



UNIVERSIDADE TIRADENTES

Curso de Farmácia

NATÁLIA CARVALHO ANDRADE

VITÓRIA DE JESUS REIS FREITAS

**O IMPACTO CLÍNICO NA FUNÇÃO RENAL E PANCREÁTICA PELO USO DE
AINES: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Aracaju-SE, Brasil

2021/2

NATÁLIA CARVALHO ANDRADE
VITÓRIA DE JESUS REIS FREITAS

**O IMPACTO CLÍNICO NA FUNÇÃO RENAL E PANCREÁTICA PELO USO DE
AINES : UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia, como pré-requisito para a obtenção
do grau de Bacharel em Farmácia.

**Orientadora: Prof^a Dr^a Juliana Maria Dantas
Mendonça Borges**

Aracaju-SE, Brasil

2021/2

NATÁLIA CARVALHO ANDRADE
VITÓRIA DE JESUS REIS FREITAS

**O IMPACTO CLÍNICO NA FUNÇÃO RENAL E PANCREÁTICA PELO USO DE
AINES : UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia, como
pré-requisito para a obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

**Orientadora: Prof^a Dr^a Juliana Maria
Dantas Mendonça Borges**

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora Prof^a Dr^a Juliana Maria Dantas Mendonça Borges

O IMPACTO CLÍNICO NA FUNÇÃO RENAL E PANCREÁTICA PELO USO DE AINES : UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

RESUMO

Objetivo: Identificar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, os fatores de riscos, ações de prevenção e tratamento quanto aos impactos clínicos nas funções renais e pancreáticas causadas pelo uso de AINES.

Métodos: Foi realizado um levantamento bibliográfico por meio de revisão integrativa da literatura que consiste em reunir de forma sistemática bibliografias anteriormente publicadas. Para a pesquisa utilizou-se as base de dados PUBMED, SCIELO e SCIENCE DIRECT e como critérios de inclusão artigos científicos publicados em língua inglesa, portuguesa e espanhola, além de artigos publicados entre os anos de 2016-2021, e que constassem alguns termos específicos no título, resumo, introdução e discussão.

Resultados: Foram selecionados 103 artigos, que após seleção, chegou-se em 27 artigos e a partir da análise completa do conteúdo, concluiu-se a revisão com três artigos na íntegra. Através dos dados gerados na matriz de catalogação, têm-se que os três artigos (10%) correspondem a base de dados Pubmed.

Conclusão: Tendo em vista os fatos apresentados, observou-se que o uso de AINES contribui para a lesão renal aguda. Porém, existem condições de risco associadas a lesão renal, tais como: idade, gênero, polifarmácia, tempo de uso, dose, patologias preexistentes. Correlacionado a isso têm-se o uso irracional dos AINES, aliado a falta de estudos clínicos no Brasil corroboram para que os AINES sejam uma ameaça invisível. Em relação aos danos a nível pancreático, faltam evidências baseadas em estudos clínicos que forneçam subsídios para estabelecer uma relação mais firme entre o uso excessivo dos AINES e a pancreatite induzida por medicamentos.

Palavras-chave: Pancreatite aguda, Lesão renal aguda, AINES.

THE CLINICAL IMPACT ON KIDNEY AND PANCREATIC FUNCTION FROM NSAID USE: AN INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Objective: To identify, through an integrative literature review, the risk factors, prevention and treatment actions regarding the clinical impacts on renal and pancreatic functions caused by the use of NSAIDs.

Methods: A bibliographic survey was carried out through an integrative literature review that consists of systematically gathering previously published bibliographies. For the research, the PUBMED, SCIELO and SCIENCE DIRECT databases were used and as inclusion criteria scientific articles published in English, Portuguese and Spanish, in addition to articles published between the years 2016 and 2021, and that there were some specific terms in the title, abstract, introduction and discussion.

Results: Were selected 103 articles, which after applying the criteria, resulted in 27 articles and from the complete analysis of the content, the review was concluded with 3 articles in full. Through the data generated in the cataloging matrix, the 3 articles (10%) correspond to the Pubmed database.

Conclusion: In view of the facts presented, it was observed that the use of NSAIDs contributes to acute kidney injury. However, there are risk conditions associated with kidney injury, such as: age, gender, polypharmacy, time of use, dose, preexisting pathologies. Correlated to this is the irrational use of NSAIDs, coupled with the lack of clinical studies in Brazil corroborate that NSAIDs are an invisible threat. Regarding pancreatic damage, there is a lack of evidence based on clinical studies that provide subsidies to establish a firmer relationship between the excessive use of NSAIDs and drug-induced pancreatitis.

Keywords: Acute pancreatitis, Acute kidney injury, NSAIDs.

INTRODUÇÃO

O grupo dos medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), representa uma das classes farmacológicas mais utilizadas no mundo. Em razão do potencial de redução da dor e inflamação, os AINES fazem parte da Lista Modelo de Produtos Essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS)^{1,2}.

Os AINES possuem diversas indicações, dentre elas: alívio da dor decorrente de condições inflamatórias, artrite reumatoide, condições pós-operatórias, dor crônica, além do uso para fins antipiréticos^{4,8}. Culturalmente, por serem de venda livre, existe o entendimento que há segurança no uso destes medicamentos devido à facilidade ao acesso, bem como a ocorrência de prescrições sem a devida indicação terapêutica. Estes fatores levam ao uso generalizado e irracional de AINES sem, inclusive, sinais de inflamação pelo usuário¹¹.

O uso indevido dessas drogas e muitas vezes, o uso excessivo, contribuem para o risco de overdose, toxicidade e efeitos adversos. Nos Estados Unidos, até 44% dos usuários de AINES, podem tomar doses mais altas que as recomendadas, além de estarem sujeitos a risco de interações medicamentosas e duplicidade terapêutica^{5, 6, 7}. Um a cada quinze adultos dos EUA recebem AINES ativamente prescritos e estes são responsáveis por 21% dos efeitos adversos, já no Reino Unido, esta taxa corresponde a 25%⁹. De acordo com a RDC nº 98/2016, no Brasil, os AINES estão inseridos na Lista de Medicamentos Isentos de Prescrição (LMIP), além disso, pesquisas nacionais afirmam que o Brasil corresponde ao 9º colocado no ranking mundial de comercialização dos AINES, sendo a taxa de medicamentos mais consumidos por maiores de 18 anos de 49,0%, dentre os quais, 24,6% correspondem a automedicação^{3, 12, 13}.

Por seu efeito dose-dependente, o uso dos anti-inflamatórios não esteroidais exige cautela devido os riscos de toxicidade e lesão aos órgãos, entretanto, é importante levar em consideração fatores como o tempo de uso, dose utilizada, forma de liberação, frequência, além de fatores relacionados ao paciente, como idade, doenças pré-existentes e o uso concomitante de outros medicamentos. Sendo assim, o uso desta classe deve ficar restrito a ciclos curtos e com as menores doses possíveis, monitorando a faixa terapêutica clínica recomendada^{1, 7, 10}.

O mecanismo dos AINES consiste na inibição da enzima Cicloxigenases (COX)

que atua impedindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, dessa forma impede que a cascata do ácido araquidônico ocorra e conseqüentemente o processo inflamatório^{16, 20}. O uso frequente de AINES podem levar a eventos adversos graves, em se tratando dos sistemas renal e gastrointestinal. Dentre os órgãos mais acometidos, têm-se os rins, que estão diretamente relacionados à excreção das drogas, bem como o pâncreas, pela sua participação ativa na digestão^{17, 18}.

Nos rins, fisiologicamente, ocorre a vasodilatação induzida pelas citocinas pró inflamatórias e com o uso dos AINES, não há vasodilatação, dessa forma, tem-se o aumento da pressão dentro dos capilares e conseqüentemente sucessivas lesões^{14,21,22}. Há especulações, não muito claras, sobre a relação fisiopatológica do uso de AINES a nível pancreático, dentre as quais têm-se: a diminuição de enzimas antioxidantes deixando as células pancreáticas susceptíveis a oxidação fisiológica, outro mecanismo citado é a desestabilização induzida pelos AINES na membrana das células pancreáticas, bem como, a conversão patológica de Tripsinogênio em tripsina resultando em morte celular^{19, 23-25}.

Mediante o exposto, o objetivo do trabalho é identificar os fatores de risco, as ações de prevenção e tratamento relacionados aos impactos clínicos nas funções renais e pancreáticas causadas pelo uso excessivo de AINES.

METODOLOGIA

Neste estudo foi realizado um levantamento bibliográfico através de revisão integrativa da literatura. Esta metodologia consiste em reunir, bem como epilogar, de forma sistemática bibliografias anteriormente publicadas sobre uma determinada temática, propiciando uma compreensão mais ampla sobre o assunto.

A revisão integrativa é composta por etapas, as quais compreendem²⁶:

1. Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa;
2. Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão;
3. Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados;
4. Categorização dos estudos selecionados;
5. Análise e interpretação dos resultados;
6. Apresentação da revisão/síntese do conhecimento;

Para a etapa de identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, foram utilizadas as seguintes bases de dados: Science Direct, Pubmed e SciELO, sendo a pesquisa realizada de modo independente por dois pesquisadores a fim de garantir o rigor científico.

Os critérios de inclusão e exclusão aplicados na pesquisa foram, materiais bibliográficos disponíveis na íntegra publicados entre 2016 e 2021, nos idiomas: Inglês, Português e Espanhol, sem restrição de faixa etária. Para a seleção dos descritores, foram consideradas as palavras-chave como “Pâncreas”, “Rins” e “AINES”, realizando as combinações variadas pertinentes à temática, nos idiomas inglês e português, conforme descrito na Tabela 1.

Na seleção e categorização dos estudos, para a primeira análise e interpretação dos resultados, foi realizada a leitura dos tópicos: título, resumo, introdução e discussão verificando a presença das palavras-chave, nestes respectivos tópicos, sendo excluídos somente aqueles que não corroboram com os objetivos deste estudo. A partir disso foi elaborada uma matriz de catalogação contendo os títulos, palavras-chave e base de dados referente a cada artigo.

Já na segunda análise, foi feita apreciação qualitativa das informações mediante a leitura na íntegra dos artigos avaliados anteriormente, classificando-os como: aprovado ou excluído. Nesta etapa, foram excluídas revisões sistemáticas, artigos em duplicidade, cartas ao editor, resumos, meta-análises e estudos de caso, sendo elaborada uma nova matriz de síntese somente com os aprovados. Os resultados e a discussão são apresentados de forma descritiva, por meio da exposição dos dados relativos às publicações e da análise de conteúdo desses materiais ²⁶. O Fluxograma a seguir (FIGURA 1) representa como foram distribuídas as etapas de seleção e triagem dos artigos, nas bases de dados.

Figura 1 – Fluxograma das etapas de busca e seleção dos artigos

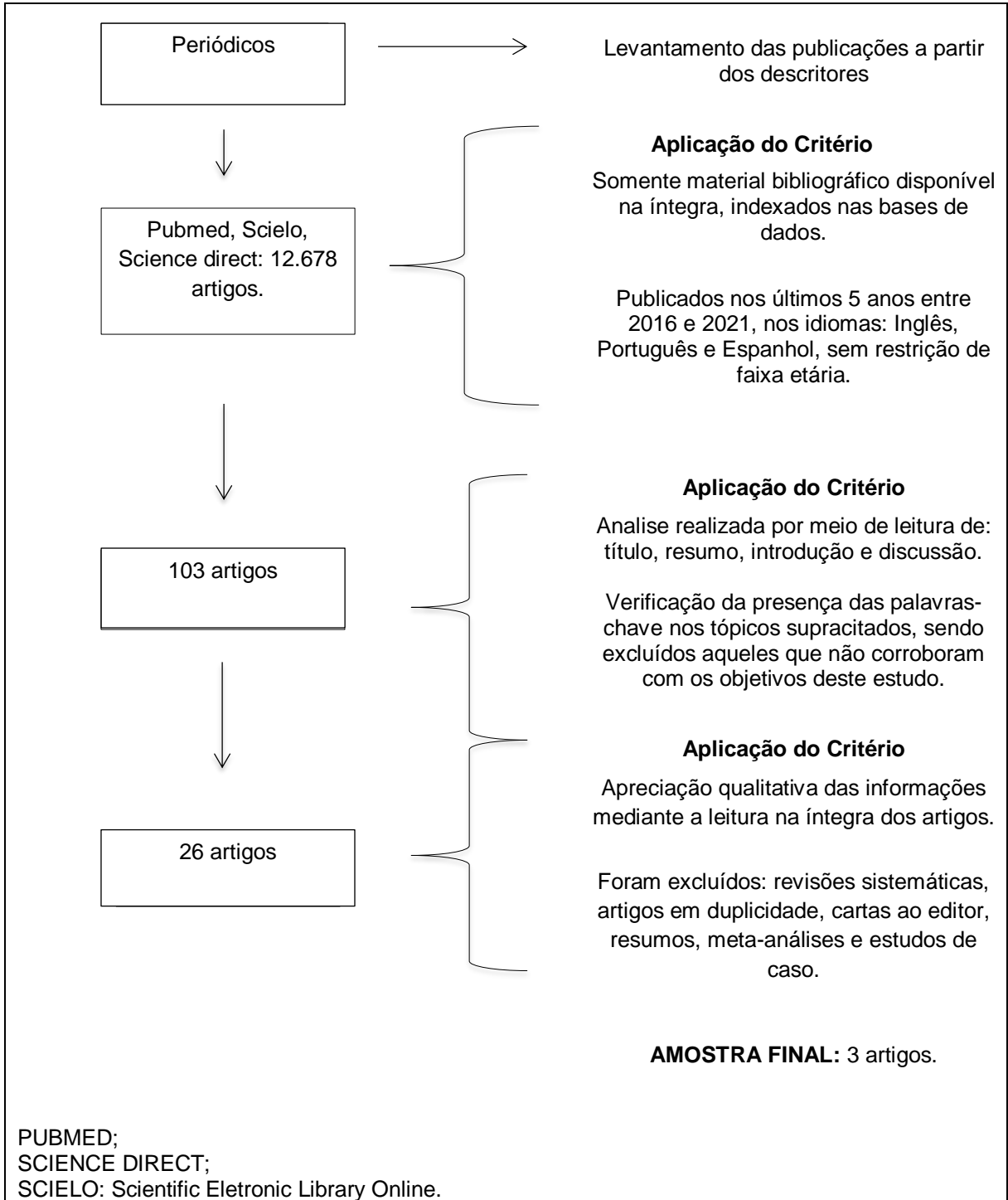
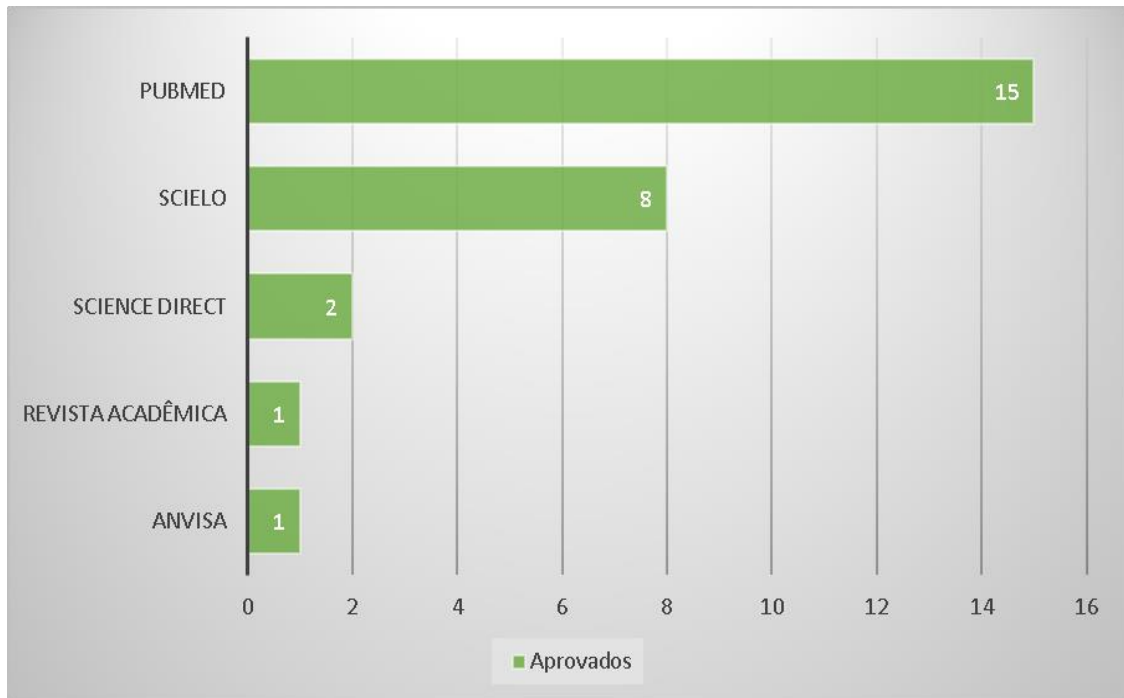


Tabela 1- Variações das palavras-chave usadas no levantamento bibliográfico.

NSAIDs, nephrotoxicity , kidney function.	NSAIDs and nephrotoxicity or kidney function.
Non-steroidal anti-inflammatory, chronic use.	Non-steroidal anti-inflammatory and chronic use.
Pharmaceutical intervention, kidney injury, drug.	Pharmaceutical intervention and kidney injury and drug.
Kidney function, excretion, drugs.	Kidney function and excretion and drugs.
non-steroidal anti-inflammatory, kidney function.	non-steroidal anti-inflammatory and kidney function.
Nsaids, patients, pharmacists.	Nsaids and patients and pharmacists.
Nsaids, used, pharmacist.	Nsaids and used and pharmacist.
Chronic use, NSAIDS, safety.	Chronic use and NSAIDS and safety
Pancreatitis, non steroidal anti inflammatory drugs.	Pancreatitis and non steroidal anti inflammatory drugs.
Clinical intervention, NSAIDS, acute kidney injury.	Clinical intervention and NSAIDS and acute kidney injury.
Pancreatitis induced, anti-inflammatory.	Pancreatitis induced and anti-inflammatory.
kidney function, pathology, clinical interventions.	kidney function and pathology and clinical interventions.
Nephrotoxicity, kidney, NSAIDS.	Nephrotoxicity and kidney and NSAIDS.
Pancreatic biomarkers, acute, pancreatitis.	Pancreatic biomarkers and acute pancreatitis.
Induced acute pancreatitis, non-steroidal anti-inflammatory drugs	Induced acute pancreatitis and non-steroidal anti-inflammatory drugs
Anti-inflamatorio, nefropatia	Anti-inflamatorio and nefropatia

RESULTADOS

A captação de artigos para este estudo foi realizada por meio de levantamento bibliográfico por intermédio das bases de dados descritas, sendo que com a aplicação das combinações dos descritores foram selecionados 103 artigos. Estes artigos foram separados em uma planilha contendo título, palavras-chave e bases de dados. A partir dessa seleção foram triados artigos que correspondem ao critério de conter no título, resumo, introdução e discussão as combinações das palavras-chave. Assim como, estarem alinhados com os objetivos do estudo, dessa forma obtiveram em suma 26 artigos aprovados, os quais foram reorganizados em uma nova matriz. As plataformas referentes a cada um estão ilustradas no Gráfico 1. Ainda nesta etapa, foram considerados uma RDC referente à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e um artigo publicado na revista acadêmica científica Brazilian health journal (BHJ), com qualis B3 segundo a avaliação do Webqualis (Qualis 2014) para área de Farmácia e Medicina I. Estes últimos não estão indexados nas bases de dados citadas. Após a listagem, foi realizada uma nova leitura na íntegra de cada artigo e foram excluídos: estudos de revisão, meta-análise, resumos, editoriais, cartas ao editor, estudos de caso, artigos em duplicidade, totalizando uma amostra final de três artigos. Através dos dados gerados na matriz de catalogação, têm-se que os três artigos (10%) correspondem a base de dados Pubmed. Os principais achados referentes a cada um dos artigos selecionados, conforme descrito no Fluxograma 1, encontram-se no quadro abaixo.

Gráfico 1 – Bases de dados dos artigos usados no trabalho.

Quadro 1- Artigos selecionados.

Autores, anos, país	Sexo predominante na pesquisa	Faixa Etária	Prevenção		Qual princípio ativo ?	Tratamento?		Fatores de risco	Órgão lesado	Resultado	Conclusão
			Sim	Não		Sim	Não				
NASH <i>et al.</i> , 2019. Canadá ⁴	Ambos os sexos com prevalência do F	≥66 anos		X	Não específica		X	Idade avançada, sexo masculino, uso de inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou uso de bloqueador do receptor de angiotensina ou uso de diurético.	Rim	O uso de AINE foi associado a um risco maior em 30 dias de lesão renal aguda (LRA): 380 (0,82%) contra 272 (0,59%).	Em adultos mais velhos, novo uso de AINE em comparação com o não uso foi associado a um maior risco em 30 dias de LRA.
CLAVÉ <i>et al.</i> , 2019 . França ²⁸	Ambos os sexos com prevalência do M.	11 anos e 14 anos		X	Flurbiprofeno e ácido Tiaprofênico	X	Desmame e acompanhamento da função renal e hidratação oral e intravenosa.	Pacientes sem histórico de patologia egressa.	Rim	Entre os pacientes com LRA , 25 casos de ATIN foram identificados (25%), e quatro desses pacientes tinham sido recentemente tratados com AINEs. Apresentaram diminuição na taxa de FG, diminuição	Este estudo de coorte com biópsia de crianças comprova a relação de nefrite intersticial aguda e o uso de AINEs, destacando o potencial de gravidade mesmo se os AINEs forem retirados, podendo culminar em lesão

										do volume da urina, leucocitúria e hematuria além da dor abdominal e vômito e presença de células leucocitárias, com fibrose glomerular em 9% dos glomérulos.	renal aguda e mais tarde, em doença renal crônica.
WANG, X., CHEN, X., 2020. China ²²	Ambos os sexos com prevalência do F.	50-93 anos.		X	Não específica		X	Idade, sexo, peso, histórico médico. Foi verificado os registros médicos detalhados dos pacientes, incluindo complicações coronárias, doenças cardíacas, diabetes, hipertensão.	Rim	Dentre os medicamentos mais comuns que causam lesão de órgãos neste estudo, os antiinflamatórios não esteróides correspondem a 8 dos casos, dentre eles, 6 casos, o que corresponde a 75% dos casos tiveram lesão renal causada por anti-inflamatório não esteroideal.	Embora todos os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão no hospital de 2008 a 2018, o número de pacientes com lesão renal era relativamente grande. Além do uso de medicamentos, a lesão também relaciona os fatores de risco do paciente como patologias egressas, idade, sexo e dentre outros.

DISCUSSÃO

Dentre os artigos selecionados, estes correspondem a pesquisas feitas em 3 países diferentes: Canadá, França e China. O que justifica os achados de ensaios clínicos nestes países é que ambos são desenvolvidos e, portanto, as nações de primeiro mundo investem muito mais na conscientização dos prescritores e na promoção do uso racional de medicamentos, a fim de modificar padrões e hábitos de prescrições inadequadas, como também, estabelecer políticas regulatórias sobre os efeitos adversos de classes como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) através de medidas acerca do uso desses medicamentos, o que comprova a ausência de comercialização de determinados medicamentos da classe como: Cetoprofeno, Nimesulida, Dipirona, sendo então desaprovados por agências internacionais como Food and Drug Administration (FDA) e pela agência europeia de vigilância de medicamentos (Emea), tendo como base ensaios clínicos relacionados aos AINES e seus efeitos prejudiciais nas populações destes países.^{29,30}

Cada um desses estudos, respectivamente, possuem critérios diferentes na captação de seus dados. Por exemplo, no artigo do Canadá, a população de estudo foi de idosos, com prevalência do sexo feminino, acima de 60 anos em uso concomitante de AINES e outros medicamentos. Já o da França corresponde à população pediátrica dentre os 11 anos de idade com prevalência do gênero masculino sem presença de patologias pregressas, porém, com histórico de uso prévio de AINES^{4,28}.

No estudo da China que por sua vez também há uma prevalência feminina, apresenta uma correlação de idade, gênero e peso, além de patologias pregressas comuns como: Diabetes, Hipertensão e doenças cardíacas, avaliando a susceptibilidade em desenvolver lesão renal com o uso de AINES²².

Fato comum nos estudos encontrados foi a falta de especificidade quanto aos princípios ativos, tratando a classe como um todo sem determinar as principais drogas que impactam o sistema renal. Porém, de acordo com Lafrance e Miller³¹, alguns AINEs como: Naproxeno, Piroxicam, Cetorolaco, Etodolaco, Indometacina, Sulindaco, Ibuprofeno e doses altas de Aspirina, estão associados a altos riscos de Lesão Renal Aguda (LRA). Tais achados nos trazem o alerta aos fatores de risco para LRA, como: idade, gênero, polifarmácia, tempo de uso, dose, patologias egressas os quais

predispõe à lesão renal aguda induzida pela classe de medicamentos de Anti-inflamatórios não esteroidais ^{29, 30, 31}.

Atualmente, têm-se uma quantidade maior de idosos na população brasileira e no mundo em função do aumento da expectativa de vida, logo, há um maior consumo de medicamentos pela população idosa decorrente da prevalência de doenças comuns no envelhecimento. O envelhecimento populacional está associado a alterações na epidemiologia das doenças, com o aumento das doenças crônicas e, conseqüentemente, um maior número de medicamentos utilizados e elevação na necessidade de acesso aos serviços de saúde ^{29,58}.

Tal evolução promove o prolongamento no tempo de tratamento farmacológico e, por consequência, o uso de medicamentos prescritos e não prescritos. Estudos brasileiros indicam que nessa faixa etária de pacientes há um consumo médio de dois a quatro medicamentos por idoso. Sendo assim, há uma polifarmácia concomitante tanto dos medicamentos referentes a patologias crônicas quanto aos medicamentos que servem como paliativos para determinadas condições, dentre eles os AINES. Dessa forma, temos uma polifarmácia associada à idade. Porém, um ponto cego que permanece entre os fatores de risco citados anteriormente, é a interação medicamentosa. Em um estudo realizado em uma drogaria privada de Rio Preto-SP, foram analisadas 200 receitas onde 294 medicamentos prescritos foram da classe dos AINES, tendo uma média de quatro medicamentos por receita prescrita. Foram identificadas potenciais interações medicamentosas em 89 (44,5%) receitas, totalizando 104 interações medicamentosas potenciais, sendo mais frequentes nas receitas com três medicamentos e com dois medicamentos. Das 104 potenciais interações medicamentosas, 24% eram de nível maior, 40,4% de nível moderado, 22,1% de nível menor e 13,5% não foram classificadas pelas bases de dados utilizadas ^{10,11}.

Na sequência têm-se o artigo correspondente a população pediátrica e os indícios de nefrite tubulointersticial aguda, onde a função renal decaía à medida que a terapia com AINES persistia. Sendo necessário para reverter o caso a reidratação e administração de esteroides como terapia prioritária. E dessa forma, houve reversão do quadro. Somente um dos pacientes que não foi administrado o corticoide, e manteve o AINES como terapia primária, teve Lesão renal aguda evoluindo para doença crônica renal. A imaturidade fisiológica pediátrica oferece uma vulnerabilidade para os efeitos adversos dessas drogas bem como a toxicidade a nível renal. Necessitando de atenção especial aos sinais e sintomas mais discretos como

depleção do volume urinário, até aos mais perceptíveis como dor abdominal e febre 28, 32.

Quanto ao gênero como fator de risco, na maioria dos artigos, houve uma predominância em número da população feminina nos estudos, como sendo o mais afetado pela lesão renal induzida pela classe de AINES. Isto porque a mulher tende a ter um menor índice de massa corporal (IMC), e como consequência um menor volume de água corporal comparada ao homem. Além disso, o gênero feminino dispõe de menores níveis séricos de albumina, proteína essa que se liga ao medicamento e favorece a metabolização do mesmo pelo fígado. Com uma hipoalbuminemia fisiológica, associada a diminuição de IMC e água, doses comumente prescritas se tornam superdosagens em função desses fatores fisiológicos¹⁵.

Ademais, segundo dados de um estudo sobre automedicação com AINES em Portugal, de 130 indivíduos, têm-se que a maioria foram mulheres, correspondendo a 66,9% na busca de anti-inflamatórios não esteroidais sem prescrição. Os padrões de uso de AINEs foram documentados em várias populações e evidenciou-se que o uso de AINE é mais frequente entre as mulheres. Na Itália, o uso de AINEs é comum e mais prevalente em idosos e mulheres, assim como na Espanha também foi evidenciado um maior consumo de AINES por parte do gênero feminino equivalente a 38,8% enquanto os homens 22,3%, o que comprova que as pacientes se comprometem mais com questões de saúde e por isso são quem mais procuram serviços de saúde e portanto são mais propensas a receberem prescrições medicamentosas e também se automedicarem, fato este que as deixam mais expostas aos prejuízos oriundos do uso de fármacos^{8, 15, 33, 34, 40}.

Um aspecto comum presente em dois dos três artigos da amostra final, é a prevalência de certas doenças crônicas como diabetes, hipertensão ou doenças cardíacas que normalmente acometem a população com idade avançada. Estas patologias afetam de modo direto o equilíbrio hemodinâmico e o volume de sangue intravenoso, dessa forma, há uma necessidade compensatória por parte dos rins gerando uma hiperfiltração renal e conseqüentemente aumentando a pressão intraglomerular levando a pequenas lesões nos capilares e ativação de citocinas pró-inflamatórias na unidade funcional do rim^{35, 36, 37}.

A partir desta sobrecarga há de forma iminente um declínio na taxa de filtração glomerular (TFG) e conseqüentemente aumento da pressão arterial, bem como, um

aumento na secreção tubular de substâncias. Com isso o mecanismo de ação dos AINES, classificados em seletivos ou não-seletivos, consiste na inibição das enzimas ciclooxigenases (COX1 e COX2) impedindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, responsáveis pela inflamação. Esses metabólitos desempenham um papel na manutenção da homeostase renal: a COX 1 atua no controle da TFG e a COX 2 age na excreção de sódio e água. Segundo Radi ZA, Khan KN¹⁶ os AINES não-seletivos viabilizam as lesões a nível renal, do que se comparado aos seletivos da classe. A partir da inibição da COX, há ausência de vasodilatação que reduz a TFG afetando o equilíbrio hidroeletrólítico influenciando diretamente na volemia sanguínea e deixando a parede da arteríola vulnerável a pressão intracapilar, conseqüentemente, propiciando sucessivas lesões nos capilares que compõem o néfron, facilitando um quadro de lesão renal aguda ^{1, 6,2,15,16, 22, 38}.

Atualmente, as ferramentas de diagnóstico padrão para a detecção de Lesão Renal Aguda são microalbumina na urina, o monitoramento do débito urinário e da concentração de creatinina sérica (sCr) caracterizada por um aumento sérico de $\geq 0,3$ mg dL⁻¹ em 48h ou um aumento de $\geq 1,5$ - vezes a partir de uma diminuição do débito urinário para menos de 0,5 mL kg no período de 1 h-6 h. Porém, a cada ano estima-se que cerca de 1,7 milhão de pessoas morram globalmente, cuja taxa de mortalidade geral em 30 dias após a LRA é de até 24%. Logo, a LRA parece não receber a atenção adequada, não sendo detectada de forma precoce e por conta disso, a identificação de biomarcadores séricos e urinários têm sido amplamente investigados na LRA contribuindo para melhor gestão e manejo clínico do paciente. Os biomarcadores com diagnóstico mais eficiente, altamente sensíveis e específicos com alto valor prognóstico são: Neutrófilos associados a gelatinase lipocaina (NGAL) que é produzida a partir de células tubulares em resposta a lesões, a interleucina (IL-18) produzida de forma mais ampla em células epiteliais lesadas, a molécula de lesão renal-1 (KIM-1) que são liberadas após lesão e, por fim, a proteína de ligação do ácido graxo do tipo hepático (L-FABP) que no rim é secretado no lúmen tubular em reações de inflamação ou lesão renal ^{27, 43- 48}.

No que se refere ao Pâncreas, o que normalmente é associado a este são suas funções quanto a excreção endócrina de hormônios como: Insulina e Glucagon, e exócrina de enzimas digestivas atuantes no suco pancreático que participa ativamente da digestão. Por um momento, se compararmos o rim com o pâncreas, o primeiro

possui muito mais destaque científico e por consequência constitui um acervo maior de evidências clínicas comprovadas tal qual em dados epidemiológicos sobre LRA do que o pâncreas no que diz respeito à pancreatite, principalmente quando a etiologia é medicamentosa. E isto se dá justamente pela ausência de evidências bibliográficas em torno de patologias que fogem ao que é convencionalmente associado ao pâncreas, o que por sua vez, justifica este órgão ocupar o posto de “ponto cego” fora das abordagens tradicionais. Portanto, há lacunas quanto a estudos clínicos que evidenciam a relação do uso excessivo de AINES com a Pancreatite aguda, porém, estudos não clínicos trouxeram fortes indícios de pancreatite aguda induzida por medicamentos inclusive por AINES, assim como, estudos de casos citando medicamentos específicos da classe ³⁹.

A pancreatite é uma doença subdividida em aguda ou crônica com processo inflamatório local com duas etiologias mais prevalentes: cálculos biliares, bem como o uso de etanol que representam 80% dos casos mais comuns. Embora esses fatores sejam responsáveis pela maioria dos casos, há uma infinidade de outras etiologias, como o mecanismo induzido por drogas (Sulindac, Acetaminofeno, Celecoxib, Diclofenaco, Meloxicam e Ibuprofeno) que contribuem para a pancreatite aguda ⁵⁰.

Em um estudo de caso, um homem caucasiano de 59 anos com história médica pregressa de diabetes mellitus tipo II apresentou-se ao pronto-socorro com queixa de dor abdominal. Relatou dor localizada aguda e constante, avaliou-a como 9/10 e foi associada a náuseas e três episódios de vômitos, negou qualquer episódio similar no passado. A dor piorou progressivamente e na admissão hospitalar, sinais laboratoriais eram notáveis para leucocitose e enzimas pancreáticas elevadas. Após realizada tomografia computadorizada (TC) do abdome, demonstrou um filamento peripancreático difuso sugestivo de pancreatite aguda. Neste caso, o paciente estava tomando meloxicam, com dosagem recentemente aumentada. Este aumento suspeito da dosagem deste medicamento em combinação com a falta de outras etiologias incitadoras conhecidas ajudaram a determinar um quadro de Pancreatite aguda induzida por drogas ^{40, 41, 50}.

Há teorias sobre a relação fisiopatológica do uso de AINES, dentre as quais têm-se três teorias plausíveis, sendo a primeira que os AINEs podem causar uma falta de resposta adequada dirigida contra o estresse oxidativo ⁴¹. A segunda, como uma possível desestabilização na membrana da célula pancreática através de espécies

reativas do oxigênio que causam lesão celular por meio de peroxidação lipídica das membranas. Por fim, a teoria clássica mais atribuída a pancreatite aguda é baseada na ativação do tripsinogênio em tripsina com vacúolos que podem ativar a cascata de enzimas digestivas levando a autodigestão pancreática. Este último desencadeia a inflamação exsudativa do tecido, subsequente ativação e infiltração de neutrófilos e aumento da ativação de enzimas digestivas intracelulares, com exacerbação da inflamação para o tecido conjuntivo associado. Logo com a progressão dos danos locais para uma inflamação sistêmica tem-se a ocorrência da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica e Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos as quais integram características como: insuficiência cardíaca, falência renal, hepática e respiratória.^{19, 23- 25, 40-42, 49, 51-54, 66.}

Para detectar a pancreatite, tem-se os biomarcadores pancreáticos, que agem como indicadores de processos patológicos, com funções para diagnóstico, prognóstico e individualização da terapia⁵⁵. Dentre os quais se destacam: interleucina-6 (IL-6), citocina liberada em resposta à lesão tecidual e quanto mais elevado o nível de IL-6, maior a gravidade da pancreatite^{55, 56}. A Interleucina-8 eleva-se precocemente, sendo observado durante o desenvolvimento e agravamento da pancreatite aguda¹⁹. Outro marcador é Amilase que é induzida rapidamente entre 4-6 horas do início da doença, enquanto que a lipase é mais específica e sensível, visto que o nível sérico permanece elevado cerca de 2 semanas antes de voltar ao nível normal. Por fim, o tripsinogênio é a forma inativa da enzima tripsina e normalmente é secretada em baixos níveis, porém, durante a pancreatite aguda essa enzima atinge a circulação aumentando seu nível sérico^{19, 57}.

A fim de reverter os danos tanto a nível renal quanto pancreático, têm-se a interrupção imediata da administração dos AINES, bem como a reanimação fluida através da administração de fluidos intravenosos, em casos de pancreatite^{19, 24}. A gestão da dor, devem ser tratados com anti-inflamatórios esteroidais assim como outros sinais e sintomas de inflamação, concomitante com a palição de eventuais náuseas e vômitos. Em casos de internação, o monitoramento dos biomarcadores de função, se faz necessário para avaliar o nível de retrocesso da fisiopatologia em ambos os casos de dano. Além disso, de modo a prevenir tais danos, evitar uso em pacientes de alto risco (pacientes com comorbidades), evitar exposição prolongada aos AINES^{1, 22, 23, 28}.

Levando em consideração o alto índice de livre comercialização somado ao grande uso na prática clínica dos AINES, têm-se o abuso no consumo influenciados por diversos fatores: preço, a cultura médica instaurada na população, a facilidade em adquirir estes medicamentos justamente por serem isentos de prescrição, além disso, um outro componente fundamental nesse cenário é o papel da indústria farmacêutica, a qual, pelo marketing direto e indireto, altera comportamentos incitando o uso irracional do medicamento ^{58, 59}.

Cerca de 40% da população faz uso de analgésicos e AINES aleatoriamente e geralmente, ocorre por indicação de pessoas leigas (amigos, familiares, balconistas de farmácias) em 51% dos casos, configurando caso de “exercício ilegal da Medicina”. De acordo com um estudo realizado na população de Juiz de Fora 10% dos entrevistados que consumiam medicação cronicamente não tinham prescrição médica e entre os argumentos utilizados para justificar a automedicação, a maioria (69%) relata já ter feito uso prévio com prescrição médica, do mesmo medicamento ^{34, 58}.

Tais dados embasam o fato de que a automedicação é um problema de saúde pública e no Brasil, visto que diferentes estudos de utilização de medicamentos situam os AINEs entre os mais utilizados pela população, não existem estudos específicos sobre a utilização destes fármacos, assim como sobre fatores relacionados a este uso são raros ou mesmo inexistentes ⁶⁰.

O farmacêutico tem papel fundamental, seja na drogaria ou no hospital, na orientação da população para o uso correto de medicamentos ⁶¹. A intervenção Farmacêutica na drogaria consiste em uma anamnese realizada no momento da dispensação na qual, algumas perguntas devem ser realizadas aos pacientes referentes aos medicamentos solicitados como: idade, motivo para a solicitação do medicamento, tempo de duração dos sintomas, uso conjunto de outros medicamentos, avaliar possíveis interações medicamentosas e possíveis quadros de efeitos adversos ou tóxicos quanto ao uso prévio do medicamento, orientar o paciente sobre a dose, tempo de tratamento e possíveis reações adversas como também o modo de uso do medicamento. Além disso, se necessário, efetuar ajuste de dose por meio assim de prescrição farmacêutica conforme RDC N° 586 de 2013, bem como a solicitação de exame laboratorial conforme RDC N° 585 de 2013 a fim de monitorar a farmacoterapia e seus possíveis danos ao paciente ⁶¹⁻⁶⁴.

Já no ambiente hospitalar, monitorar os marcadores de lesão e função renal, tal como da pancreatite, realizar visitas de conciliação e farmacovigilância ao leito do paciente, avaliar a prescrição do paciente de modo a realizar ajuste de doses, efetuar intervenções quanto a interações medicamentosas e alertar a equipe multiprofissional caso haja alterações clínicas no quadro do paciente ⁶⁵.

CONCLUSÃO

Observou-se que o uso de AINES contribui para a lesão renal aguda. Porém, existem condições de risco associadas a lesão renal, tais como: idade, gênero, polifarmácia, tempo de uso, dose, patologias preexistentes. Correlacionado a isso têm-se o uso irracional dos AINES devido a facilidade de acesso a esta classe, publicidade direta e indireta, por parte da indústria farmacêutica incitando a mudança no comportamento do paciente tratando-o como consumidor, aliado a ausência de conhecimento e procura por informação pela população, bem como, a ausência de orientação por parte de profissionais da saúde capacitados. Concomitante a isto, a falta de estudos clínicos no Brasil deixam lacunas quanto aos efeitos adversos e tóxicos desta classe para a população dando base a falsa noção de segurança motivada pela isenção de prescrição, corroboram para que os AINES sejam uma ameaça invisível. Já em relação aos danos a nível pancreático, faltam evidências baseadas em estudos clínicos que forneçam subsídios para estabelecer uma relação mais firme entre o uso excessivo dos AINES e a pancreatite induzida por medicamento.

REFERÊNCIAS:

- 1- Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva Junior GB da. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Braz J Nephrol.* março de 2019;41(1):124–30.
- 2- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* outubro de 2020;180:114147.
- 3- Arrais PSD, Fernandes MEP, Pizzol T da SD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VL, et al. Prevalence of self-medication in Brazil and associated factors. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2016 [citado 27 de outubro de 2021];50(suppl2).Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000300311&lng=en&tng=en
- 4- Nash DM, Markle-Reid M, Brimble KS, McArthur E, Roshanov PS, Fink JC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* julho de 2019;34(7):1145–54.
- 5- Marcum ZA, Duncan NA, Makris UE. Pharmacotherapies in Geriatric Chronic Pain Management. *Clin Geriatr Med.* novembro de 2016;32(4):705–24.
- 6- Colmenero IG, Franco SDD, Mendoza JGZ, Chamorro RC. Aspectos de seguridad en el tratamiento del dolor con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. *Medigraphic: literatura biomédica.* Setembro de 201; 72(8).5-6
- 7- Nunes AP, Costa IM, Costa FA. Determinants of self-medication with NSAIDs in a Portuguese community pharmacy. *Pharm Pract (Granada).* 2016;14(1):648.
- 8- Macêdo CNP, Braga FES, Campelo APBS, Diniz GM, Lopes LG de F, Kubrusly M, et al. New metallopharmaceutic reduced renal injury induced by non-steroidal anti-inflammatory. *Acta Cir Bras.* 2019;34(12):e201901201
- 9- Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 1º de agosto de 2017;18:256.
- 10- Lima TAM de, Furini AA da C, Atique TSC, Di Done P, Machado RLD, Godoy MF de. Analysis of potential drug interactions and adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs among the elderly. *Rev bras geriatr gerontol.* junho de 2016;19(3):533–44.

- 11- Oliveira SBV de, Barroso SCC, Bicalho MAC, Reis AMM. Profile of drugs used for self-medication by elderly attended at a referral center. *Einstein (São Paulo)*. 2018;16(4):eAO4372.
- 12- Silva LS, Bueno RGP de C, Freitas RMC de C, Maciel MSP, Marcelino TP. Incidência da automedicação no uso indiscriminado de anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais entre universitários de Imperatriz-MA / Incidence of self-medication in the indiscriminate use of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory agents among university students of Imperatriz-MA. *Brazilian Journal of Health Review*. 31 de janeiro de 2019;2(2):862–87.
- 13- Nacional I. RESOLUÇÃO - RDC N° 98, DE 1° DE AGOSTO DE 2016 - Imprensa Nacional [Internet]. [citado 09 de Setembro de 2021]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia>
- 14- Irvine AR, van Berlo D, Shekhani R, Masereeuw R. A systematic review of in vitro models of drug-induced kidney injury. *Current Opinion in Toxicology*. 1° de setembro de 2021;27:18–26.
- 15- Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *CJASN*. 7 de dezembro de 2018;13(12):1897–908.
- 16- Radi ZA, Khan KN. Cardio-renal safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Toxicol Sci*. 2019;44(6):373–91.
- 17- Moggia E, Koti R, Belgaumkar AP, Fazio F, Pereira SP, Davidson BR, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 de abril de 2017;2017(4):CD011384.
- 18- Weissman S, Aziz M, Perumpail RB, Mehta TI, Patel R, Tabibian JH. Ever-increasing diversity of drug-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 14 de junho de 2020;26(22):2902–15.
- 19- Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 6 de fevereiro de 2017;8(1):10–25.
- 20- Knodel LC. NSAID Adverse Effects & Interactions: Who Is at Risk?: Pharmacists can help identify patients for whom NSAIDs pose a particular risk because of their age, other illnesses, or concurrent medications. *American Pharmacy*. 1° de março de 1992;32(3):39–49.
- 21- Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyère O, Rannou F, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl 1):15–24.
- 22- Wang X, Chen X. Clinical Characteristics of 162 Patients with Drug-Induced Liver and/or Kidney Injury. *BioMed Research International*. 20 de janeiro de 2020;2020:1–11.

- 23- Wan J, Ren Y, Yang X, Li X, Xia L, Lu N. The Role of Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in Acute Pancreatitis. *Front Cell Dev Biol.* 21 de janeiro de 2021;8:565758.
- 24- Reyes JV, Patel BM, Malik F, Gonzalez MO. Non-steroidal Anti-inflammatory Drug-induced Acute Pancreatitis: A Case Report. *Cureus.* 11(10):e5926.
- 25- Duarte AS, Roque ABB, Gouveia MA, Pereira JP, Brito APSO, Garcia HCR. Fisiopatologia e tratamento da pancreatite aguda: revisão de literatura. *Para Res Med J.* 2019;3(1):e06.
- 26- Marini BPR, Lourenço MC, Barba PC de SD. REVISÃO SISTEMÁTICA INTEGRATIVA DA LITERATURA SOBRE MODELOS E PRÁTICAS DE INTERVENÇÃO PRECOCE NO BRASIL. *Rev paul pediatr.* 21 de setembro de 2017;35(4):456–63.
- 27- Aguilar RCP, Oldano AV, Ávila MN, Luciardi HL. Marcadores bioquímicos en la detección y estadificación del riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* Julho de 2020 :11.
- 28- Clavé S, Rousset-Rouvière C, Daniel L, Tsimaratos M. The Invisible Threat of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs for Kidneys. *Front Pediatr.* 17 de dezembro de 2019;7:520.
- 29- Kalache A, Veras RP, Ramos LR. O envelhecimento da população mundial: um desafio novo. *Rev Saúde Pública.* junho de 1987;21(3):200–10.
- 30- Ferreira TR, Lopes LC. Analysis of analgesic, antipyretic, and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in pediatric prescriptions. *Jornal de Pediatria (Versão em Português).* janeiro de 2016;92(1):81–7.
- 31- Melgaço SSC, Saraiva MIR, Lima TTC, Júnior GBS, Daher EF. Nefrotoxicidade dos anti-inflamatórios não esteroidais. *Medicina (Ribeirão Preto).* 30 de dezembro de 2010;43(4):382–90.
- 32- Sethi SK, Bunchman T, Chakraborty R, Raina R. Pediatric acute kidney injury: new advances in the last decade. *Kidney Res Clin Pract.* 31 de março de 2021;40(1):40–51.
- 33- Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, de Pedro M, Pérez-Gómez B, Castaño-Vinyals G, Fernández-Villa T, et al. Epidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs consumption in Spain. The MCC-Spain study. *BMC Public Health.* 21 de setembro de 2018;18(1):1134.
- 34- Silva MM, Oliveira MC, Couto VF, Moreira TM, Coelho YN, Nunes CP. O USO CRÔNICO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS E SEUS EFEITOS ADVERSOS. *Cadernos da Medicina - UNIFESO* [Internet]. 5 de abril de 2019 [citado 18 de novembro de 2021];2(2). Disponível em:

<http://www.revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1374>

- 35- Lytvyn Y, Bjornstad P, van Raalte DH, Heerspink HL, Cherney DZI. The New Biology of Diabetic Kidney Disease-Mechanisms and Therapeutic Implications. *Endocr Rev.* 1º de abril de 2020;41(2):bnz010.
- 36- Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers.* 22 de março de 2018;4:18014.
- 37- Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Trends Pharmacol Sci.* agosto de 2017;38(8):733–48.
- 38- Micallef J, Soeiro T, Jonville-Béra A-P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Therapie.* 2020;75(4):355–62.
- 39- MONTENEGRO JR., Renan; CHAVES, Mariana; FERNANDES, Virginia. Fisiologia Pancreática: pâncreas endócrino. Research Gate. 2016. Disponível em: DOI: 10.5151/9788580391893-20
- 40- Landa E, Ganim I, Vigandt E, Siraj T, Zhu Y. Meloxicam-Induced Pancreatitis. *Cureus.* 13(1):e12976.
- 41- Pezzini BCTF, Maestri G, Reis GS de J, Vechi G. Uso de anti-inflamatórios em atletas e soluções relacionadas a dietoterapia e fitoterapia: uma revisão. *Disciplinarum Scientia | Saúde.* 3 de dezembro de 2020;21(2):31–48.
- 42- Ramos VA, Ramos PA, Dominguez MC. Papel do estresse oxidativo na manutenção da inflamação em pacientes com artrite reumatóide juvenil. *Jornal de Pediatria.* 2000; 76(2): 125-132.
- 43- Reis T. Acute kidney injury. *Rev Assoc Med Bras.* 2020;66(suppl 1):s68–74.
- 44- Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annu Rev Physiol.* 10 de fevereiro de 2019;81:309–33.
- 45- Forni LG, Darmon M, Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Pettilä V, Prowle JR, et al. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med.* 2017;43(6):855–66.
- 46- Yang S-Y, Chiou TT-Y, Shiao C-C, Lin HY-H, Chan M-J, Wu C-H, et al. Nomenclature and diagnostic criteria for acute kidney injury - 2020 consensus of the Taiwan AKI-task force. *J Formos Med Assoc.* 23 de agosto de 2021;S0929-6646(21)00363-6.

- 47- Moledina DG, Parikh CR. Phenotyping of Acute Kidney Injury: *Beyond Serum Creatinine*. *Semin Nephrol*. janeiro de 2018;38(1):3–11.
- 48- Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, Westhoff T, Schmidt-Ott KM. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)*. março de 2017;219(3):554–72.
- 49- E-DISCIPLINAS USP [Internet]. Biomoléculas e metabolismo celular: [acesso em 18 out 2019]. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5580935/mod_resource/content/4/PANCREATITE%20AGUDA%20-%20Cap%C3%ADtulo-02.indd.pdf
- 50- Casillas J, Sleeman D, Ahualli J, Ruiz-Cordero R, Echenique A. Acute Pancreatitis (AP). *Multidisciplinary Teaching Atlas of the Pancreas*. 31 de março de 2015;681–749.
- 51- Adiamah A, Kushairi A, Tumilty S, Na Y, Crook M, Brooks AJ, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor for critical care admission in acute pancreatitis: A prospective study. *Clin Nutr ESPEN*. outubro de 2020;39:227–33.
- 52- Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. High Body Mass Index and Central Adiposity Is Associated with Increased Risk of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(4):1249–67.
- 53- Banks PA, Conwell DL, Toskes PP. The management of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. fevereiro de 2010;6(2 Suppl 3):1–16.
- 54- Zheng Z, Ding Y-X, Qu Y-X, Cao F, Li F. A narrative review of the mechanism of acute pancreatitis and recent advances in its clinical management. *Am J Transl Res*. 15 de março de 2021;13(3):833–52.
- 55- Silva-Vaz P, Abrantes AM, Castelo-Branco M, Gouveia A, Botelho MF, Tralhão JG. Multifactorial Scores and Biomarkers of Prognosis of Acute Pancreatitis: Applications to Research and Practice. *Int J Mol Sci*. 4 de janeiro de 2020;21(1):338.
- 56- Caramelli B. Homocisteína e re-estenose. *Rev Assoc Med Bras*. março de 2002;48:2–2.
- 57- Abu-El-Haija M, Lin TK, Khan S, Fei L, Thompson T, Nathan JD. Predictive biomarkers for acute gallstone pancreatitis in the pediatric population. *Pancreatology*. 22 de maio de 2018;S1424-3903(18)30590-8.
- 58- Neto JAC, Sirimarcos MT, Delgado AA de A, Lima WG, Gavioli AN, Almeida MEM de. Consumo crônico de medicamentos pela população de Juiz de Fora/MG. *Revista médica de Minas Gerais*. 21(4):422–32.

- 59- Ely LS, Engroff P, Guiselli SR, Cardoso GC, Morrone FB, Carli GAD. Uso de anti-inflamatórios e analgésicos por uma população de idosos atendida na Estratégia Saúde da Família. *Rev bras geriatr gerontol*. setembro de 2015;18:475–85.
- 60- Rankel SAO, Sato M del O, Santiago RM. Uso irracional dos anti-inflamatórios não esteroidais no município de Tijucas do Sul. *Visão Acadêmica* [Internet]. 24 de março de 2017 [citado 18 de novembro de 2021];17(4). Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/50205>
- 61- Soterio KA, Santos MA dos. A AUTOMEDICAÇÃO NO BRASIL E A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NA ORIENTAÇÃO DO USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS DE VENDA LIVRE: uma revisão. *Revista da Graduação* [Internet]. 3 de novembro de 2016 [citado 18 de novembro de 2021];9(2). Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/graduacao/article/view/25673>
- 62- Nacional, RESOLUÇÃO – RDC N° 585, DE 29 DE AGOSTO DE 2013 – Imprensa Nacional [internet]. [citado 21 de Novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>
- 63- Nacional, RESOLUÇÃO – RDC N° 856, DE 29 DE AGOSTO DE 2013 – Imprensa Nacional [internet]. [citado 21 de Novembro de 2021]. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/586.pdf>
- 64- Wang D, Liu C, Liu C, Wang X, Zhang X. Improving pharmacist-patient communications based on King’s theory of goal attainment: Study protocol for a cluster randomized controlled trial. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 1º de março de 2021;17(3):625–31.
- 65- Cuvelier E, Robert L, Musy E, Rousselière C, Marcilly R, Gautier S, et al. The clinical pharmacist’s role in enhancing the relevance of a clinical decision support system. *International Journal of Medical Informatics*. 1º de novembro de 2021;155:104568.