquisa, leitura e assinatura de Termo de Consentimento (de acordo com as normas regulamentadoras de pesquisas com seres humanos, resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde). Durante a coleta de dados, os questionários foram identificados por meio de numeração cuja ligação ao nome do funcionário é de conhecimento exclusivo da coordenação da pesquisa, garantindo-se a confidencialidade das informações coletadas. O desenho do estudo foi cuidadosamente revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Vila Velha, e a investigação foi registrada na Plataforma Brasil (Referência nº do parecer 6.872.733, CAAE: 70830023900005064, CEP/CONEP).

5.2. COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO

Foram coletadas amostras de sangue e urina de 60 pacientes que fizeram uso de AINES como cetoprofeno, etodolaco e nimesulida no primeiro, terceiro e no sétimo dia de tratamento. Os pacientes foram recrutados após atendimento na drogaria Ribeiro & Botelho, localizada na rua Pastor Arthur Venâncio – Boa Ventura - Itaperuna – RJ (somente pacientes em uso dos AINEs supracitados, sendo estes do sexo feminino e masculino, com idade variando entre 25 a 80 anos). As amostras de sangue foram coletadas preferencialmente nas veias cubital mediana e mediana, e quando não era acessível, realizava-se na parte dorsal das mãos.

Foram coletados 20mL de sangue para avaliação de testes convencionais e não convencionais. As amostras foram coletadas no Laboratório Ribeiro Botelho localizado na rua Pastor Arthur Venâncio – Boa Ventura - Itaperuna – RJ. Em seguida, essas amostras foram acondicionadas em recipientes plásticos com tampa, identificadas e refrigeradas para realização dos testes. Por fim, as amostras de sangue foram centrifugadas a 3000rpm durante 2 minutos e as amostras de soro obtidas foram submetidas as análises.

As amostras de urina foram todas recentes. Foram coletados entre 30 a 50mL da urina recente e submetidas a testes convencionais e não convencionais. As amostras, tanto de sangue quanto de urina, que não foram utilizadas, foram aliquotadas e armazenadas a 2°C para se caso necessário for utilizadas.

5.3. AVALIAÇÃO POR TESTES CONVENCIONAIS

5.3.1. Biomarcadores bioquímicos

Foram coletados 20 mL e submetidos ao tubo de soro ativador de coágulo para realização dos testes bioquímicos, imunológicos e marcadores do estresse oxidativo.

5.3.1.1. Ureia

As dosagens de ureia foram realizadas através de kits comerciais da Gold Analisa, através do método enzimático-colorimétrico (SEARCY *et al.*, 1967), utilizando o aparelho analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-200. Antes da realização do teste, foram separados 3 tubos, um para o Padrão, um tubo para o Branco e um tubo para a amostra a ser analisada. No tubo da amostra, foi adicionado 10µl de soro a ser analisado e adicionado 1ml do Reagente nº 1 de ureia. No tubo Padrão, adicionado 10µl de Padrão com 1ml do Reagente nº 1 de ureia e no tubo Branco, adicionado 1ml do Reagente nº 1 de ureia. Em seguida, as amostras foram submetidas por 5 minutos em Banho-Maria aquecido a 37°. Após esse período, foi adicionado 1 ml do Reagente nº 2 em cada tubo de ensaio e retorno com eles para o Banho-Maria por mais 5 minutos. A leitura foi realizada no espectrofotômetro a $600 \pm 20\text{nm}$. Os valores de referência para adultos não variam entre homens e mulheres, sendo de 15 a 45 mg/dL, tanto para dosagens em plasma quanto em soro.

5.3.1.2. Creatinina

As dosagens de creatinina foram realizadas através de kits comerciais da Gold Analisa, através do método de Jaffe - cinético-colorimétrico (picrato alcalino) (ROSCOE, 1953), utilizando o aparelho analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-200. Antes da realização do teste, foram reservados 2 tubos, um para o Padrão e outro para a amostra a ser analisada. No tubo da amostra, foi adicionado 100µl de soro a ser analisado e adicionado 1ml do Reagente de Trabalho. No tubo

Padrão, foi adicionado 100µl de Padrão com 1ml do Reagente de Trabalho. Por ser uma reação enzimática, tanto o padrão quanto a amostra foi adicionado ao Reagente de Trabalho somente no momento da leitura, que foi realizada no espectrofotômetro a 510nm. Os valores de referência para adultos variam entre homens e mulheres, sendo de 0,9 a 1,3 mg/dL para homens e 0,6 a 1,1 mg/dL para mulheres.

5.3.1.3. Cálcio

As dosagens de cálcio foram realizadas através de kits comerciais da Gold Analisa, através do método colorimétrico-Arsenazo (MICHAYLOVA & ILKOVA, 1971), utilizando o aparelho analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-200. Antes da realização do teste, foram reservados 3 tubos, um para o Padrão, um tubo para o Branco e um tubo para a amostra a ser analisada. No tubo da amostra, foi adicionado 10µl de soro a ser analisado e adicionado 1ml do Reagente de Trabalho. No tubo Padrão, foi adicionado 10µl de Padrão com 1ml do Reagente de Trabalho e no tubo Branco, adicionado 1ml do Reagente de Trabalho. Em seguida, foi homogeneizado e a leitura realizada no espectrofotômetro a 630nm. Os valores de referência para adultos não variam entre homens e mulheres, sendo de 8,8 a 11,0 mg/dL, tanto para dosagens em plasma quanto em soro.

5.3.1.4. Fósforo

As dosagens de fósforo foram realizadas através de kits comerciais da Gold Analisa, através do método colorimétrico-fosfomolibdato (BAGINSKI *et al.*, 1967), utilizando o aparelho analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-200. Antes da realização do teste, foram reservados 3 tubos, um para o Padrão, um tubo para o Branco e um tubo para a amostra a ser analisada. No tubo da amostra, foi adicionado 10µl de soro a ser analisado e adicionado 1ml do Reagente de Trabalho. No tubo Padrão, foi adicionado 10µl de Padrão com 1ml do Reagente de Trabalho e no tubo Branco, adicionado 1ml do Reagente de Trabalho. Em seguida os tubos foram homogeneizados e levados durante 5 minutos em banho-maria. Após esse período, a leitura foi realizada no espectrofotômetro a 650nm. Os valores de referência para

adultos não variam entre homens e mulheres, sendo de 2,5 a 4,8 mg/dL tanto para dosagens em plasma quanto em soro.

5.3.1.5. Sódio e potássio

As dosagens de sódio e potássio foram realizadas através do método de íons seletivos, utilizando o aparelho analisador de eletrólito WE300 (Wama). O aparelho possui um pack de calibração (WE-300). As amostras foram submetidas ao aparelho, o qual faz a leitura e libera o resultado de ambos parâmetros ao mesmo tempo. Os valores de referência para sódio não variam entre homens e mulheres, sendo de 135-145mmol/L e os de potássio da mesma forma, sendo de 3,5-5,5mmol/L para dosagens em soro.

5.3.1.6. MARCADORES HEPÁTICOS (TGO/TGP/GGT/ALP e LDH)

As dosagens de AST, ALT, GGT, ALP e LDH foram realizadas através de kits comerciais da Gold Analisa, utilizando o aparelho analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-200. O procedimento para ALT e AST é o mesmo. Foi utilizado o método colorimétrico de Reitman & Frankel, (1957). Em um tubo de ensaio, foi adicionado 1 ml de Reagente de Trabalho, na hora da leitura, foi adicionado 100 µL de soro. Em seguida, foi homogeneizado e a leitura realizada no espectrofotômetro a 340 nm. Para as dosagens de GGT, os testes foram realizados através de kits comerciais da Gold Analisa, através do método cinético-colorimétrico (WESTGARD *et al.*, 1981), onde, em um tubo contendo 1ml do Reagente de Trabalho foi utilizado como Branco, em um outro tubo de ensaio, foi adicionado 1 ml de Reagente de Trabalho, na hora da leitura, foi adicionado 50 µL de soro. Em seguida, homogeneizado e a leitura realizada no espectrofotômetro entre 400 e 420 nm. As dosagens de ALP foram realizadas através de kits comerciais da Gold Analisa, através do método cinético-colorimétrico (ROY, 1970 - modificado) e, utilizando o aparelho analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-200. Em um tubo de ensaio, foi adicionado 1 ml de Reagente de Trabalho, na hora da leitura, foi adicionado 20µL de soro. Em seguida, homogeneizado e a leitura realizada no espectrofotômetro a 405 nm. As dosagens de LDH foram realizadas através de kits comerciais da Gold Analisa, através do método cinético-UV (Piruvato-Lactato) (WESTGARD *et al.*, 1981), utilizando o aparelho

analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-200. Em um tubo de ensaio, foi adicionado 1 ml de Reagente de Trabalho, na hora da leitura, adicionado 20 µL de soro. Em seguida, homogeneizado e a leitura realizada no espectrofotômetro a 340 nm.

5.3.1.7. Proteínas totais e fracionadas

As dosagens de proteínas totais e fracionadas foram realizadas através de kits comerciais da Gold Analisa, através do método colorimétrico-biureto (GORNALL *et al.*, 1949) utilizando o aparelho analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-200. Antes da realização do teste, foram reservados 3 tubos, um para o Padrão, um tubo para o Branco e um tubo para a amostra a ser analisada. No tubo da amostra, foi adicionado 20µl de soro a ser analisado e adicionado 1ml do Reagente. No tubo Padrão, foi adicionado 20µl de Padrão com 1ml do Reagente e no tubo Branco, adicionado 20µl de água deionizada com 1ml do Reagente. Em seguida, foi submetido por 10 minutos em Banho-Maria aquecido a 37°C. Após esse período, a leitura foi realizada no espectrofotômetro a 545nm. Os valores de referência para adultos não variam entre homens e mulheres, sendo de 6,0 a 8,0 g/dL, para dosagens em soro.

5.3.1.8. Cistatina C

As dosagens de cistatina C foram terceirizadas para o Laboratório Hermes Pardini em Belo Horizonte, onde foram dosadas de forma automatizada pelo método de nefelometria (PENIA - *particle enhanced nephelometric immunoassay*) (NEWMAN, 2002). Os valores de referência para adultos não variam entre homens e mulheres, sendo de 0,62 a 1,11 mg/L para dosagens em soro.

5.3.2. Biomarcadores inflamatórios

5.3.2.1. Proteína C reativa ultrassensível

A concentração da proteína C reativa foi mensurada através do método imunoturbidimétrico com látex (OTSUJI *et al.*, 1982) utilizando o aparelho analisador

automático CM-250 da Wiener Lab. O aparelho possui dois reagentes de trabalho, sendo o reagente A uma solução tampão de glicina e o reagente B uma suspensão de partículas de látex recobertas com anticorpos anti-PCR. Em um tubo de ensaio, foi adicionado 50µl de soro ou plasma heparinizado, em seguida submetido essa amostra ao analisador automático CM-250 da Wiener Lab, o qual absorve cerca de 5µl da amostra para leitura. Após a leitura, o aparelho libera o resultado, sendo os valores de referência de 0-5mg/L não variado entre homens e mulheres, adultos e crianças, tanto para dosagens em plasma quanto em soro.

5.3.2.2. Velocidade da hemossedimentação

O teste de velocidade da hemossedimentação foi realizado de forma manual utilizando o método de Westergren proposto na década de 1920 (ICSH, 1993), na qual a amostra de sangue total coletada em tubo de tampa azul contendo citrato de sódio a 3,8%, o qual é utilizado cerca de 1mL. É necessário evitar bolhas no interior do tubo. Em seguida, deixar o tubo em um estande em repouso por cerca de 1h. Após esse período de tempo, mede-se a altura da coluna do plasma no tubo. Os valores variam com a idade. De acordo com o Comitê Internacional de Padronização em Hematologia (ICSH), abaixo dos 50 anos, o valor de referência do VHS nos homens é de até 15 mm/h e nas mulheres, 20 mm/h. Acima dos 50 anos, o resultado sobe respectivamente para 20 mm/h em homens e 30 mm/h em mulheres.

5.3.2.3. Ferritina

As dosagens de ferritina foram terceirizadas para o Laboratório Hermes Pardini em Belo Horizonte, onde foi dosada de forma automatizada pelo método de quimioluminescência. Os valores de referência para adultos variam entre homens e mulheres, sendo de 10 a 254 para mulheres e de 22 a 280 para homens.

5.3.3. Biomarcadores urinários

5.3.3.1. Ureia

As dosagens de ureia foram terceirizadas para o Laboratório Hermes Pardini em Belo Horizonte, onde foi dosada de forma automatizada pelo método enzimático-colorimétrico (SEARCY *et al.*, 1967). Os valores de referência para adultos variam entre homens e mulheres, sendo de 310 a 3.300 mg/dL para homens e de 282 a 3.486 mg/dL para mulheres, para dosagens em urina.

5.3.3.2. Creatinina

As dosagens de creatinina na urina foram realizadas de forma semelhante as dosagens no sangue. As dosagens são realizadas através de kits comerciais da Gold Analisa, através do método Jaffe - cinético-colorimétrico (picrato alcalino) (ROSCOE, 1953), utilizando o aparelho analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-200. Antes da realização do teste, foi diluído 1/25, onde foi adicionado em um tubo 2,4ml de água deionizada/destilada com 100µl de urina. Em seguida, foram reservados 2 tubos, um para o Padrão e outro para a amostra a ser analisada. No tubo da amostra, adicionado 100µl de urina já diluída a ser analisada e adicionado 1ml do Reagente de Trabalho. No tubo Padrão, foi adicionado 100µl de Padrão com 1ml do Reagente de Trabalho. Por ser uma reação enzimática, tanto o padrão quanto a amostra foi adicionada ao Reagente de Trabalho somente no momento da leitura, que foi realizada no espectrofotômetro a 510nm. Após a leitura, o valor obtido foi multiplicado por 25 para obtenção do valor real. Os valores de referência para adultos variam entre homens e mulheres, sendo de 21 a 26mg/Kg peso/24 h para homens 16 a 22mg/Kg peso/24 h para mulheres em amostras de urina de 24h.

5.3.3.3. Razão proteína/creatinina

As dosagens de razão proteína/creatinina foram terceirizadas para o Laboratório Hermes Pardini em Belo Horizonte, onde foram dosadas de forma automatizada pelo método colorimétrico (proteína) e enzimático (creatinina) (SEARCY

et al., 1967; ROSCOE, 1953). Os valores de referência para adultos não variam entre homens e mulheres, sendo inferior ou igual a 0,20.

5.3.3.4. Microalbuminúria

As dosagens de microalbuminúria foram terceirizadas para o Laboratório Hermes Pardini em Belo Horizonte, onde foram dosadas de forma automatizada pelo método turbidimetria (albumina e microalbuminúria) e enzimático (creatinina) (BERNARD & LAUWERYS, 1983). Os valores de referência para adultos variam entre homens e mulheres, sendo de 24 A 392 mg/dL para homens com idade inferior a 40 anos, com idade igual ou superior a 40, os valores são de 22 a 328 e de 16 a 327 mg/dL para mulheres com idade inferior a 40 anos, igual ou superior a 40, os valores são de 15 a 278.

5.3.4. Biomarcadores do estresse oxidativo

5.3.4.1. Homocisteína e Vitamina B12

As dosagens de homocisteína e vitamina B12 foram terceirizadas para o Laboratório Hermes Pardini em Belo Horizonte, onde foram dosadas de forma automatizada pelo método de quimioluminescência. Os valores de referência para homocisteína variam entre homens e mulheres, sendo de 5,75 a 18,89 micromol/L para mulheres e de 7,71 a 22,33 micromol/L para homens. Já os valores de B12 não variam, sendo de 211 a 911 pg/mL.

5.4. AVALIAÇÃO POR TESTE NÃO CONVENCIONAL

5.4.1. Enzimúria

As dosagens de AST, ALT, GGT, ALP e LDH foram realizadas através de kits comerciais da Gold Analisa, através do método cinético-UV, utilizando o aparelho analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-200. O procedimento para ALT e

AST é o mesmo. Foi utilizado o método colorimétrico de Reitman & Frankel, (1957). Em um tubo de ensaio, foi adicionado 1 ml de Reagente de Trabalho, na hora da leitura, foi adicionado 100 µL de soro. Em seguida, foi homogeneizado e a leitura realizada no espectrofotômetro a 340 nm.

Para as dosagens de GGT, os testes foram realizados através de kits comerciais da Gold Analisa, através do método cinético-colorimétrico (WESTGARD *et al.*, 1981), onde, em um tubo contendo 1ml do Reagente de Trabalho foi utilizado como Branco, em um outro tubo de ensaio, foi adicionado 1 ml de Reagente de Trabalho, na hora da leitura, foi adicionado 50 µL de soro. Em seguida, homogeneizado e a leitura realizada no espectrofotômetro entre 400 e 420 nm. As dosagens de ALP foram realizadas através de kits comerciais da Gold Analisa, através do método cinético-colorimétrico (ROY, 1970 - modificado) e, utilizando o aparelho analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-200. Em um tubo de ensaio, foi adicionado 1 mL de Reagente de Trabalho, na hora da leitura, foi adicionado 20µL de soro. Em seguida, homogeneizado e a leitura realizada no espectrofotômetro a 405 nm. As dosagens de LDH foram realizadas através de kits comerciais da Gold Analisa, através do método cinético-UV (Piruvato-Lactato) (WESTGARD *et al.*, 1981), utilizando o aparelho analisador bioquímico semiautomático modelo BIO-200.

Em um tubo de ensaio, foi adicionado 1 ml de Reagente de Trabalho, na hora da leitura, adicionado 20 µL de soro. Em seguida, homogeneizado e a leitura realizada no espectrofotômetro a 340 nm.

5.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados paramétricos foram expressos como a média $\pm$ Desvio padrão ou em percentagens. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para avaliar a distribuição normal dos dados. Diante da distribuição Gaussiana, as comparações entre os 3 grupos foram realizadas por meio do teste qui-quadrado (X^2) ou análise de variância de uma via, conforme apropriado. Quando a ANOVA mostrou diferenças significativas, o teste de Tukey foi aplicado como análise post hoc. As diferenças foram

consideradas significativas quando $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada usando o *GraphPad Prism software*, versão 7.0.

6. RESULTADOS

Em primeiro lugar, a tabela 1 apresenta alguns parâmetros dos pacientes estudados. Não foram observadas diferenças em variáveis de idade, gênero, medidas antropométricas nem em doenças crônicas (hipertensão, diabetes, nefropatia, hepatopatia) entre os 3 grupos estudados ($p > 0.05$).

Tabela 1. Características basais dos pacientes entre os grupos de estudo (n= 60 pacientes).

Parâmetros	Cetoprofeno (n=23)	Etodolaco (n=14)	Nimesulida (n=23)	Valor P
Idade	51 ± 10	47 ± 10	45 ± 10	>0.05
Gênero (% mulheres)	15 (65%)	9 (65%)	20 (86%)	0.17
Peso (Kg)	73 ± 8	80 ± 17	71 ± 16	>0.05
IMC (Kg/m ²)	25.7 ± 3.8	27.4 ± 5.8	24.9 ± 3.9	>0.05
Hipertensão (%sim)	6(26%)	3(21%)	3(13%)	0.53
Diabetes (%sim)	1(4%)	2(14%)	2(8%)	0.56
Nefropatia (%sim)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
Hepatopatia (%sim)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-

Todos os dados são expressos como valores médios ± SD ou em porcentagem. # $p < 0.05$

Em relação à função renal, nenhum dos grupos avaliados apresentou alterações significativas de creatinina ureia ou cistatina C entre os 3 dias avaliados ($p>0.05$). Pontualmente, a única alteração observada foi um aumento de 13% de ureia no sétimo dia de tratamento com o cetoprofeno (T0: 34 ± 10 vs T7: 39 ± 11 mg/dL, $p<0.05$), conforme observado na Figura 5.

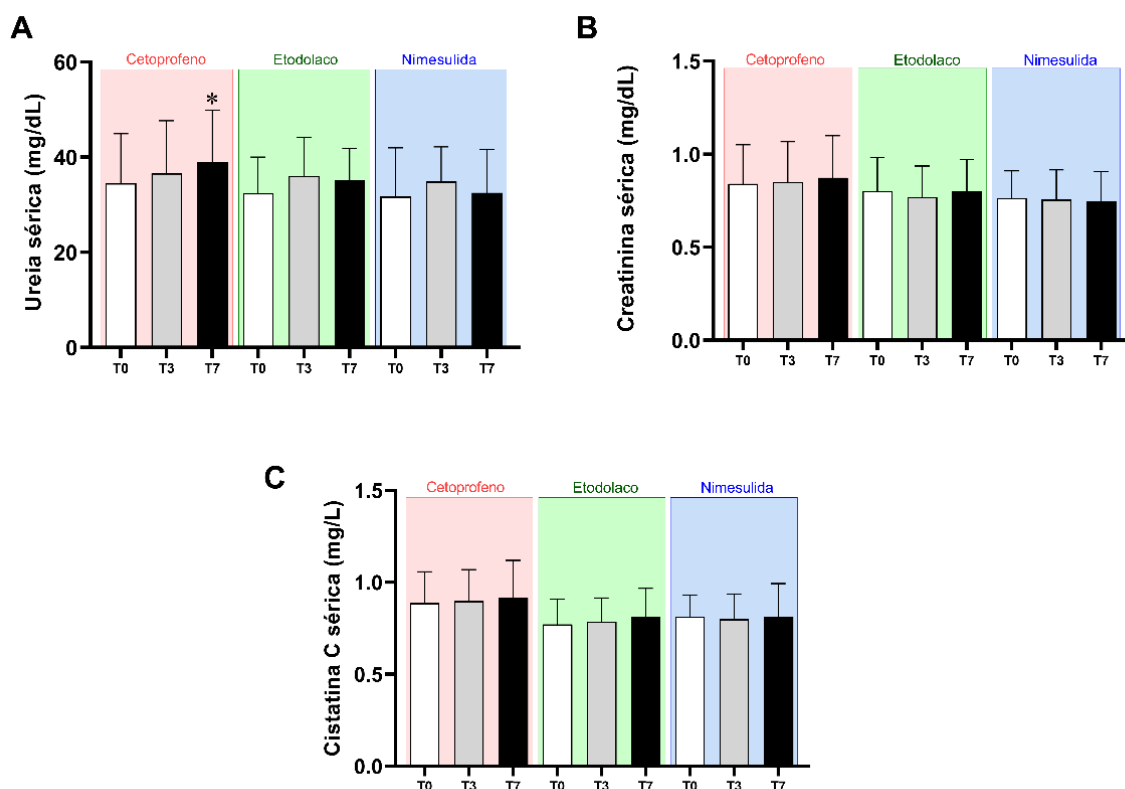


Figura 5. Perfil dos biomarcadores renais séricos analisados entre os pacientes tratados com cetoprofeno, etodolaco e nimesulida. Em A) ureia (mg/dL); B) creatinina (mg/dL) e C) Cistatina C (mg/L). Todos os dados expressos em média $\pm$ desvio padrão (* $p<0.05$ vs T0).

Quanto aos marcadores de função hepática, apenas o cetoprofeno apresentou um aumento de 12% de TGP (ALT) no terceiro dia de tratamento (T0: 20 ± 7 vs T3: 22 ± 8 U/L, $p<0.05$). Quanto aos demais grupos, nenhuma alteração significativa foi observada entre os marcadores hepáticos TGP (ou ALT), TGO (ou AST), GGT e FAL ($p>0.05$). Em relação à vitamina B12, apenas o grupo cetoprofeno apresentou uma redução de 10% do valor basal no terceiro dia de tratamento (T0: 429 ± 177 vs T3: 393 ± 156 pg/mL, $p<0.05$). Os dados completos estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Perfil dos biomarcadores hepáticos séricos analisados entre os pacientes tratados com cetoprofeno, etodolaco e nimesulida. Todos os dados expressos em média $\pm$ desvio padrão (*p<0.05 vs T0).

Parâmetros	Cetoprofeno (n=23)	Etodolaco (n=14)	Nimesulida (n=23)
ALT (U/L)	T0: 20 $\pm$ 7	T0: 20 $\pm$ 9	T0: 21 $\pm$ 12
	T3: 22 $\pm$ 8 *	T3: 20 $\pm$ 8	T3: 22 $\pm$ 14
	T7: 21 $\pm$ 8	T7: 22 $\pm$ 7	T7: 23 $\pm$ 14
AST (U/L)	T0: 19 $\pm$ 5	T0: 17 $\pm$ 5	T0: 20 $\pm$ 7
	T3: 21 $\pm$ 5	T3: 17 $\pm$ 4	T3: 22 $\pm$ 10
	T7: 20 $\pm$ 5	T7: 19 $\pm$ 5	T7: 20 $\pm$ 6
GGT (U/L)	T0: 28 $\pm$ 8	T0: 28 $\pm$ 15	T0: 36 $\pm$ 39
	T3: 27 $\pm$ 9	T3: 28 $\pm$ 16	T3: 36 $\pm$ 38
	T7: 27 $\pm$ 9	T7: 27 $\pm$ 13	T7: 35 $\pm$ 34
FAL (U/L)	T0: 81 $\pm$ 19	T0: 73 $\pm$ 20	T0: 76 $\pm$ 20
	T3: 78 $\pm$ 17	T3: 75 $\pm$ 20	T3: 75 $\pm$ 21
	T7: 78 $\pm$ 18	T7: 74 $\pm$ 23	T7: 72 $\pm$ 21
B12 (pg/mL)	T0: 429 $\pm$ 177	T0: 395 $\pm$ 123	T0: 367 $\pm$ 75
	T3: 393 $\pm$ 157*	T3: 419 $\pm$ 135	T3: 389 $\pm$ 107
	T7: 399 $\pm$ 167	T7: 396 $\pm$ 112	T7: 403 $\pm$ 118

Todos os dados são expressos como valores médios $\pm$ SD. * p<0.05

Visando avaliar possíveis impactos na resposta inflamatória e de estresse oxidativo por vias indiretas, também medimos biomarcadores como homocisteína, PCR, VHS e ferritina nos mesmos pacientes tratados com os respectivos AINES. Conforme a tabela 3, nenhum dos grupos estudados apresentaram diferença entre os dias de tratamento (p>0.05), exceto o VHS no último dia de tratamento no grupo nimesulida, que teve um aumento de 46% (19 $\pm$ 43 mm) comparado ao primeiro dia de coleta (14 $\pm$ 7 mm, p<0.05).

Tabela 3. Perfil dos biomarcadores de resposta inflamatória e de estresse oxidativo (indiretamente) entre os pacientes tratados com cetoprofeno, etodolaco e nimesulida. Todos os dados expressos em média $\pm$ desvio padrão (* $p < 0.05$ vs T0).

Parâmetros	Cetoprofeno (n=23)	Etodolaco (n=14)	Nimesulida (n=23)
Homocisteína (ng/mL)	T0: 16 $\pm$ 5	T0: 14 $\pm$ 3	T0: 14 $\pm$ 3
	T3: 17 $\pm$ 6	T3: 13 $\pm$ 3	T3: 14 $\pm$ 3
	T7: 17 $\pm$ 6	T7: 14 $\pm$ 3	T7: 13 $\pm$ 3
PCR (mg/L)	T0: 9 $\pm$ 10	T0: 5 $\pm$ 3	T0: 5 $\pm$ 3
	T3: 8 $\pm$ 11	T3: 7 $\pm$ 5	T3: 8 $\pm$ 9
	T7: 8 $\pm$ 9	T7: 6 $\pm$ 5	T7: 7 $\pm$ 9
VHS (mm)	T0: 13 $\pm$ 5	T0: 12 $\pm$ 7	T0: 14 $\pm$ 7
	T3: 12 $\pm$ 5	T3: 11 $\pm$ 5	T3: 11 $\pm$ 4
	T7: 11 $\pm$ 4	T7: 10 $\pm$ 5	T7: 19 $\pm$ 43*
Ferritina (ng/mL)	T0: 137 $\pm$ 87	T0: 107 $\pm$ 75	T0: 77 $\pm$ 65
	T3: 133 $\pm$ 85	T3: 96 $\pm$ 60	T3: 77 $\pm$ 63
	T7: 129 $\pm$ 77	T7: 100 $\pm$ 62	T7: 81 $\pm$ 67

Todos os dados são expressos como valores médios $\pm$ SD. * $p < 0.05$

Quanto aos eletrólitos séricos sódio, potássio, cálcio nenhuma diferença foi observada entre os cátions analisados ($p > 0.05$). Entretanto, o grupo de pacientes tratado com cetoprofeno apresentou aumento do elemento fósforo tanto no terceiro (3.9 ± 0.5 mg/dL, $p < 0.05$) quanto no sétimo dia (4 ± 0.6 mg/dL, $p < 0.05$) de coleta comparado ao primeiro dia (3.6 ± 0.4 mg/dL). A tabela 4 apresenta todos os dados em detalhes.

Tabela 4. Perfil dos biomarcadores de eletrólitos séricos entre os pacientes tratados com cetoprofeno, etodolaco e nimesulida. Todos os dados expressos em média $\pm$ desvio padrão (* $p < 0.05$ vs T0).

Parâmetros	Cetoprofeno (n=23)	Etodolaco (n=14)	Nimesulida (n=23)
Na⁺ sérico (mEq/L)	T0: 140 $\pm$ 2	T0: 139 $\pm$ 1	T0: 140 $\pm$ 2
	T3: 140 $\pm$ 2	T3: 140 $\pm$ 2	T3: 140 $\pm$ 1
	T7: 140 $\pm$ 1	T7: 139 $\pm$ 6	T7: 143 $\pm$ 20
K⁺ sérico (mEq/L)	T0: 4,0 $\pm$ 0.3	T0: 4,2 $\pm$ 0.4	T0: 4,0 $\pm$ 0.2
	T3: 4,2 $\pm$ 0.3	T3: 4,3 $\pm$ 0.6	T3: 4,3 $\pm$ 0.6
	T7: 4,2 $\pm$ 0.3	T7: 4,1 $\pm$ 0.4	T7: 4,1 $\pm$ 0.1
Ca⁺⁺ (mEq/L)	T0: 9 $\pm$ 0.3	T0: 9 $\pm$ 0.3	T0: 9 $\pm$ 0.3
	T3: 8 $\pm$ 0.3	T3: 8 $\pm$ 0.3	T3: 8 $\pm$ 0.4
	T7: 9 $\pm$ 0.3	T7: 9 $\pm$ 1	T7: 9 $\pm$ 1
P sérico (mg/dL)	T0: 3,6 $\pm$ 0.4	T0: 3,6 $\pm$ 0.4	T0: 3,5 $\pm$ 0.4
	T3: 3,9 $\pm$ 0.5*	T3: 3,5 $\pm$ 0.5	T3: 3,6 $\pm$ 0.8
	T7: 4,0 $\pm$ 0.6*	T7: 3,3 $\pm$ 0.6	T7: 3,6 $\pm$ 0.6

Todos os dados são expressos como valores médios $\pm$ SD. * $p < 0.05$

A figura 6 apresenta um painel do perfil das proteínas séricas analisadas dos pacientes tratados com esses mesmos 3 tipos de AINES. Como se pode observar, foi detectado uma redução de 6% de proteínas totais apenas no grupo tratado com nimesulida (T0: 7.1 $\pm$ 0.3 vs T7: 6.7 $\pm$ 0.3, $p < 0.05$). Quanto à análise mais pormenorizada das proteínas mais abundantes, com a albumina, foi detectada uma discreta redução de 2% ($p < 0.05$) no grupo tratado com cetoprofeno (T0: 4.4 $\pm$ 0.2 vs T7: 4.3 $\pm$ 0.2, $p < 0.05$). Quanto à globulina sérica, no último dia de tratamento observou-se uma redução de 8% ($p < 0.05$) no grupo “nimesulida” (T0: 2.7 $\pm$ 0.2 vs T7: 2.5 $\pm$ 0.2, $p < 0.05$). Ao se fazer a relação entre albumina e globulina, nenhuma alteração foi modificada entre os dias analisados entre os 3 grupos de pacientes.

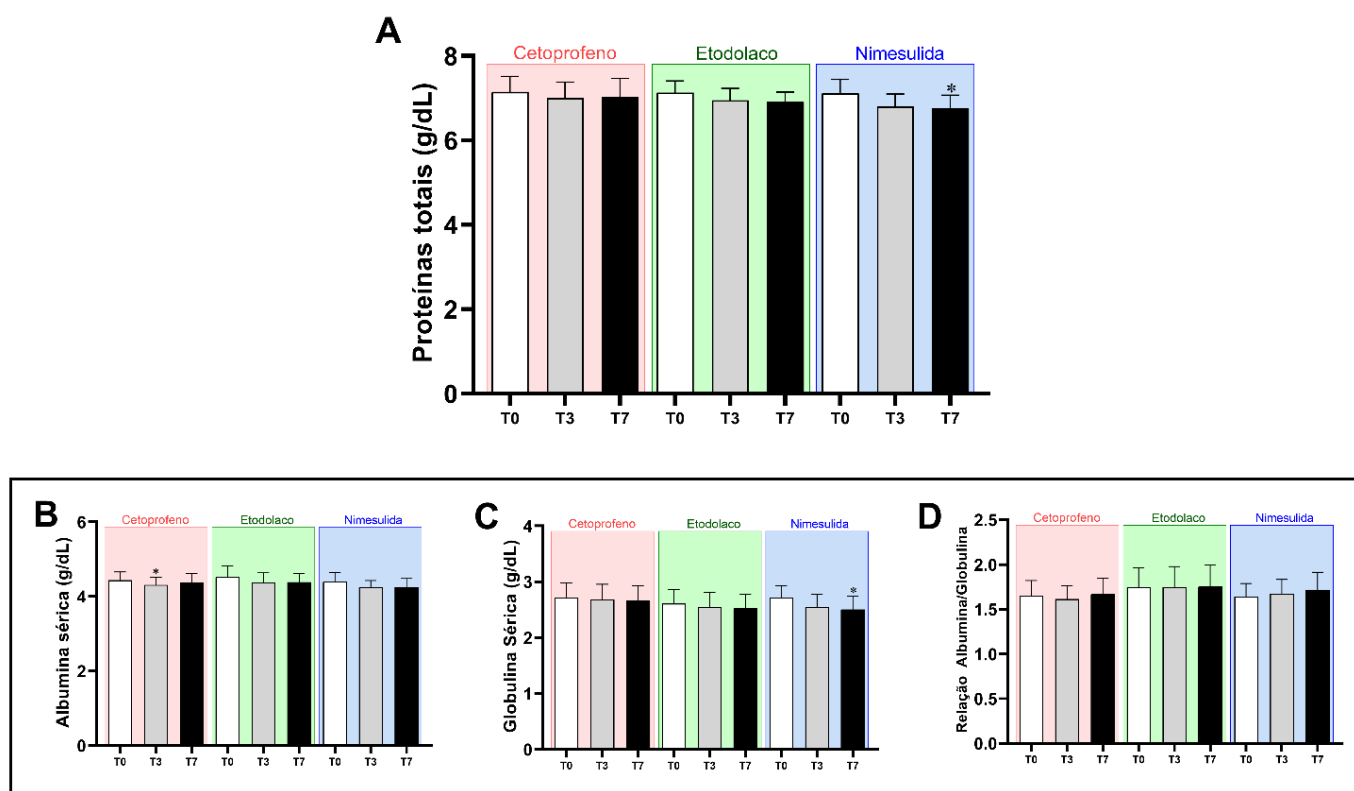


Figura 6. Perfil das proteínas séricas analisadas entre os pacientes tratados com cetoprofeno, etodolaco e nimesulida. Em A) proteínas totais (g/dL); B) albumina sérica (g/dL), C) Globulina sérica (g/dL) e D) Relação Albumina/Globulina. Todos os dados expressos em média $\pm$ desvio padrão (* $p < 0.05$ vs T0).

Após a análise dos biomarcadores séricos, também avaliamos diversos biomarcadores urinários entre os 3 grupos de pacientes tratados com os mesmos AINES. Ao mensurar a atividade enzimática na urina de TGO (AST), TGP (ALT), GGT, FAL e LDH, vimos, de forma inédita em humanos no Brasil, que todas podem ser mensuráveis em amostras de urina, especialmente a GGT. Entre todos os grupos analisados, apenas a GGT apresentou um aumento de 35% no terceiro dia do grupo etodolaco (42 ± 28 vs 57 ± 30 , $p < 0.05$). A figura 7 apresenta o painel desse perfil de enzimúria.

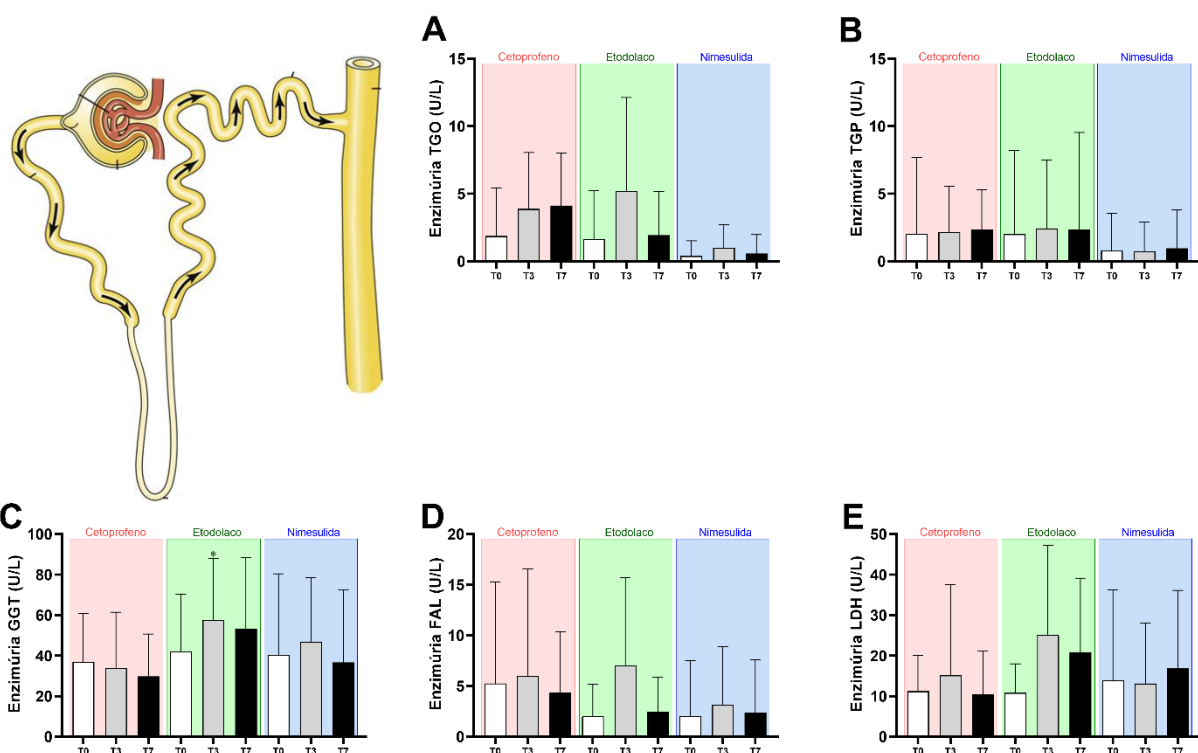


Figura 7. Perfil de enzímúria analisado entre os pacientes tratados com cetoprofeno, etodolaco e nimesulida. Em A) TGO (ou AST) (U/L); B) TGP (ou ALT) (U/L), C) GGT (U/L), D) FAL (U/L) e E) LDH (U/L). Todos os dados expressos em média $\pm$ desvio padrão (* $p < 0.05$ vs T0).

Ao analisar o perfil da enzímúria corrigida pela creatinina sérica, foi observado que os biomarcadores urinários TGO (ou AST) e LDH apresentaram respostas distintas de quando analisadas de forma absoluta. Através da Figura 8, pode-se perceber que na enzima TGO corrigida, observou-se um aumento de 3 vezes desde o terceiro dia e mantendo-se até o último dia de tratamento (T0: 0.012 ± 0.02 vs T3: 0.037 ± 0.04 vs T7: 0.037 ± 0.04 , $p < 0.05$). No caso do LDH corrigido, houve um aumento de mais 2 vezes na concentração no sétimo dia de tratamento (T7: 0.16 ± 0.1) com etodolaco comparado com o primeiro dia de tratamento (T0: 0.07 ± 0.05 , $p < 0.05$). Os demais biomarcadores corrigidos não apresentaram diferença entre os tempos analisados ($p > 0.05$), sendo, portanto, omitidos da figura.

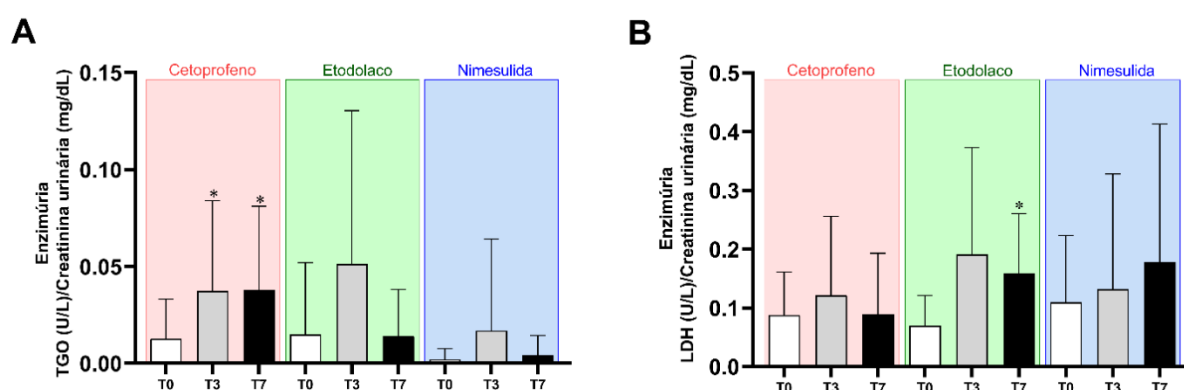


Figura 8. Perfil de enzímúria corrigida pela creatinina urinária analisada entre os pacientes tratados com cetoprofeno, etodolaco e nimesulida. Em A) TGO (U/L) e B) LDH (U/L), ambos corrigidos com creatinina urinária (mg/dL). Todos os dados expressos em média $\pm$ desvio padrão (* $p < 0.05$ vs T0).

Quanto aos eletrólitos urinários sódio, potássio, cálcio nenhuma diferença foi observada entre os cátions analisados ($p > 0.05$). Ao contrário do que foi observado no sangue, o parâmetro “fosfato urinário” não apresentou qualquer diferença entre os dias analisados ($p > 0.05$). A tabela 5 apresenta todos os dados detalhadamente.

Tabela 5. Perfil dos biomarcadores de eletrólitos urinários entre os pacientes tratados com cetoprofeno, etodolaco e nimesulida. Todos os dados expressos em média $\pm$ desvio padrão (* $p < 0.05$ vs T0).

Parâmetros	Cetoprofeno (n=23)	Etodolaco (n=14)	Nimesulida (n=23)
Na ⁺ urinário (mEq/L)	T0: 121 $\pm$ 48	T0: 144 $\pm$ 62	T0: 130 $\pm$ 69
	T3: 127 $\pm$ 58	T3: 150 $\pm$ 52	T3: 139 $\pm$ 68
	T7: 129 $\pm$ 60	T7: 118 $\pm$ 56	T7: 124 $\pm$ 75
K ⁺ urinário (mEq/L)	T0: 60 $\pm$ 31	T0: 66 $\pm$ 34	T0: 61 $\pm$ 38
	T3: 61 $\pm$ 43	T3: 64 $\pm$ 22	T3: 64 $\pm$ 41
	T7: 56 $\pm$ 42	T7: 50 $\pm$ 15	T7: 48 $\pm$ 31
Ca ⁺⁺ urinário (mEq/L)	T0: 15 $\pm$ 11	T0: 13 $\pm$ 14	T0: 10 $\pm$ 6
	T3: 15 $\pm$ 12	T3: 17 $\pm$ 15	T3: 12 $\pm$ 7
	T7: 18 $\pm$ 15	T7: 15 $\pm$ 13	T7: 13 $\pm$ 12
P urinário (mg/dL)	T0: 61 $\pm$ 35	T0: 75 $\pm$ 49	T0: 44 $\pm$ 33
	T3: 56 $\pm$ 39	T3: 81 $\pm$ 53	T3: 58 $\pm$ 42
	T7: 72 $\pm$ 50	T7: 56 $\pm$ 42	T7: 45 $\pm$ 31

Todos os dados são expressos como valores médios $\pm$ SD.

Em relação aos biomarcadores urinários renais de ureia e creatinina, nenhum dos grupos avaliados apresentou alterações significativas ($p>0.05$). Entretanto, ao analisar a proteinúria (proteínas totais, razão P/C, albumina e microalbuminúria), observou-se um aumento de 55% ($p<0.05$) no terceiro dia do grupo etodolaco comparado ao primeiro dia de tratamento. Ao se fazer a correção da proteinúria com creatinina urinária, apenas o grupo de pacientes tratado com cetoprofeno desenvolveu um aumento de 18% no terceiro dia de tratamento ($p<0.05$). A tabela 6 apresenta todos os dados detalhadamente, destacando inicialmente os valores de proteinúria e albuminúria.

Tabela 6. Perfil dos biomarcadores de proteinúria urinária entre os pacientes tratados com cetoprofeno, etodolaco e nimesulida. Todos os dados expressos em média $\pm$ desvio padrão (* $p<0.05$ vs T0).

Parâmetros	Cetoprofeno (n=23)	Etodolaco (n=14)	Nimesulida (n=23)
Proteína urinária (mg/dL)	T0: 13 $\pm$ 12	T0: 9 $\pm$ 3	T0: 9 $\pm$ 3
	T3: 13 $\pm$ 10	T3: 14 $\pm$ 5 *	T3: 10 $\pm$ 6
	T7: 12 $\pm$ 8	T7: 11 $\pm$ 7	T7: 8 $\pm$ 3
Albumina urinária (mg/L)	T0: 40 $\pm$ 146	T0: 5 $\pm$ 2	T0: 6 $\pm$ 5
	T3: 18 $\pm$ 45	T3: 16 $\pm$ 25	T3: 5 $\pm$ 3
	T7: 78 $\pm$ 315	T7: 9 $\pm$ 8	T7: 6 $\pm$ 4
Ureia urinária (mg/dL)	T0: 1648 $\pm$ 765	T0: 1773 $\pm$ 732	T0: 1647 $\pm$ 695
	T3: 1620 $\pm$ 851	T3: 2037 $\pm$ 742	T3: 1732 $\pm$ 655
	T7: 1646 $\pm$ 762	T7: 1763 $\pm$ 921	T7: 1515 $\pm$ 818
Creatinina urinária (mg/dL)	T0: 148 $\pm$ 77	T0: 152 $\pm$ 67	T0: 128 $\pm$ 65
	T3: 139 $\pm$ 96	T3: 159 $\pm$ 69	T3: 138 $\pm$ 69
	T7: 152 $\pm$ 108	T7: 137 $\pm$ 55	T7: 121 $\pm$ 81
Razão proteína/creatinina	T0: 0.11 $\pm$ 0.12	T0: 0.08 $\pm$ 0.06	T0: 0.12 $\pm$ 0.19
	T3: 0.13 $\pm$ 0.12*	T3: 0.10 $\pm$ 0.03	T3: 0.07 $\pm$ 0.03
	T7: 0.12 $\pm$ 0.11	T7: 0.07 $\pm$ 0.03	T7: 0.08 $\pm$ 0.05
Microalbuminúria (mcg/mg creatinina)	T0: 27 $\pm$ 95	T0: 4 $\pm$ 4	T0: 5 $\pm$ 4
	T3: 16 $\pm$ 46	T3: 8 $\pm$ 12	T3: 5 $\pm$ 3
	T7: 22 $\pm$ 70	T7: 6 $\pm$ 3	T7: 6 $\pm$ 5

Todos os dados são expressos como valores médios $\pm$ SD. * $p<0.05$.

7. DISCUSSÃO

As mais abundantes evidências na literatura mostrando prejuízos dos AINES na farmacoterapia estão vinculadas à função gástrica (SOSTRES *et al.*, 2013; BJARNASON, 2013; BJARNASON *et al.*, 2018), cardiovascular (TAUBERT, 2008; PATRONO & BAIGENT, 2014), renal (HORL, 2010; DROZDZAL *et al.*, 2021) hepática (BESSONE, 2010; SRIUTTHA *et al.*, 2018), bem como diversas respostas idiossincráticas (SHAO *et al.*, 2022; SAAD & MATHEW, 2023; FARAJI *et al.*, 2024). Entretanto, é importante destacar que as evidências sobre os AINES em doses terapêuticas estão mais relacionadas a estudos de exposições crônicas. Portanto, ainda há uma lacuna de informações sobre os efeitos agudos de muitos AINES analisados individualmente (sob diferentes tipos de inibição de COX), que ainda são pouco descritos na literatura, especialmente em estudos clínicos no Brasil. Portanto, pesquisas nessa área clínica são essenciais para melhorar a compreensão do impacto e da etiologia dos principais efeitos adversos relacionados aos AINES. Nosso estudo apresenta, pela primeira vez, que a exposição aos AINES em doses terapêuticas sob curto prazo (1 semana) não causa alterações significativas nas funções renal, hepática, pró-oxidante, eletrolítica e nem nutricional quanto ao balanço de nitrogênio (proteico), quando realizados os exames laboratoriais convencionais para acompanhamento. Porém, de maneira inédita, nossos dados sugerem uma análise mais pormenorizada da função renal através de biomarcadores não convencionais de baixo custo como a enzímúria corrigida pela creatinina urinária, que será discutida a seguir.

Este estudo observacional com pacientes brasileiros é pioneiro na investigação de possíveis alterações bioquímicas que possam ocorrer com diferentes tipos de AINES amplamente consumidos em nosso país. De forma intencional, entre as diversas opções de representantes da classe, foram escolhidos um inibidor mais seletivo para a COX-1 (cetoprofeno), outro que é capaz de inibir tanto a COX-1 quanto a COX-2 (etodolaco) e a nimesulida que é mais seletiva para a COX-2 (BRUNE & PATRIGNANI, 2015). Com base nos parâmetros analisados na Tabela 1, podemos estimar que todos os resultados das análises bioquímicas observados neste estudo não foram influenciados por fatores de inclusão, mas provavelmente decorrentes da própria exposição aos AINES estudados. A hipótese principal estava alicerçada no

impacto da inibição da síntese de prostaglandinas impactando a hemodinâmica renal e, conseqüente, em alterações fisiológicas que repercutiriam na modulação dos biomarcadores plasmáticos e renais investigados.

A literatura relata que o uso de AINEs pode causar uma série de alterações na função renal, especialmente em pacientes com doenças pré-existentes e em idosos. Alterações induzidas pelos AINEs, como distúrbios de fluidos e eletrólitos, insuficiência renal aguda e síndrome nefrótica associada à nefrite intersticial e necrose papilar, já foram descritas (DROŽDŽAL et al., 2021). Entre as complicações mencionadas, a retenção de fluidos é a mais comum relacionada ao uso desses medicamentos, embora seja clinicamente detectável em menos de 5% dos pacientes e de fácil reversibilidade com a interrupção do AINE em questão. Assim, com exceção da necrose papilar (que é rara), as demais complicações renais podem ser revertidas com a suspensão do uso do AINE. Portanto, as anormalidades da função renal, excluindo a retenção leve de fluidos, são clinicamente detectáveis em aproximadamente 1% dos pacientes expostos (WHELTON & HAMILTON, 1991; HORL, 2010).

De forma surpreendente, vimos que o impacto da inibição de diferentes formas de COX (em doses terapêuticas) sob exposição de 7 dias não repercutiu em prejuízo da função renal dos pacientes analisados, sendo justificado tanto pelos clássicos biomarcadores renais (ureia, creatinina e cistatina C) quanto de forma indireta pelos eletrólitos e fósforo. Variações pontuais observadas (ainda que estatisticamente significantes em nosso estudo) parecem não ter qualquer repercussão clínica aparente. Entretanto, através da enzímúria foi possível observar diferenças entre os AINES estudados, que ainda discutiremos a seguir.

Embora nosso trabalho não tenha identificado alterações significativas na função renal por biomarcadores convencionais, é importante destacar que a maioria dos pacientes avaliados não apresentava hipertensão, diabetes ou qualquer grau de nefropatia. Portanto, os resultados deste estudo pioneiro não podem ser generalizados para todos os grupos de pacientes (WHELTON & HAMILTON, 1991; HORL, 2010, DROŽDŽAL et al., 2021). Estudos futuros serão necessários para investigar se o uso agudo de AINEs em pacientes mais vulneráveis resultaria em respostas semelhantes às observadas em nosso trabalho.

Embora as iatrogenias gastrointestinais e renais induzidas pelos AINES sejam os mais comuns e documentados na literatura científica, o assunto da hepatotoxicidade pela mesma classe também tem sido investigado. Aliás, ainda é uma das principais razões pela qual vários medicamentos dessa classe foram retirados do mercado (incluindo até a nimesulida em muitos países). Em estudos séries de casos, os AINES só perderam para os antimicrobianos em casos de hepatotoxicidade (SCHMELTZER *et al.*, 2016; BJORNSSON, 2010). Dados de 2015 mostram que a incidência estimada de lesão hepática induzida por AINES variou de 1 a 9 casos por 100.000 pessoas (SCHMELTZER *et al.*, 2016). Se por um lado o perfil de segurança dos AINES atualmente aprovados parece excelente, ainda faltam estudos prospectivos sistemáticos que forneçam detalhes da hepatotoxicidade dos AINES. Então, ainda que o foco principal do nosso estudo esteja voltado para a análise da função renal, não perdemos a oportunidade de investigar possíveis impactos da função hepática nos 3 grupos submetidos aos tratamentos com cetoprofeno, etodolaco e nimesulida.

Em relação aos biomarcadores hepáticos, vimos que nem mesmo a nimesulida (recentemente sendo alvo de intensos comentários nas mídias sociais sobre seu risco de hepatotoxicidade) foi capaz de induzir algum grau de lesão no fígado durante 7 dias de tratamento. Se por um lado nossos dados reforçam a segurança desses AINES, sugerimos que novos estudos sejam realizados em pacientes sob uso crônico desses mesmos representantes (em doses terapêuticas) para verificar se o padrão de biomarcadores apresentará quadro semelhante.

Além dos efeitos adversos gerados pela inibição da síntese de prostaglandinas, estudos mais recentes mostram que os AINES podem induzir estresse oxidativo mitocondrial (BINDU *et al.*, 2020), uma condição caracterizada por danos graves à mitocôndria devido à ativação de reações redox prejudiciais. O complexo I da cadeia de transporte de elétrons é o principal alvo dos AINES, sendo o diclofenaco o mais potente na inibição dessa atividade, resultando no vazamento de elétrons e formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). Consequentemente, esse processo pode levar a danos oxidativos às macromoléculas celulares, disfunção bioenergética, ativação de apoptose e inflamação crônica que podem prejudicar os órgãos. Em nosso estudo, não avaliamos o perfil de estresse oxidativo por biomarcadores diretos

(citometria de fluxo) ou indiretos (como os clássicos AOPP, TBARS), mas sim através de outro biomarcador mais aplicável na prática clínica, denominado homocisteína.

Cada vez mais explorado nas análises clínicas no Brasil, a homocisteína é um aminoácido não fornecido pela dieta que pode ser convertido em cisteína (ou reciclado em metionina - um aminoácido essencial) com o auxílio de vitaminas B9 e principalmente de B12. Elevados níveis de homocisteína e PCR são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de respostas inflamatórias principalmente na área cardiovascular. Esse aminoácido é facilmente oxidado e produz radicais de peróxido de hidrogênio e superóxido, aumentando a chance de estresse oxidativo (JUNG *et al.*, 2022). Além disso, sabe-se que ela pode comprometer a função endotelial, levando a um ambiente pró-trombótico, ativação plaquetária e interações leucocitárias endoteliais (OUDI *et al.*, 2010). Apesar da relação dos AINES com o estresse oxidativo e a homocisteína poder ser um promissor biomarcador indireto desse quadro – investigado inclusive pelo nosso grupo de pesquisa há mais de 7 anos (CHISTÉ *et al.*, 2019) – neste estudo não observamos qualquer diferença entre os dias de tratamento com qualquer tipo de AINE investigado.

Além da homocisteína, a proteína C-reativa (PCR) é outro fator pró-inflamatório que tem sido implicado de forma indireta na patogênese da doença arterial coronariana. Como os AINES também possuem uma íntima relação com doenças cardiovasculares, também investigamos se sob exposição semanal algum deles (inibindo diferentes vias de COX) poderiam trazer alguma repercussão nos biomarcadores escolhidos. Quanto ao padrão inflamatório e de estresse oxidativo (de forma indireta), vimos que embora alguns estudos demonstrem um impacto na redução desses biomarcadores (YAN *et al.*, 2018), nossos dados não apresentaram o mesmo perfil. Convém salientar que essa aparente contradição é também observada até mesmo em pacientes com doenças autoimunes (TARP *et al.*, 2012), que normalmente já apresentam biomarcadores pró-inflamatórios mais expressivos que os pacientes analisados em nosso estudo e mesmo assim não apresentaram diferença nos valores de PCR sendo tratados com 10 diferentes tipos de AINES (TARP *et al.*, 2012).

Alterações no perfil sérico proteico são normalmente observados em pacientes sob desnutrição, síndrome nefrótica ou prejuízos de função hepática (RAY *et al.*,

2014). Como os AINES podem gerar em potencial distúrbios gastrointestinais (prejudicando a absorção de nutrientes/apetite), bem como comprometer de forma direta nas funções renais e hepáticas, julgamos ser procedente investigar possíveis impactos nas principais proteínas séricas dos pacientes recrutados, como albumina, globulina e proteínas totais.

Em relação à função hepática, nosso estudo ampliou a observação de possíveis impactos dos AINES por meio das transaminases e proteínas supracitadas. O fígado, altamente vascularizado, desempenha diversas funções essenciais, como filtrar o sangue, metabolizar medicamentos, produzir bile e sintetizar proteínas plasmáticas, como albumina e globulina. Por ser responsável pela metabolização da maioria dos fármacos, incluindo os AINES, este órgão é um dos principais alvos de toxicidade medicamentosa (NORRIS *et al.*, 2008; THOMPSON & TAKEBE, 2021). Devido ao amplo uso desses medicamentos, a hepatotoxicidade associada aos AINES representa uma preocupação relevante e deve ser monitorada. Estima-se que cerca de 10% dos casos de hepatotoxicidade induzida por medicamentos sejam atribuídos aos AINES (AGÚNDEZ *et al.*, 2011). Esse processo envolve aumento da concentração de fármacos no compartimento hepatobiliar, formação de metabólitos reativos, estresse oxidativo e lesão mitocondrial. A nimesulida, por exemplo, é frequentemente debatida em função de sua hepatotoxicidade, que, embora rara, pode ter consequências graves (BOELSTERLI, 2002; AGÚNDEZ *et al.*, 2011). Em nosso estudo, não foram observadas alterações significativas nas transaminases e nas proteínas séricas, o que indica que sob uso agudo, o funcionamento hepático não é comprometido, nem mesmo com a nimesulida (um dos AINES mais consumidos no Brasil). Dessa forma, mesmo sendo um estudo piloto, os dados apontam que sob uso agudo, a destruição da matriz do fígado não acontece, indicando que o uso da nimesulida e demais AINES avaliados no estudo, por um curto período (7 dias) é considerado seguro para pacientes sem comorbidades importantes, confirmando dados mais recentes do LiverTox (2016).

A avaliação do uso de AINES (cetoprofeno, etodolaco e nimesulida) no decorrer de 7 dias através de métodos convencionais não apresentou diferenças significativas sobre a função renal, hepática, pró-oxidante, eletrolítica e nem nutricional (do ponto de vista proteico). Diante dos dados obtidos, buscamos a avaliação por biomarcadores

urinários, através de métodos convencionais (proteinúria) e não-convencionais como a enzímúria. Nossa hipótese está alicerçada na redução do fluxo sanguíneo renal e taxa de filtração glomerular gerada pela inibição da produção de prostaglandinas pelos AINES podendo comprometer a taxa de filtração glomerular e até contribuindo pelo escape de proteínas, gerando um quadro de proteinúria (SCHLONDORFF, 1993; WHELTON, 1999; STICHTENOTH, 2000). Se com os biomarcadores séricos clássicos da prática clínica não detectamos qualquer alteração funcional relevante, investigamos se através da proteinúria e enzímúria o perfil seria da mesma magnitude.

A detecção de proteínas liberadas de células tubulares danificadas tem se mostrado útil no estudo de lesão renal não só aguda, mas também crônica em uma variedade de situações clínicas e experimentais através do método de enzímúria. A metodologia tem sido alvo de grande interesse, pois, por meio desta é possível revelar informações sobre o local da lesão, a origem ultra estrutural da proteína (citoplasmática, lisossomal ou membranosa) e natureza e extensão da lesão celular (WESTHUYZEN *et al.*, 2003; ENDRE & WESTHUYZEN, 2008; ZAFFANELLO *et al.*, 2009; SCHOTT & ESSER, 2020). Sendo a enzímúria considerada um método inovador, promissor na detecção precoce de alterações renais, não invasivo, de fácil obtenção a amostra, facilmente realizados à beira do leito ou em um simples laboratório clínico, que apresenta um baixo custo, buscamos por meio desta, investigar possíveis impactos sob exposição aguda (7 dias) aos AINES já mencionados acima.

Estudos recentes têm mostrado que a enzímúria pode indicar danos nos túbulos renais precocemente, antes mesmo da elevação da creatinina sérica (JUNG *et al.*, 1988; SUNDBERG *et al.*, 1994; KIRSZTAJN, 2009). Por isso, além de investigarmos a função renal por biomarcadores clássicos, verificamos se alguma alteração precoce por enzímúria seria observado.

De maneira inédita, nossos resultados mostram que a enzímúria quando corrigida com a creatinina urinária pode fornecer dados mais sensíveis e reprodutíveis quanto a possibilidade de injúria tubular. Ao analisarmos o grupo tratado com o AINE não seletivo cetoprofeno, foi observado um aumento de mais de 3x de TGO a partir do terceiro dia de tratamento. Esses dados são coerentes tanto do ponto de vista farmacológico (pela inibição das 2 principais isoformas de COX), quanto por

corroborar dados da literatura que apontam pela precocidade de aumento de enzimas tubulares na urina antecedendo alterações de ureia e creatinina (JUNG *et al.*, 1994; SUNDBERG *et al.*, 1994; KIRSZTAJN, 2009). Portanto, embora a taxa de filtração glomerular (TFG), ureia e creatinina sérica sejam amplamente utilizadas para avaliar a função renal, a enzimúria pode fornecer informações adicionais sobre a saúde dos túbulos renais, complementando esses testes tradicionais. A partir da triagem de várias enzimas que foram analisadas pelo nosso estudo, apontamos TGO e LDH corrigidas pela creatinina urinária como os principais potenciais biomarcadores para avaliação renal de pacientes submetidos ao tratamento com AINES.

Assim como inúmeros estudos observacionais em humanos, nossa investigação também teve como fatores limitantes o número de participantes, o acompanhamento nutricional dos pacientes, adesão terapêutica adequada bem como se os participantes da pesquisa faziam uso de outros medicamentos não informados (não excluindo a possibilidade de interações medicamentosas). Em suma, por serem pacientes que não se encontravam internados (sob controle de dieta e acompanhamento da evolução da doença inerente), também não podemos excluir a possibilidade de observarmos alterações bioquímicas geradas por outros fatores não dimensionados por nossa investigação.

Em conclusão, este estudo observacional inédito demonstra que o consumo agudo (7 dias) de AINEs, como cetoprofeno, etodolaco e nimesulida não compromete a função renal, hepática ou sequer o balanço eletrolítico de forma transitória analisado por biomarcadores convencionais. Porém, através da enzimúria, aponta-se um maior risco de dano tubular em indivíduos tratados com cetoprofeno, mesmo em doses terapêuticas. Nosso estudo abre novas oportunidades para futuras investigações de segurança dos AINES mais usados no Brasil inclusive em diferentes grupos mais vulneráveis (nefropatas ou, diabéticos) incentivando estender a avaliação por TGO e LDH corrigido com creatinina urinária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÚNDEZ, J. A. et al. (2011). **Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity.** *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 7(7), 817–828. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.574613>

ALI A. **Living Kidney Donation: Glomerular Filtration Rate-Based Donor Selection Criteria.** *Exp Clin Transplant*. 2022 Aug;20(Suppl 4):65-69. doi: 10.6002/ect.DonorSymp.2022.O5. PMID: 36018025.

AMATRUDA JG et al. **Health ABC Study. Association of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs with Kidney Health in Ambulatory Older Adults.** *J Am Geriatr Soc*. 2021 Mar;69(3):726-734. doi: 10.1111/jgs.16961. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33305369; PMCID: PMC8021485.

BACCHI S. et al. **Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review.** *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2012;11(1):52-64. doi: 10.2174/187152312803476255. PMID: 22934743.

BAGUERI H, Lhiaubet V, Montastruc JL, Chouini-Lalanne N. **Photosensitivity to ketoprofen: mechanisms and pharmacoepidemiological data.** *Drug Saf.* 2000 May;22(5):339-49. doi: 10.2165/00002018-200022050-00002. PMID: 10830251.

BAGINSKI ES. et al. **Microdetermination of inorganic phosphate, phospholipids, and total phosphate in biologic materials.** *Clin Chem.* 1967 Apr;13(4):326-32. PMID: 6036717.

BATLOUNI, Michel. **Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [online]. 2010, v. 94, n. 4 [Acessado 4 Outubro 2021], pp. 556-563. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000400019>>. Epub 22 Set 2010. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000400019>.

BINDU S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective.** *Biochem Pharmacol.* 2020 Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32653589; PMCID: PMC7347500.

BJARNASON I. **Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics.** *Int J Clin Pract Suppl.* 2013 Jan;(178):37-42. doi: 10.1111/ijcp.12048. PMID: 23163547.

BJARNASON I. et al. **Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs.** *Gastroenterology.* 2018 Feb;154(3):500-514. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.049. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29221664.

BAKER M, Perazella MA. **NSAIDs in CKD: Are They Safe?** *Am J Kidney Dis.* 2020 Oct;76(4):546-557. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.023. Epub 2020 May 30. PMID: 32479922.

BENZER M. et al. **Serum NGAL, cystatin C and urinary NAG measurements for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in children.** *Ren Fail.* 2016;38(1):27-34. doi: 10.3109/0886022X.2015.1106846. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26584598.

BERNARD A, Lauwerys R. **Latex immunoassay of urinary albumin.** *J Clin Chem Clin Biochem.* 1983 Jan;21(1):25-30. doi: 10.1515/cclm.1983.21.1.25. PMID: 6854217.

BESSONE F. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage?** *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 7;16(45):5651-61. doi: 10.3748/wjg.v16.i45.5651. PMID: 21128314; PMCID: PMC2997980.

BINDU S, et al. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective.** *Biochem Pharmacol.* 2020 Oct;180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32653589; PMCID: PMC7347500.

BJÖRNSSON E. **Review article: drug-induced liver injury in clinical practice.** Aliment Pharmacol Ther. 2010 Jul;32(1):3-13. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04320.x. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20374223.

BOELSTERLI, 2002 UA. **Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide.** Drug Saf. 2002;25(9):633-48. doi: 10.2165/00002018-200225090-00003. PMID: 12137558.

BOTTING R, Ayoub SS. **COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen.** Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2005 Feb;72(2):85-7. doi: 10.1016/j.plefa.2004.10.005. PMID: 15626590.

BRUNE K, PATRIGNANI P. **New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs.** J Pain Res. 2015 Feb 20;8:105-18. doi: 10.2147/JPR.S75160. PMID: 25759598; PMCID: PMC4346004.

CAIAZZO E, IALENTI A, CICALA C. **The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on?** Eur J Pharmacol. 2019 Apr 5;848:105-111. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.044. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30689999.

CALIFF RM. **Biomarker definitions and their applications.** Exp Biol Med (Maywood). 2018 Feb;243(3):213-221. doi: 10.1177/1535370217750088. PMID: 29405771; PMCID: PMC5813875

CAO Q. et al. **Dickkopf-3 upregulation mediates the cardioprotective effects of curcumin on chronic heart failure.** Mol Med Rep. 2018 May;17(5):7249-7257. doi: 10.3892/mmr.2018.8783. Epub 2018 Mar 20. PMID: 29568962; PMCID: PMC5928680.

CARAVACA-FONTÁN F. et al. **Longitudinal change in proteinuria and kidney outcomes in C3 glomerulopathy.** Nephrol Dial Transplant. 2022 Jun 23;37(7):1270-1280. doi: 10.1093/ndt/gfab075. PMID: 33779754.

CARBONE C, Rende P, Comberlati P, Carnovale D, Mammì M, De Sarro G. **The safety of ketoprofen in different ages.** J Pharmacol Pharmacother. 2013 Dec;4(Suppl 1):S99-S103. doi: 10.4103/0976-500X.120967. PMID: 24347993; PMCID: PMC3853680.

CHANDRASEKHARAN NV. et al. **COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Oct 15;99(21):13926-31. doi: 10.1073/pnas.162468699. Epub 2002 Sep 19. PMID: 12242329; PMCID: PMC129799.

CHANG DR et al. **The ratio and difference of urine protein-to-creatinine ratio and albumin-to-creatinine ratio facilitate risk prediction of all-cause mortality.** Sci Rep. 2021 Apr 12;11(1):7851. doi: 10.1038/s41598-021-86541-3. PMID: 33846379; PMCID: PMC8041921.

CHAVDA VP. Et al. Inflammation: **The Cause of All Diseases.** Cells. 2024 Nov 18;13(22):1906. doi: 10.3390/cells13221906. PMID: 39594654; PMCID: PMC11592557.

CHOUDHURY D, AHMED Z. **Drug-associated renal dysfunction and injury.** Nat Clin Pract Nephrol. 2006 Feb;2(2):80-91. doi: 10.1038/ncpneph0076. PMID: 16932399.

CHISTÉ LA, Pereira BP, Porto ML, de Oliveira JP, de Assis ALEM, Nogueira BV, Meyrelles SS, de Andrade TU, Campos-Toimil M, Vasquez EC, Campagnaro BP, Pereira TMC. **Worsening of Oxidative Stress, DNA Damage, and Atherosclerotic Lesions in Aged LDLr^{-/-} Mice after Consumption of Guarana Soft Drinks.** Oxid Med Cell Longev. 2019 Jun 10;2019:9042526. doi: 10.1155/2019/9042526. PMID: 31281596; PMCID: PMC6590538.

CLAVÉ S, Rousset-Rouvière C, Daniel L, Tsimaratos M. **The Invisible Threat of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Kidneys.** Front Pediatr. 2019 Dec 17;7:520. doi: 10.3389/fped.2019.00520. PMID: 31921731; PMCID: PMC6927993.

CLAURE-DEL Granado R, Macedo E, Chávez-Íñiguez JS. **Biomarkers for Early Diagnosis of AKI: Could It Backfire?** Kidney360. 2022 Sep 8;3(10):1780-1784. doi: 10.34067/KID.0001012022. PMID: 36514722; PMCID: PMC9717653. CUI J, JIA J. **Natural COX-2 Inhibitors as Promising Anti-inflammatory Agents: An Update.** Curr Med Chem. 2021;28(18):3622-3646. doi: 10.2174/0929867327999200917150939. PMID: 32942970.

COTTAM D. et al. **Biomarkers for early detection and predicting outcomes in acute kidney injury.** Br J Hosp Med (Lond). 2022 Aug 2;83(8):1-11. doi: 10.12968/hmed.2022.0032. Epub 2022 Sep 2. PMID: 36066298.

DALCOMUNE DM. et al. **Predictive value of cystatin C for the identification of illness severity in adult patients in a mixed intensive care unit.** Clin Biochem. 2016 Jul;49(10-11):762-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.04.004. Epub 2016 Apr 14. PMID: 27087511.

D'AMICO G, Bazzi C. **Pathophysiology of proteinuria.** Kidney Int. 2003 Mar;63(3):809-25. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00840.x. PMID: 12631062.

DA SILVA Melo DA et al. **Evaluation of renal enzymuria and cellular excretion as an marker of acute nephrotoxicity due to an overdose of paracetamol in Wistar rats.** Clin Chim Acta. 2006 Nov;373(1-2):88-91. doi: 10.1016/j.cca.2006.05.006. Epub 2006 May 12. PMID: 16806140.

DE BARROS AM et al. **Uso de analgésicos e o risco da automedicação em amostra de população urbana: estudo transversal.** Rev Bras Anesthesiol. 2019;69(6):529-536.

DELANAYE P. et al. **Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate.** J Nephrol. 2014 Oct;27(5):467-75. doi: 10.1007/s40620-014-0087-7. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24711159.

DE OLIVEIRA S AC et al. **Determinants of access to hemodialysis services in a metropolitan region of Brazil.** BMC Public Health. 2022 Oct 7;22(1):1868. doi: 10.1186/s12889-022-14258-7. PMID: 36207731; PMCID: PMC9541085.

DE SOUZA JB et al. **Prevalence of Chronic Pain, Treatments, Perception, and Interference on Life Activities: Brazilian Population-Based Survey.** Pain Res Manag. 2017;2017:4643830. doi: 10.1155/2017/4643830. Epub 2017 Sep 26. PMID: 29081680; PMCID: PMC5634600.

DOMINGUETI CP et al. **Evaluation of creatinine-based and cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetic patients.** Arch Endocrinol Metab. 2016 Apr;60(2):108-16. doi: 10.1590/2359-3997000000151. Epub 2016 Feb 16. PMID: 27191046.

DREISCHULTE T. et al. **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 Aug;88(2):396-403. doi: 10.1038/ki.2015.101. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25874600.

DROŹDŹAL S. et al. **Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs-Myth or truth?** Review of selected literature. Pharmacol Res Perspect. 2021 Aug;9(4):e00817. doi: 10.1002/prp2.817. PMID: 34310861; PMCID: PMC8313037.

DZIAMAŁEK-MACIOSZCZYK P. et al. **Patterns of Dickkopf-3 Serum and Urine Levels at Different Stages of Chronic Kidney Disease.** J Clin Med. 2023 Jul 15;12(14):4705. doi: 10.3390/jcm12144705. PMID: 37510820; PMCID: PMC10380869.

EDELSTEIN CL. **Biomarkers of acute kidney injury.** Adv Chronic Kidney Dis. 2008 Jul;15(3):222-34. doi: 10.1053/j.ackd.2008.04.003. PMID: 18565474; PMCID: PMC3287955.

ENDRE ZH, Westhuyzen J. **Early detection of acute kidney injury: emerging new biomarkers.** Nephrology (Carlton). 2008 Apr;13(2):91-8. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00905.x. Erratum in: Nephrology (Carlton). 2008 Jun;13(3):268. PMID: 18275495.

ELY LS. et al. **Uso de anti-inflamatórios e analgésicos por uma população de idosos atendida na Estratégia Saúde da Família.** Rev bras geriatr gerontol [Internet]. 2015Jul;18(3):475–85. Available from: <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2015.14141>.

EVANS M. et al. **A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives.** Adv Ther. 2022 Jan;39(1):33-43. doi: 10.1007/s12325-021-01927-z. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34739697; PMCID:PMC8569052.

FANG X. et al. Dickkopf-3: **Current Knowledge in Kidney Diseases.** Front Physiol. 2020 Dec 16;11:533344. doi: 10.3389/fphys.2020.533344. PMID: 33391006; PMCID: PMC7772396.

FARAJI N. et al. **NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) Induced Stevens Johnson Syndrome in a 50-year-old woman: A case study.** Toxicol Rep. 2024 Feb 28;12:289-291. doi: 10.1016/j.toxrep.2024.02.006. PMID: 38469333; PMCID: PMC10925921.

FERGUSON TW, Komenda P, Tangri N. **Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate.** Curr Opin Nephrol Hypertens. 2015 May;24(3):295-300. doi: 10.1097/MNH.0000000000000115. PMID: 26066476.

FLORES VB, BENVEGNÚ LA. **Perfi de utilização de medicamentos em idosos da zona urbana de Santa Rosa, Rio Grande do Sul, Brasil.** Cad Saúde Pública 2008;24(6):1439-46.

FUGGLE N. et al. **Treatment of Osteoporosis and Osteoarthritis in the Oldest Old. Drugs.** 2025 Mar;85(3):343-360. doi: 10.1007/s40265-024-02138-w. Epub 2025 Feb 19. PMID: 39969778; PMCID: PMC11891106.

GARIMELLA PS et al. **Tubular Secretion of Creatinine and Risk of Kidney Failure: The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study.** Am J Kidney Dis. 2021 Jun;77(6):992-994. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.017. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33221368; PMCID: PMC8134514.

GIBBS D. et al. Back Pain: **Differential Diagnosis and Management.** Neurol Clin. 2023 Feb;41(1):61-76. doi: 10.1016/j.ncl.2022.07.002. Epub 2022 Oct 29. PMID: 36400559.

GORICA E, CALDERONE V. **Arachidonic Acid Derivatives and Neuroinflammation.** CNS Neurol Disord Drug Targets. 2022;21(2):118-129. doi: 10.2174/1871527320666210208130412. PMID: 33557740.

GORNALL AG. et al. **Determination of serum proteins by means of the biuret reaction.** J Biol Chem. 1949 Feb;177(2):751-66. PMID: 18110453.

GORRIZ JL, MARTINEZ-CASTELAO A. **Proteinuria: detection and role in native renal disease progression.** Transplant Rev (Orlando). 2012 Jan;26(1):3-13. doi: 10.1016/j.ttre.2011.10.002. PMID: 22137726.

GUEUTIN V, DERAY G, ISNARD-BAGNIS C. **Physiologie rénale [Renal physiology]. Bull Cancer.** 2012 Mar 1;99(3):237-49. French. doi: 10.1684/bdc.2011.1482. PMID: 22157516.

HAN WK. et al. **Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury.** Kidney Int. 2002 Jul;62(1):237-44. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x. PMID: 12081583.

HARRIS RC. **COX-2 and the kidney.** J Cardiovasc Pharmacol. 2006;47 Suppl 1:S37-42. doi: 10.1097/00005344-200605001-00007. PMID: 16785827.

HARTIKAINEN SA. et al. Balancing pain and analgesic treatment in the home-dwelling elderly. Ann Pharmacother 2005;39(1):11-16.

HERZUM A. et al. **Ketoprofen-induced photoallergic consort contact dermatitis: A difficult diagnosis.** Contact Dermatitis. 2022 May;86(5):438-439. doi: 10.1111/cod.14058. Epub 2022 Feb 13. PMID: 35089598; PMCID: PMC9303346.

HILÁRIO MO et al. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors.** J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Suppl):S206-12.

HÖRL WH. **Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. Pharmaceuticals (Basel).** 2010 Jul 21;3(7):2291-2321. doi: 10.3390/ph3072291. PMID: 27713354; PMCID: PMC4036662.

HOSOHATA K. **Biomarkers for Chronic Kidney Disease Associated with High Salt Intake.** Int J Mol Sci. 2017 Sep 30;18(10):2080. doi: 10.3390/ijms18102080. PMID: 28973979; PMCID: PMC5666762.

HOSOHATA K. **Biomarkers of high salt intake.** Adv Clin Chem. 2021;104:71-106. doi: 10.1016/bs.acc.2020.09.002. Epub 2020 Oct 23. PMID: 34462058.

HUO L. et al. **Effect of use of NSAIDs or steroids during the acute phase of pain on the incidence of chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomised trials.** Inflammopharmacology. 2024 Apr;32(2):1039-1058. doi: 10.1007/s10787-023-01405-8. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38153536; PMCID: PMC11006744.

ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate. International Council for Standardization in Haematology (Expert Panel on Blood Rheology). J Clin Pathol 1993;46(3):198-203.

INKER LA, Titan S. **Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021.** Am J Kidney Dis. 2021 Nov;78(5):736-749. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.04.016. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34518032.

JOHNELL K, FASTBOM J. **Concomitant use of gastroprotective drugs among elderly NSAID/COX-2 selective inhibitor users: a nationwide register-based study.** Clin Drug Investig 2008;28(11):687-95.

JUNG K. et al. **Urinary enzymes and low-molecular-mass proteins as indicators of diabetic nephropathy.** Clin Chem. 1988 Mar;34(3):544-7. PMID: 2894906.

JUNG S, Choi BH, Joo NS. **Serum Homocysteine and Vascular Calcification: Advances in Mechanisms, Related Diseases, and Nutrition.** Korean J Fam Med. 2022 Sep;43(5):277-289. doi: 10.4082/kjfm.21.0227. Epub 2022 Sep 20. PMID: 36168899; PMCID: PMC9532189.

KASHANI K, Rosner MH, Ostermann M. **Creatinine: From physiology to clinical application.** Eur J Intern Med. 2020 Feb;72:9-14. doi: 10.1016/j.ejim.2019.10.025. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31708357.

KHALIL NA. et al. **NSAIDs between past and present; a long journey towards an ideal COX-2 inhibitor lead.** RSC Adv. 2024 Sep 25;14(42):30647-30661. doi: 10.1039/d4ra04686b. PMID: 39324041; PMCID: PMC11423417.

KIRKBY NS et al. **Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: Role of NF- κ B and NFAT transcriptional pathways.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Jan 12;113(2):434-9. doi: 10.1073/pnas.1517642113. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26712011; PMCID: PMC4720301.

KIRKBY NS et al. **Cyclooxygenase-2 Selectively Controls Renal Blood Flow Through a Novel PPAR β / δ -Dependent Vasodilator Pathway.** Hypertension. 2018 Feb;71(2):297-305. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09906. Epub 2018 Jan 2.

Erratum in: Hypertension. 2018 Mar;71(3):e10. PMID: 29295852; PMCID: PMC5770101.

KIRSZTAJN, G. M. **Avaliação de Função Renal**. *Braz. J. Nephrol.*, v. 31, n. 1 suppl. 1, p. 14-20, Mar. 2009. https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v31n1s1a04.pdf

KLOMJIT & UNGPRASERT. **Acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs**. *Eur J Intern Med*. 2022 Jul;101:21-28. doi: 10.1016/j.ejim.2022.05.003. Epub 2022 May 6. PMID: 35534373.

Kömhoff M. et al. **Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function**. *Am J Physiol*. 1997 Apr;272(4 Pt 2):F460-8. doi: 10.1152/ajprenal.1997.272.4.F460. PMID: 9140046.

KUMMER, Carmen Luize e Coelho, Tereza Cristina R. **B.Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxygenase-2 (COX-2): aspectos atuais**. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [online]. 2002, v. 52, n. 4 [Acessado 29 Julho 2021], pp. 498-512. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-70942002000400014>>. Epub 14 Abr 2003. ISSN 1806-907X.

KWON J, et al. **Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis**. *PLoS One*. 2019 Jan 24;14(1):e0209264. doi: 10.1371/journal.pone.0209264. PMID: 30677025; PMCID: PMC6345488.

LAFORGE JM. et al. **Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Clinical Implications, Renal Impairment Risks, and AKI**. *Adv Ther*. 2023 May;40(5):2082-2096. doi: 10.1007/s12325-023-02481-6. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36947330.

LIMA, T. A. M. et al. **Analysis of potential drug interactions and adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among the elderly**. *Revista Brasileira De Geriatria E Gerontologia*, 2016 19(3), 533–544.

LIPSKY PE. et al. Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Intern Med*. 2000 Apr 10;160(7):913-20. doi: 10.1001/archinte.160.7.913. PMID: 10761955.

LIVERTOX: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Nimesulide. [Updated 2016 Mar 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547948/>

LUCAS GNC et al. **Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs**. *J Bras Nefrol*. 2019 Jan-Mar;41(1):124-130. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30281062; PMCID: PMC6534025.

LUQUE Y, Rondeau E. **Estimating glomerular filtration rate in patients with acute kidney injury**. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Nov 1;35(11):1834-1836. doi: 10.1093/ndt/gfaa086. PMID: 33151334.

LUZ, T. C. B et al. **Fatores associados ao uso de antiinflamatórios não esteróides em população de funcionários de uma universidade no Rio de Janeiro: Estudo**

Pró-Saúde. Revista Brasileira De Epidemiologia, 2006, 9(4), 514–526. <https://doi.org/10.1590/S1415-790X2006000400012>

MAHEMUTI N. et al. **Urinary Albumin-to-Creatinine Ratio in Normal Range, Cardiovascular Health, and All-Cause Mortality.** JAMA Netw Open. 2023 Dec 1;6(12):e2348333. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.48333. PMID: 38113044; PMCID: PMC10731498.

MAKRIS M. et al. **Nimesulide-Induced Fixed Drug Eruption Followed by Etoricoxib-Induced Fixed Drug Eruption: An Unusual Case Report and Review of the Literature.** J Clin Med. 2024 Mar 10;13(6):1583. doi: 10.3390/jcm13061583. PMID: 38541809; PMCID: PMC10971142.

MARTÍNEZ-GONZÁLEZ J, Badimon L. **Mechanisms underlying the cardiovascular effects of COX-inhibition: benefits and risks.** Curr Pharm Des. 2007;13(22):2215-27. doi: 10.2174/138161207781368774. PMID: 17691994.

MATSUMOTO K, Kanmatsuse K. **Elevated interleukin-18 levels in the urine of nephrotic patients.** Nephron. 2001 Aug;88(4):334-9. doi: 10.1159/000046017. PMID: 11474228.

MELGAÇO SSC. et al. **Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais.** Medicina (Ribeirão Preto) 2010;43:382-90.

MENDES, Reila Tainá et al. **Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios.** Revista Brasileira de Reumatologia. 2012, v. 52, n. 5, pp. 774-782. ISSN 1809-4570.

MICHAYLOVA, V. AND ILKOVA, P. (1971) **Photometric determination of micro amounts of calcium with arsenazo III.** Analytica Chimica Acta, 53(1), 194-198. doi:10.1016/S0003-2670(01)80088-X

MISHRA J, et al. **Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury.** J Am Soc Nephrol. 2003 Oct;14(10):2534-43. doi: 10.1097/01.asn.0000088027.54400.c6. PMID: 14514731.

MISHRA J et al. **Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery.** Lancet. 2005 Apr 2-8;365(9466):1231-8. doi: 10.1016/S0140-6736(05)74811-X. PMID: 15811456.

MODIG S, ELMSTÅHL S. **Kidney function and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs among elderly people: a cross-sectional study on potential hazards for an at risk population.** Int J Clin Pharm. 2018 Aug;40(4):870-877. doi: 10.1007/s11096-018-0598-8. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29460083; PMCID: PMC6132969.

MONTINARI MR. et al. **The first 3500 years of aspirin history from its roots - A concise summary.** Vascul Pharmacol. 2019 Feb;113:1-8. doi: 10.1016/j.vph.2018.10.008. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30391545.

Moore N, Duong M, Gulmez SE, Blin P, Droz C. **Pharmacoepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs.** Therapie. 2019 Apr;74(2):271-277. doi: 10.1016/j.therap.2018.11.002. Epub 2018 Nov 8. PMID: 30477749.

MORO GM et al. **Cyclooxygenase biology in renal function - literature review.** Revista Colombiana de Nefrología, 2017. 4(1), 27-37. <https://doi.org/10.22265/acnef.4.1.263>

MURI EMF. et al. **Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local.** ACTA FISIATR 2009; 16(4): 186 – 190.

MUSIAŁ et al. **KIM-1, IL-18, and NGAL, in the Machine Learning Prediction of Kidney Injury among Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation-A Pilot Study.** Int J Mol Sci. 2023 Oct 31;24(21):15791. doi: 10.3390/ijms242115791. PMID: 37958774; PMCID: PMC10648899.

MUSSO CG et al. **Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review.** Int Urol Nephrol. 2016 Jul;48(7):1105-10. doi: 10.1007/s11255-016-1276-1. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27052619.

National Academy of Medicine; Commission for a Global Roadmap for Healthy Longevity. **Global Roadmap for Healthy Longevity.** Washington (DC): National Academies Press (US); 2022 Jun 3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK587293/> doi: 10.17226/26144.

NEVES, P. D. M. de M et al. **Brazilian Dialysis Census: analysis of data from the 2009-2018 decade.** Brazilian Journal of Nephrology, 2020, 42(2), 191–200. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2019-0234>.

NEWMAN DJ. **Cystatin C.** Ann Clin Biochem. 2002 Mar;39(Pt 2):89-104. doi: 10.1258/0004563021901847. PMID: 11928770.

NORRIS W. et al. **Drug-induced liver injury in 2007.** Curr Opin Gastroenterol 2008; 24: 287-97.

NOVAK R. et al. **Revisiting the Role of NAG across the Continuum of Kidney Disease.** Bioengineering (Basel). 2023 Apr 4;10(4):444. doi: 10.3390/bioengineering10040444. PMID: 37106631; PMCID: PMC10136202.

OBERT LA et al. **A Review of Specific Biomarkers of Chronic Renal Injury and Their Potential Application in Nonclinical Safety Assessment Studies.** Toxicol Pathol. 2021 Jul;49(5):996-1023. doi: 10.1177/0192623320985045. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33576319; PMCID: PMC8195817.

OGOBUIRO I, TUMA F. Physiology, Renal. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538339/>

OLIVA-DAMASO E. et al. **Asymmetric (ADMA) and Symmetric (SDMA) Dimethylarginines in Chronic Kidney Disease: A Clinical Approach.** Int J Mol Sci. 2019 Jul 26;20(15):3668. doi: 10.3390/ijms20153668. PMID: 31357472; PMCID: PMC6696355.

OSCANOA-ESPINOZA, Teodoro Julio. **Seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos** Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 53, núm. 2, marzo-abril, 2015, pp. 172-179. ISSN: 0443-5117.

OTSUJI S. et al. **Turbidimetric immunoassay of serum C-reactive protein.** Clin Chem. 1982 Oct;28(10):2121-4. PMID: 6812987.

OUDI ME. et al. **Homocysteine and markers of inflammation in acute coronary syndrome.** Exp Clin Cardiol. 2010 Summer;15(2):e25-8. PMID: 20631860; PMCID: PMC2898531.

PAHWA R. et al **Chronic Inflammation.** [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>

PATIL S. et al. **Comparative Analysis of the Efficacy and Safety of Nimesulide/Paracetamol Fixed-Dose Combination With Other NSAIDs in Acute Pain Management: A Randomized, Prospective, Multicenter, Active-Controlled Study (the SAFE-2 Study).** Cureus. 2024 Apr 23;16(4):e58859. doi: 10.7759/cureus.58859. PMID: 38800230; PMCID: PMC11126320.

PATRONO C, BAIGENT C. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart.** Circulation. 2014 Feb 25;129(8):907-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004480. PMID: 24566065.

PAZHAYATTIL GS, SHIRALI AC. **Drug-induced impairment of renal function.** Int J Nephrol Renovasc Dis. 2014 Dec 12;7:457-68. doi: 10.2147/IJNRD.S39747. PMID: 25540591; PMCID: PMC4270362

PENTEADO PTP. et al. **O Uso de medicamentos por idosos.** Visão Acad 2002;3(1):35-42.

PIEK A et al. **The emerging plasma biomarker Dickkopf-3 (DKK3) and its association with renal and cardiovascular disease in the general population.** Sci Rep. 2021 Apr 21;11(1):8642. doi: 10.1038/s41598-021-88107-9. PMID: 33883651; PMCID: PMC8060267.

PINTO, P. S et al. **Inadequabilidade da Creatinina Sérica na Identificação Precoce da Disfunção Renal.** Braz. J. Nephrol., 2004, 26(4), 196-201.

PREUSS HG. **Basics of renal anatomy and physiology.** Clin Lab Med. 1993 Mar;13(1):1-11. PMID: 8462252.

PRZYBYŁA GW. et al. **Paracetamol - An old drug with new mechanisms of action.** Clin Exp Pharmacol Physiol. 2021 Jan;48(1):3-19. doi: 10.1111/1440-1681.13392. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32767405.

QURESHI O, Dua A. **COX Inhibitors.** 2024 Feb 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31747202.

RANKEL, S.A.O et al. **Uso irracional dos antiinflamatórios não esteroidais no município de Tijucas do Sul, Paraná, Brasil.** Visão Acadêmica, Curitiba, v.17, n.4, 2016.

RAY S, Patel SK, Kumar V, Damahe J, Srivastava S. **Differential expression of serum/plasma proteins in various infectious diseases: specific or nonspecific signatures.** *Proteomics Clin Appl.* 2014 Feb;8(1-2):53-72. doi: 10.1002/prca.201300074. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24293340; PMCID: PMC7168033.

REITMAN S, FRANKEL S. **A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases.** *Am J Clin Pathol.* 1957 Jul;28(1):56-63. doi: 10.1093/ajcp/28.1.56. PMID: 13458125.

RELFORD R. et al. **Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals.** *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016 Nov;46(6):941-60. doi: 10.1016/j.cvsm.2016.06.010. Epub 2016 Aug 5. PMID: 27499007.

RIBEIRO H. et al. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features.** *Biomed Pharmacother.* 2022 Jun;150:112958. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112958. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35453005.

ROMAINE, A. P. et al. (2021). **Reações adversas no uso de Anti-inflamatório não esteroidais (AINES) no Brasil: uma revisão sistemática / Adverse reactions to nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs (NSAIDS) in Brazil: a systematic review.** *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 54653–54661. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n6-049>

ROSAN T. et al. **Ketoprofen-induced Photoallergic Reaction.** *Acta Dermatovenereol Croat.* 2022 Nov;30(3):197-198. PMID: 36812283.

ROSCOE MH. **The estimation of creatinine in serum.** *J Clin Pathol.* 1953 Aug;6(3):201-7. doi: 10.1136/jcp.6.3.201. PMID: 13084764; PMCID: PMC1023619.

ROSNER MH. **Urinary biomarkers for the detection of renal injury.** *Adv Clin Chem.* 2009;49:73-97. doi: 10.1016/s0065-2423(09)49004-8. PMID: 19947356.

ROY AV. **Rapid method for determining alkaline phosphatase activity in serum with thymolphthalein monophosphate.** *Clin Chem.* 1970 May;16(5):431-6. PMID: 5443769.

SAAD J, MATHEW D. **Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Toxicity.** [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526006/>

SAES-SILVA E. et al. **Epidemiology of chronic back pain among adults and elderly from Southern Brazil: a cross-sectional study.** *Braz J Phys Ther.* 2021 May-Jun;25(3):344-351. doi: 10.1016/j.bjpt.2020.12.005. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33419714; PMCID: PMC8134841.

SCHLONDORFF D. **Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.** *Kidney Int.* 1993 Sep;44(3):643-53. doi: 10.1038/ki.1993.293. PMID: 8231040.

SCHMELTZER PA. et al. **Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States.** Liver Int. 2016 Apr;36(4):603-9. doi: 10.1111/liv.13032. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26601797; PMCID: PMC5035108.

SCHOTT HC, ESSER MM. **The Sick Adult Horse: Renal Clinical Pathologic Testing and Urinalysis.** Vet Clin North Am Equine Pract. 2020 Apr;36(1):121-134. doi: 10.1016/j.cveq.2019.12.003. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32037140.

SCHUNK. et al. **Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study.** Lancet. 2019 Aug 10;394(10197):488-496. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30769-X. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31202596.

SCOTECE M, CONDE-ARANDA J. **Inflammation in Health and Disease: New Insights and Therapeutic Avenues.** Int J Mol Sci. 2022 Jul 29;23(15):8392. doi: 10.3390/ijms23158392. PMID: 35955527; PMCID: PMC9369237.

SEARCY RL. et al. **A new photometric method for serum urea nitrogen determination.** Am J Med Technol. 1967 Jan-Feb;33(1):15-20. PMID: 6037908.

SEIBERT FS et al. **Dickkopf-3 in the prediction of contrast media induced acute kidney injury.** J Nephrol. 2021 Jun;34(3):821-828. doi: 10.1007/s40620-020-00910-1. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33275197; PMCID: PMC8192364.

SHAO QH. et al. **Stevens-Johnson Syndrome Following Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: A Real-World Analysis of Post-marketing Surveillance Data.** Front Pediatr. 2022 May 6;10:896867. doi: 10.3389/fped.2022.896867. PMID: 35601418; PMCID: PMC9120815.

SHARMA V, Bhatia P, Alam O, Javed Naim M, Nawaz F, Ahmad Sheikh A, Jha M. **Recent advancement in the discovery and development of COX-2 inhibitors: Insight into biological activities and SAR studies (2008-2019).** Bioorg Chem. 2019 Aug;89:103007. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103007. Epub 2019 May 21. PMID: 31132600.

SILVA MG, Lourenço EE. **Uso indiscriminado de antiinflamatórios em goiânia-go e bela vista-go.** Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.7, n.4, Pub.9, Outubro 2014. IISSN 1983—6708.

SILVA LS et al. **Incidência da automedicação no uso indiscriminado de anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais entre universitários de Imperatriz-MA.** Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 2, n. 2, p. 862-887, mar./apr. 2019. ISSN 2595-6825.

SINATRA ST. et al. **The universal anti-inflammatory remedy.** Biomed J. 2023 Feb;46(1):11-16. doi: 10.1016/j.bj.2022.12.002. Epub 2022 Dec 15. PMID: 36528336; PMCID: PMC10105021.

SLIWINSKA-MOSSÓN M. et al. **N-acetyl-beta-D-Glucosaminidase in Tissues of Rats Chronically Exposed to Cadmium and Treated with Ozone.** Ann Clin Lab Sci. 2019 Mar;49(2):193-203. PMID: 31028064.

SNEADER W. **The discovery of aspirin: a reappraisal.** BMJ. 2000 Dec 23;30;321(7276):1591-4. doi: 10.1136/bmj.321.7276.1591. PMID: 11124191; PMCID: PMC1119266

SOSTRES C. et al. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage.** Arthritis Res Ther. 2013;15 Suppl 3(Suppl 3):S3. doi: 10.1186/ar4175. Epub 2013 Jul 24. PMID: 24267289; PMCID: PMC3890944.

SRIUTTHA P. et al. **Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.** Int J Hepatol. 2018 Jan 15;2018:5253623. doi: 10.1155/2018/5253623. PMID: 29568654; PMCID: PMC5820561.

STICHTENOTH DO, FRÖLICH JC. **COX-2 and the kidneys.** Curr Pharm Des. 2000 Nov;6(17):1737-53. doi: 10.2174/1381612003398717. PMID: 11102561.

SUGIMOTO MA. et al. Resolution of Inflammation: What Controls Its Onset? Front Immunol. 2016 Apr 26;7:160. doi: 10.3389/fimmu.2016.00160. PMID: 27199985; PMCID: PMC4845539.

SUNDBERG AG. et al. **Urinary pi-class glutathione transferase as an indicator of tubular damage in the human kidney.** Nephron. 1994;67(3):308-16. doi: 10.1159/000187985. PMID: 7936021.

TAIN YL, Hsu CN. **Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA).** Toxins (Basel). 2017 Mar 6;9(3):92. doi: 10.3390/toxins9030092. PMID: 28272322; PMCID: PMC5371847.

TANASE DM et al. **The Predictive Role of the Biomarker Kidney Molecule-1 (KIM-1) in Acute Kidney Injury (AKI) Cisplatin-Induced Nephrotoxicity.** Int J Mol Sci. 2019 Oct 22;20(20):5238. doi: 10.3390/ijms20205238. PMID: 31652595; PMCID: PMC6834366.

TANG G. et al. **The Efficacy of Cyclooxygenase-2 Inhibitors for the Male Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Am J Mens Health. 2023 May-Jun;17(3):15579883231176667. doi: 10.1177/15579883231176667. PMID: 37249083; PMCID: PMC10236251.

TARP S. et al. **Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on the C-reactive protein level in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Arthritis Rheum. 2012 Nov;64(11):3511-21. doi: 10.1002/art.34644. PMID: 22833186.

TAUBERT KA. **Cardiology patient pages. Can patients with cardiovascular disease take nonsteroidal antiinflammatory drugs?** Circulation. 2008 Apr 29;117(17):e322-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749135. PMID: 18443243.

TEO SH, Endre ZH. **Biomarkers in acute kidney injury (AKI).** Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2017 Sep;31(3):331-344. doi: 10.1016/j.bpa.2017.10.003. PMID: 29248140.

THOMPSON WL, TAKEBE T. **Human liver model systems in a dish**. Dev Growth Differ. 2021 Jan;63(1):47-58. doi: 10.1111/dgd.12708. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33423319; PMCID: PMC7940568.

TÖRNBLOM S. et al. **Urine NGAL as a biomarker for septic AKI: a critical appraisal of clinical utility-data from the observational FINNAKI study**. Ann Intensive Care. 2020 Apr 28;10(1):51. doi: 10.1186/s13613-020-00667-7. PMID: 32347418; PMCID: PMC7188747.

TRINDADE, K. et al. **Os riscos associados ao uso de anti-inflamatórios, e automedicação por idosos**. Revista JRG de Estudos Acadêmicos , Brasil, São Paulo, v. 7, n. 14, p. e141160, 2024. DOI: 10.55892/jrg.v7i14.1160. Disponível em: <https://revistajrg.com/index.php/jrg/article/view/1160>. Acesso em: 5 abr. 2025.

VAN TMM. et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. J Pathol. 2007 Jun;212(2):209-17. doi: 10.1002/path.2175. PMID: 17471468.

VANE JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol. 1971 Jun 23;231(25):232-5. doi: 10.1038/newbio231232a0. PMID: 5284360.

VANE JR, BOTTING RM. **New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs**. Inflamm Res. 1995 Jan;44(1):1-10. doi: 10.1007/BF01630479. PMID: 7664022.

VANE JR, Botting RM. **Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs**. Am J Med. 1998 Mar 30;104(3A):2S-8S; discussion 21S-22S. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00203-9. PMID: 9572314.

VANHOLDER R, Annemans L et al. **Reducing the costs of chronic kidney disease while delivering quality health care: a call to action**. Nat Rev Nephrol. 2017 Jul;13(7):393-409. doi: 10.1038/nrneph.2017.63. Epub 2017 May 30. PMID: 28555652.

WALLACE MA. **Anatomy and physiology of the kidney**. AORN J. 1998 Nov;68(5):800, 803-16, 819-20; quiz 821-4. doi: 10.1016/s0001-2092(06)62377-6. PMID: 9829131.

WANG Y. et al. **SDMA attenuates renal tubulointerstitial fibrosis through inhibition of STAT4**. J Transl Med. 2023 May 16;21(1):326. doi: 10.1186/s12967-023-04181-9. PMID: 37194066; PMCID: PMC10186707.

WESTGARD JO. et al. **A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry**. Clin Chem. 1981 Mar;27(3):493-501. PMID: 7471403.

WESTHUYZEN J. et al. **Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit**. Nephrol Dial Transplant. 2003 Mar;18(3):543-51. doi: 10.1093/ndt/18.3.543. PMID: 12584277.

WHELTON A, HAMILTON CW. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function**. J Clin Pharmacol. 1991 Jul;31(7):588-98. doi: 10.1002/j.1552-4604.1991.tb03743.x. PMID: 1894754.

WHELTON A. **Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications.** Am J Med. 1999 May 31;106(5B):13S-24S. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00113-8. PMID: 10390124.

WOLFE MM, Lichtenstein DR, Singh G. **Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs.** N Engl J Med. 1999 Jun 17;340(24):1888-99. doi: 10.1056/NEJM199906173402407. Erratum in: N Engl J Med 1999 Aug 12;341(7):548. PMID: 10369853.

YAN Y. et al. **Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on serum proinflammatory cytokines in the treatment of ankylosing spondylitis.** Biochem Cell Biol. 2018 Aug;96(4):450-456. doi: 10.1139/bcb-2017-0267. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29324184.

YASUDA K, Nakanishi K, Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. Int J Mol Sci. 2019 Feb 2;20(3):649. doi: 10.3390/ijms20030649. PMID: 30717382; PMCID: PMC6387150.

YEH TH. et al. **From Acute to Chronic: Unraveling the Pathophysiological Mechanisms of the Progression from Acute Kidney Injury to Acute Kidney Disease to Chronic Kidney Disease.** Int J Mol Sci. 2024 Feb 1;25(3):1755. doi: 10.3390/ijms25031755. PMID: 38339031; PMCID: PMC10855633.

ZAFFANELLO, M. et al. (2009). **Early diagnosis of acute kidney injury with urinary biomarkers in the newborn.** *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 22(sup3), 62–66. <https://doi.org/10.1080/14767050903180940>

ZEWINGER S, et al. **Dickkopf-3 (DKK3) in Urine Identifies Patients with Short-Term Risk of eGFR Loss.** J Am Soc Nephrol. 2018 Nov;29(11):2722-2733. doi: 10.1681/ASN.2018040405. Epub 2018 Oct 2. PMID: 30279273; PMCID: PMC6218861.

ZHANG B, Song Y, Ma Q, Yang J, Bai L. **Expression and Significance of KIM-1, NGAL, and HO-1 in Patients with Acute Kidney Injury After Cardiac Valve Replacement.** J Inflamm Res. 2023 Jun 30;16:2755-2761. doi: 10.2147/JIR.S410338. PMID: 37408605; PMCID: PMC10319345.

ANEXO I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Avaliação da função renal através de biomarcadores convencionais e não-convencionais pré e pós uso de AINE

Responsável pela pesquisa: Dr. Thiago de Melo Costa Pereira.

Universidade de Vila Velha

Este documento que você está lendo é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ele contém explicações sobre o estudo que você está sendo

convidado a participar. Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma via do mesmo. Antes de assinar faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo). Sua participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.

Este estudo tem como objetivo acompanhar a evolução da função renal ao longo do tratamento utilizando biomarcadores convencionais e não convencionais, permitindo um conhecimento mais pormenorizado sobre o impacto dos anti-inflamatórios na fisiologia renal. Caso decida aceitar o convite, você será submetido(a) ao(s) seguinte(s) procedimentos: um questionário com aproximadamente 14 perguntas, além de coleta de sangue.

Os riscos envolvidos com sua participação são: desconforto pelo tempo gasto no preenchimento do questionário, cansaço e/ou constrangimento. Se isto ocorrer, você poderá interromper o preenchimento e retorná-lo, posteriormente, se assim o desejar. Uma pequena amostra de sangue será coletada por um profissional de saúde devidamente treinado e capacitado. Isto poderá trazer algum desconforto por causa da picada da agulha, sendo muito pequeno o risco de ocorrência de trauma. Caso haja hematoma, aplicar compressa fria durante as primeiras 24 horas e compressa morna do segundo dia em diante, até não sentir mais o desconforto. Os materiais utilizados serão descartáveis não ocorrendo risco de contaminação. As amostras de urina serão coletadas pelo próprio paciente nos mesmos momentos da coleta do sangue. As amostras serão armazenadas no Laboratório Ribeiro Botelho onde parte da pesquisa será realizada e no laboratório de Fisiologia e Farmacologia Translacional da UVV.

Você terá os seguintes benefícios ao participar da pesquisa: possibilidade de compreender se você apresenta efeitos adversos (renais) gerados pelos anti-inflamatórios mesmos sob uso por pouco tempo e em doses baixas. Além disso, sua participação poderá contribuir para a o desenvolvimento de novos exames laboratoriais para o acompanhamento da função renal.

Todas as informações obtidas serão sigilosas. O material com as suas informações ficará guardado em local seguro sob a responsabilidade do Dr. Thiago de Melo Costa Pereira, com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade e que será destruído após a pesquisa. A divulgação dos resultados será feita de forma a não identificar os voluntários. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas, entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo. Se você tiver algum gasto que seja devido à sua participação na pesquisa, você será ressarcido, caso solicite. Em qualquer momento,

se você sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, você terá direito a indenização.

Você ficará com uma via deste Termo e toda a dúvida que você tiver a respeito desta pesquisa, poderá perguntar diretamente para Efranci Seliprandy Ribeiro Botelho, através do telefone (22) 98821-2613, ou email efranciribeiro01@gmail.com.

Dúvidas sobre a pesquisa envolvendo princípios éticos poderão ser questionadas ao **Comitê de Ética em Pesquisa da UVV** localizado no 3º andar do prédio INOTEC, na Rua Comissário José Dantas de Melo, nº 21, Boa Vista, Vila Velha-ES, CEP: 29.102-770, Tel.: (27) 3421-2063, E-mail: cep@uvv.br.

Horário de funcionamento: segunda-feira a quinta-feira, de 8h00 às 11h00. Reclamações e/ou insatisfações relacionadas à participação do paciente na pesquisa poderão ser comunicadas por escrito à Secretaria do CEP/UVV, desde que os reclamantes se identifiquem, sendo que o seu nome será mantido em anonimato.

Consentimento Livre e Esclarecido

Declaro que fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador sobre a pesquisa **“Avaliação da função renal através de biomarcadores convencionais e não-convencionais em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica e uso de AINES”**, dos procedimentos nela envolvidos, assim como dos possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso me traga prejuízo ou penalidade.

Participante (Paciente ou Responsável): (assinatura, nome e CPF)

Pesquisador responsável: (assinatura, nome e CPF)

Pesquisador Participante (assinatura, nome e CPF)

ANEXO II

Questionário de pesquisa de doutorado

Título da pesquisa: Avaliação da função renal através de biomarcadores convencionais e não-convencionais em pacientes submetidos a cirurgia ortopédica e uso de AINES”.

Doutoranda: Efranci Seliprandy Ribeiro Botelho

Orientador: Dr. Thiago de Melo Costa Pereira

1 - Nome completo
2 - Data de nascimento
3 – Idade
4 – Gênero
5 - Data da coleta
6 – Identidade
7 – Endereço
8 - Estado civil
9 – Profissão
10 –Telefone
11 - Hipertenso?
12 - Nefropata?
13 - Tabagismo?
14 - Etilismo?
15 – Etinia
16 - Menopausa?
17 – Escolaridade
18 - AINE de escolha?
19 - Cirurgia?
20 - Qual o tipo de cirurgia?

O questionário está disponível no Google forms, no seguinte link:

[https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdL8MNwEzM4gjUEiwHZW6fZh1Fk9L4px8mF6TOD-qWWFqx3Q/viewform?usp=sf link](https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdL8MNwEzM4gjUEiwHZW6fZh1Fk9L4px8mF6TOD-qWWFqx3Q/viewform?usp=sf_link)

ANEXO III

CRONOGRAMA

Atividades	2020/2	2021/1	2021/2	2022/1	2022/2	2023/1	2023/2	2024/1	2024/2
Submissão do trabalho ao Comitê de Ética								X	
Aplicação de um Termo Livre e Esclarecido								X	X
Aplicação de questionário								X	X
Cumprimento de créditos	X	X	X	X	X	X			
Coleta de material biológico								X	X
Realização dos testes								X	X
Acompanhamento da pressão arterial								X	X
Defesa do projeto			X						
Qualificação									X
Defesa da tese									X

ANEXO IV
(PRIMEIRO ARTIGO PUBLICADO)

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS NEFROTÓXICOS DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS: O VALOR DOS BIOMARCADORES RENAI NA PRÁTICA CLÍNICA

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS NEFROTÓXICOS DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS: O VALOR DOS BIOMARCADORES RENAI NA PRÁTICA CLÍNICA

Efranci Ribeiro

Doutoranda em Ciências Farmacêuticas, Universidade Vila Velha, Espírito Santo
efranciribeiro01@gmail.com

Glaucimeire Rocha Carvalho

Doutoranda em Ciências Farmacêuticas, Universidade Vila Velha, Espírito Santo
glauci_meire21@hotmail.com

Carmem Luiza Sartório

Professora do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Vila Velha, Espírito Santo carmemsartorio@gmail.com

Thiago de Melo Costa Pereira

Professor orientador do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Vila Velha, Espírito Santo, pereiratmc@gmail.com

RESUMO

Embora os anti-inflamatórios (AINES) sejam amplamente utilizados para aliviar a dor e a inflamação, seu uso prolongado pode comprometer a função renal. A proposta desse estudo é inicialmente realizar uma análise detalhada dos efeitos nefrotóxicos dos AINES e destacar a importância dos biomarcadores renais na avaliação desses efeitos. Inicialmente, serão abordados os mecanismos de ação dos AINES e como eles podem afetar a função renal. Diante da inibição da síntese de prostaglandinas de forma dose-dependente, pode haver um prejuízo da vasodilatação das arteríolas renais, culminando