

Índice

Resumo	2
Abstract	2
Introdução	4
O Rim	6
Considerações gerais	6
Anatomia dos Rins	7
Fisiologia dos Rins	10
Os Fármacos.....	14
Farmacocinética	14
Farmacodinamia	17
Iatrogenia medicamentosa.....	17
Efeito dos fármacos nos rins.....	18
• Insuficiência renal aguda	19
• Insuficiência renal crónica	21
Os fármacos mais utilizados na clínica de Medicina Dentária	24
Anti-inflamatórios não-esteróides	24
• Ibuprofeno	25
Paracetamol	26
Antibióticos	26
• Amoxicilina / Ácido Clavulânico	26
Conclusões	28
Bibliografia	29

Resumo

Os rins são órgãos fundamentais para a manutenção da homeostasia do corpo humano. Assim, a diminuição progressiva da função renal, tem implicações em diversos órgãos.

Os rins são órgãos retroperitoneais, localizados na região posterior do abdómen, de ambos os lados da coluna vertebral.

Os rins desempenham diversas funções primordiais para o organismo, como funções endócrinas e metabólicas, regulação da pressão arterial, do equilíbrio hidroelectrolítico, do equilíbrio ácido-base, e eliminação dos metabolitos dos nutrientes ou dos fármacos.

Com a introdução, na prática clínica, de fármacos mais eficazes e com maior grau de toxicidade, o problema da doença iatrogénica medicamentosa ganhou maior visibilidade. As doenças renais iatrogénicas podem surgir como consequência de erros médicos ou como resultado de efeitos colaterais dos fármacos.

Nos rins, a toxicidade dos fármacos pode originar insuficiência renal aguda, relacionada com necrose tubular aguda e nefrite intersticial alérgica, ou insuficiência renal crónica relacionada com nefrite intersticial crónica e síndrome nefrótico ou ainda alterações de fluidos, de electrólitos e do equilíbrio ácido-base. Os anti-inflamatórios não esteróides, os antibióticos e o paracetamol, fármacos muito utilizados na prática clínica de Medicina Dentária, são alguns dos fármacos que, sob determinadas condições, são responsáveis pelo aparecimento de doenças renais iatrogénicas.

Abstract

The kidneys are essential organs to maintain the homeostasis of the human body. Consequently the progressive loss of kidney function affects several organs.

The kidneys are retroperitoneal organs which are located in the posterior wall of the abdomen one on each side of the vertebral column.

The kidneys play several essential roles in the body such as: endocrinal and metabolic functions, maintenance of normal blood pressure, regulation of electrolytes, maintenance of acid-base balance and removal of metabolites from nutrients or drugs.

The problem of drugs iatrogenic illness became more noticeable with the use of more effective and toxic drugs in medical treatment. Kidney iatrogenic illness can be caused by medical errors or side effects of prescription drugs.

In the kidneys the toxicity of drugs can cause acute kidney disease connected with acute tubular necrosis and allergic interstitial nephritis or chronic kidney disease connected with chronic interstitial nephritis and nephritic syndrome or even changes in the fluids, the electrolytes, and in the acid-base balance.

Anti-inflammatory drugs, antibiotics and paracetamol, most used in dentistry, are some of the drugs which, under certain conditions, are the cause of kidney iatrogenic diseases.

Introdução

Este trabalho foi realizado com o objectivo de proporcionar uma panorâmica geral sobre o efeito iatrogénico dos fármacos, mais utilizados na prática clínica de Medicina Dentária, nos rins, com base na bibliografia disponível.

Os rins, o aparelho excretor dos rins, a bexiga e a uretra – órgãos urinários – são os elementos morfológicos que constituem o sistema urinário. O sistema urinário remove do sangue subprodutos tóxicos do metabolismo e retira a urina do corpo.

Cada ser humano, normalmente, possui dois rins, um direito e outro esquerdo, localizados na região posterior do abdómen, ao nível das 11^a e 12^a vértebras dorsais e das 1^a, 2^a e 3^a vértebras lombares. Os rins são órgãos retroperitoneais, que têm como principal função a elaboração de urina. Cada um dos rins apresenta um aparelho excretor que vai terminar na bexiga, através do uréter.

As funções dos rins são muito diversificadas e fundamentais para o bom funcionamento do organismo. Os rins retiram as substâncias tóxicas do sangue, conservam sais, glicose, proteínas e água, ajudando a regular a pressão do sangue (hemodinâmica), assim como o equilíbrio ácido-base. Para além disso, os rins têm uma função endócrina, pois produzem renina, eritropoetina e prostaglandinas e convertem a vitamina D na sua forma activa.

Para que um fármaco actue é necessário que atinja concentrações eficazes no seu local de acção. Neste sentido, é fundamental que se estabeleça uma relação de interdependência entre a farmacocinética e a farmacodinamia. A farmacocinética diz respeito aos processos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação dos fármacos, ou seja, o trajecto do fármaco no organismo ou como este actua sobre o fármaco. A farmacodinamia estuda as acções e efeitos dum fármaco, isto é, aquilo que o fármaco faz ao organismo.

Com o surgimento de novos fármacos de elevada eficácia e toxicidade, a doença iatrogénica medicamentosa tornou-se numa realidade mais preocupante, contudo o benefício desses fármacos excede largamente os seus riscos.

A doença iatrogénica é toda a perturbação ou doença que é provocada pelo médico e que se traduz por prejuízo ou agressão do doente. De maior impacto é a doença iatrogénica medicamentosa. As causas mais comuns de doenças iatrogénicas medicamentosas são os anti-inflamatórios não esteróides, os antibióticos, os

diuréticos, os tranquilizantes, os corticosteróides, a varafrina, os anti-neoplásicos e os hipoglicemiantes.

As doenças renais iatrogénicas podem surgir como consequência de erros médicos ou como resultado de efeitos colaterais dos fármacos. Hoje em dia existe um grande número de fármacos potencialmente nefrotóxicos.

O termo nefrotoxicidade engloba todo o conjunto de distúrbios da função renal condicionado por fármacos, agentes químicos ou de diagnóstico.

A nefrotoxicidade pode originar insuficiência renal aguda, relacionada com necrose tubular aguda e nefrite intersticial alérgica, insuficiência renal crónica relacionada com nefrite intersticial crónica e síndrome nefrótica ou ainda alterações de fluidos, de electrólitos e do equilíbrio ácido-base.

A insuficiência renal aguda caracteriza-se pelo declínio súbito (poucas horas ou dias) da função renal.

A insuficiência renal crónica caracteriza-se pela perda progressiva e irreversível da função dos nefrónios, com a consequente perda da função renal global.

Os anti-inflamatórios não esteróides, os antibióticos e o paracetamol são fármacos de grande uso clínico, mas também uma das causas de iatrogenia.

O Rim

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Os rins são órgãos muito bem diferenciados no corpo humano, podendo encontrar-se, no final do período de desenvolvimento embrionário, cerca de 30 tipos de células que permitem a realização dos diversos processos fisiológicos que decorrem neste órgão.

Os rins são órgãos toraco-abdominais, retroperitoneais e paravertebrais, em número par, um direito e outro esquerdo, que têm como função a elaboração de urina. Encontram-se localizados na região posterior do abdómen, ao nível da 11^a e 12^a vértebras dorsais e das 1^a, 2^a e 3^a vértebras lombares, ocupando a região designada renal. Devido à pressão exercida pelo fígado, o rim direito está localizado mais abaixo do que o rim esquerdo.

Por vezes, os rins podem apresentar uma posição anómala, devido a uma alteração no desenvolvimento embrionário, designada por ectopia renal, com colocação do rim à frente da coluna lombar, no estreito superior da bacia, onde se pode relacionar com a bexiga ou com o recto. Quando os dois rins se encontram por baixo um do outro, falamos de ectopia cruzada.

Cada rim tem, em média, 10 a 12cm de comprimento, 6 a 7cm de largura e 3 a 4cm de espessura, apresentando um peso médio de 150gramas. Geralmente, o rim esquerdo é o mais volumoso.

Os rins apresentam uma forma semelhante a um feijão, alongados verticalmente e achatados da frente para trás. Ostentam uma face anterior lisa e convexa, uma face posterior lisa e plana, um bordo interno côncavo, interrompido na porção média pelo hilo renal (através do qual passam a artéria e a veia renal, os vasos linfáticos, os nervos e o uréter), um bordo externo muito convexo, uma extremidade ou pólo superior (mais largo que o inferior) e uma extremidade ou pólo inferior, ambas arredondadas.

A forma dos rins pode apresentar variações: rins curtos, rins longos ou rins lobulados. Por outro lado, a forma pode manter-se normal mas podem-se observar variações de volume, apresentando-se atrofiados.

Os rins apresentam uma consistência dura e uma coloração vermelho-acastanhada escura. Na zona do hilo, devido à presença de tecido adiposo, têm uma coloração amarelada.

A posição dos rins é mantida por vários meios de fixação. A loca renal é um dos principais meios de fixação dos rins. É uma estrutura fibrosa e fechada, constituída por um folheto anterior pré-renal e um folheto posterior retro-renal ou fáschia de Zuckerkandl, estando as suas paredes separadas do rim por uma cápsula adiposa perirenal. A pressão abdominal também exerce um papel muito importante na manutenção dos rins na sua posição. Outro meio de fixação é a cápsula supra-renal que se encontra separada do rim por uma lâmina inter-suprarreno-renal. O peritoneu parietal, constitui outro meio de fixação, sobre o qual são exercidas pressões de outras vísceras abdominais. O pedículo vascular, constituído pela artéria e veia renal, tem uma função menos importante na fixação dos rins na sua posição.

ANATOMIA DOS RINS

Os rins encontram-se envolvidos por uma cápsula fibrosa, formada por fibras conjuntivas e escassas fibras elásticas. Esta cápsula fibrosa envolve todo o parênquima e invagina-se no seio renal, onde se continua com a túnica conjuntiva dos cálices e do bacinete. É constituída por uma camada externa que se relaciona com a cápsula adiposa perirenal, e por uma camada interna que adere ao parênquima renal. A camada externa confere ao rim um aspecto brilhante.

O parênquima renal é constituído pela medula renal e pelo córtex renal.

A medula renal envolve o seio renal, sendo formado pelas pirâmides de Malpighi, separadas entre si pelas colunas de Bertin. As pirâmides de Malpighi, cerca de 10 a 12 por rim e de cor escura, são pequenos triângulos de base periférica, com um corpo e um vértice convergindo para o seio renal. As colunas de Bertin são prolongamentos da zona cortical, com aspecto de bandas pálidas, podendo designar-se de colunas de Bertin primárias, quando atingem o seio renal, ou secundárias, quando não o atingem.

O córtex renal, de coloração amarelada, ocupa a periferia do rim, e está situado entre as pirâmides de Malpighi e entre a sua base e a cápsula do rim. É constituído

pelas pirâmides de Ferrein ou raios medulares de Ludwig, que são prolongamentos das pirâmides de Malpighi (cerca de 500 por cada pirâmide) com aspecto estriado e com forma de pequenas agulhas. Estendem-se da base das pirâmides de Malpighi até à vizinhança da porção periférica da zona cortical, sem atingir a cápsula fibrosa do rim. O labirinto, com aspecto granuloso e constituído por componentes do nefrónio, separa as pirâmides de Ferrein entre si e da superfície do rim.

O nefrónio é a unidade histológica e fisiológica do rim, existindo cerca de um milhão por rim, cada um com capacidade de formar urina. O rim é incapaz de regenerar novos nefrónios. Nesse sentido, em caso de lesão, de doenças renais ou com o envelhecimento normal, ocorre diminuição do número de nefrónios

Cada nefrónio é constituído pelo corpúsculo de Malpighi, túbulo contornado proximal, ansa de Henle, túbulo contornado distal e tubos colectores.

Todos os nefrónios possuem os mesmos componentes estruturais, contudo existem dois tipos que dependem da localização dos seus glomérulos no rim. A maior parte dos nefrónios são corticais porque os seus glomérulos se localizam na região intermediária ou externa do córtex. Um menor número de nefrónios são justamedulares porque os seus glomérulos se localizam no limite entre o córtex e a camada externa da medula. Estes dois tipos de nefrónios apresentam duas diferenças anatómicas fundamentais: nos nefrónios corticais a ansa de Henle é mais curta e todo o sistema tubular é circunscrito por uma extensa rede de capilares peritubulares; nos nefrónios justamedulares, a ansa de Henle é mais longa e a arteríola eferente, para além de formar uma rede capilar peritubular, também forma uma série de alças vasculares – vasos rectos.

Os corpúsculos de Malpighi são formados por um aglomerado de capilares, o glomérulo de Malpighi, envolvido pela cápsula de Bowman. Encontram-se dispersos no córtex renal, apresentando uma forma esférica, com 0,2 a 0,3 mm de diâmetro. A cápsula de Bowman é constituída por um folheto externo ou parietal, formado por um epitélio pavimentoso simples, e um folheto interno ou visceral, formado pelos podócitos, com um corpo celular que emite prolongamentos primários, de onde se destacam prolongamentos secundários que se interpenetram, deixando espaços entre si, as fendas de filtração. Entre os dois folhetos, encontra-se o espaço capsular que recebe o líquido filtrado através da parede capilar e do folheto interno. O corpúsculo de Malpighi tem um pólo vascular, por onde entra a arteríola aferente e sai a arteríola eferente, entre as quais está interposta uma extensa rede capilar arterial, e um pólo urinário onde se origina o túbulo contornado proximal. Os

glomérulos de Malpighi formam um sistema porta arterial, constituído por um aglomerado de capilares, com origem na arteríola aferente, que depois se reúnem para formarem a arteríola eferente.

O túbulo contornado proximal, constituído por epitélio cubóide simples, encontra-se localizado no córtex renal, é muito tortuoso e enrolado sobre si mesmo; introduz-se numa pequena porção da medula renal e continua-se com a ansa de Henle.

A ansa de Henle, em forma de U, é constituída por um ramo descendente, formado por epitélio pavimentoso simples, delgado, e um ramo ascendente, formado por epitélio pavimentoso simples e epitélio cubóide simples, mais espesso. Os dois ramos da ansa de Henle localizam-se na medula renal.

O túbulo contornado distal, constituído por epitélio cubóide simples, segue-se ao ramo ascendente da ansa de Henle, localiza-se no córtex renal, apresenta um trajecto sinuoso e termina num tubo colector. A zona do túbulo contornado distal que se relaciona com o corpúsculo de Malpighi do mesmo nefrónio apresenta modificações na sua parede; as células tornam-se cilíndricas, com núcleos alongados e próximos constituindo a mácula densa.

Os túbulos contornados distais vão-se reunindo para formar os tubos colectores, constituídos por epitélio cubóide simples, que à medida que se aproximam da medula renal, vão aumentando de calibre. Quando alcançam a espessura da pirâmide de Malpighi, passam a denominar-se tubos de Bellini, que se vão abrir na papila através dos poros urinários. Em cada papila, abrem cerca de 20 a 40 tubos de Bellini, dos 4000 a 6000 tubos colectores existentes na base de cada pirâmide de Malpighi.

Ao nível do corpúsculo de Malpighi, a arteríola aferente e, algumas vezes a eferente, apresentam uma modificação da túnica média, com substituição das fibras musculares lisas por células epiteliais, as células justaglomerulares, cuja função é a produção de renina. Estas células justaglomerulares e a mácula densa do túbulo contornado distal formam o aparelho justaglomerular.

O fluxo sanguíneo para os dois rins corresponde, normalmente a cerca de 22% do débito cardíaco, isto é, cerca de 1.100ml/min. (Guyton 2002)

Os rins recebem um suprimento sanguíneo extremamente elevado através da artéria renal, que penetra no rim através do hilo, e é um ramo directo da aorta abdominal. As artérias renais são duas, uma direita e outra esquerda, podendo encontrar-se modificações do seu número, com a presença de mais do que uma, de um e do outro lado, ou até a existência de uma artéria renal única. Os ramos de divisão da artéria renal permitem estabelecer territórios vasculares independentes.

Neste sentido, quando o fluxo de sangue de uma destas artérias é interrompido, há interrupção da circulação apenas para a região do rim irrigado pelo vaso afectado. Os ramos terminais da divisão da artéria renal são as artérias primárias ou lobares. Por sua vez, os ramos terminais das artérias primárias ou lobares, são as artérias secundárias ou segmentares. As artérias segmentares ramificam-se em artérias interlobares, situadas entre as pirâmides de Malpighi. Ao chegarem à base das pirâmides, bifurcam-se, originando as artérias arqueadas, localizadas entre a medula o córtex renal. Estas, por sua vez, dão como ramos colaterais as arteríolas interlobulares, que se encontram entre as pirâmides de Ferrein. As arteríolas interlobulares dão origem às arteríolas aferentes, que penetram no pólo vascular do glomérulo de Malpighi, originando um aglomerado de capilares, que depois se reúne para formar a arteríola eferente. As arteríolas eferentes originam o plexo capilar peritubular do túbulos contornados proximal e distal e, ainda as arteríolas rectas, que progridem pela medula renal onde originam o plexo capilar peritubular da ansa de Henle.

Os capilares da porção periférica do córtex renal reúnem-se para formar as veias estreladas, que se unem às veias interlobulares, drenando para as veias arqueadas. A medula renal apresenta as veias rectas, que também vão terminar nas veias arqueadas. As veias arqueadas dão origem às veias interlobares, que se reúnem, perto do hilo, formando a veia renal que conduz o sangue para a veia cava inferior.

As vias excretoras do rim iniciam-se no seio do rim, compreendendo os pequenos cálices e os grandes cálices, que se reúnem para dar origem ao bacinete, continuando-se este com o ureter que conduz a urina para a bexiga.

FISIOLOGIA DOS RINS

Os rins desempenham diversas funções primordiais para o organismo. Uma das funções dos rins consiste em excretar do organismo os produtos tóxicos que são ingeridos ou que são produzidos pelo metabolismo. Outra função é controlar o volume e a composição dos líquidos corporais. Os rins mantêm o equilíbrio entre o suprimento, através da ingestão ou da produção metabólica, e a eliminação, através da excreção ou consumo metabólico, da água e de quase todos os electrólitos. Neste sentido, os rins exercem uma função reguladora, mantendo um ambiente estável para as células desempenharem as suas diversas actividades.

Uma das funções mais importante dos rins é filtrar o plasma e remover as substâncias do filtrado em quantidades variáveis, dependendo das necessidades do organismo. Para além disso, os rins depuram as substâncias indesejáveis do filtrado, excretando-as na urina e devolvendo ao sangue as substâncias necessárias.

Em suma, poder-se-á dizer que os rins desempenham múltiplas funções, entre elas: excreção de produtos de degradação metabólica, de substâncias químicas estranhas e de fármacos; regulação do equilíbrio hidroelectrolítico; regulação do equilíbrio ácido-base; regulação da pressão arterial; função endócrina, isto é, produção de renina, vitamina D, eritropoietina e prostaglandinas; função metabólica, ou seja, metabolização de proteínas, como a insulina; e gliconeogénese.

Os produtos de degradação do metabolismo que já não são necessários ao organismo são eliminados fundamentalmente pelos rins. Esses produtos incluem a ureia – proveniente do metabolismo dos aminoácidos; a creatinina – proveniente da degradação da creatina dos músculos; o ácido úrico – proveniente da degradação dos ácidos nucleicos; os produtos finais da degradação da hemoglobina, como a bilirrubina; e os metabolitos de diversas hormonas. Estes produtos de degradação são eliminados do organismo a uma taxa semelhante à sua produção. Os rins, também, eliminam toxinas e outras substâncias estranhas, produzidas pelo organismo ou por ele ingeridas, como fármacos, pesticidas e aditivos alimentares.

Os rins são a única, ou a principal, via de excreção de muitos electrólitos (como o sódio, potássio, cloretos, cálcio, hidrogénio, fosfato e magnésio). Para se manter a homeostasia, a excreção de água e de electrólitos deve equivaler precisamente à sua ingestão. Se a ingestão de um electrólito for superior à sua excreção, a quantidade no organismo vai aumentar e o indivíduo tem um balanço positivo desse electrólito. Se a ingestão de um electrólito for inferior à sua excreção, a quantidade no organismo vai diminuir e o indivíduo tem um balanço negativo desse electrólito.

Muitas das funções metabólicas do organismo são sensíveis ao pH, pelo que este deve ser mantido dentro de limites estreitos. Os rins, em conjunto com os pulmões e com os sistemas tampão dos líquidos corporais, regulam o equilíbrio ácido-base. Enquanto os sistemas tampão dos líquidos corporais e os pulmões impedem a alteração excessiva da concentração de iões hidrogénio, os rins eliminam o excesso de ácido do organismo, sendo o único órgão capaz de eliminar determinados ácidos

originados pelo metabolismo das proteínas, como o ácido sulfúrico e o ácido fosfórico.

Os rins desempenham um papel predominante na regulação da tensão arterial a longo prazo, ao excretarem quantidades variáveis de sódio e de água. Quando o organismo contém líquido extracelular em excesso, há aumento do volume sanguíneo e elevação da pressão arterial. A elevação da pressão sanguínea exerce efeito directo sobre os rins, que passam a excretar o excesso de líquido extracelular, com a consequente normalização da pressão. Outro poderoso mecanismo para controlar a tensão arterial é o sistema renina-angiotensina. A renina é uma enzima libertada pelos rins quando a pressão arterial cai para níveis excessivamente baixos.

Os rins são ainda responsáveis por quase toda a produção de eritropoietina, que estimula a produção de eritrócitos, e pela produção da forma activa da vitamina D (calcitriol). O calcitriol é fundamental para a deposição de cálcio nos ossos e para a reabsorção de cálcio no tubo digestivo.

Durante o jejum prolongado, os rins sintetizam glicose a partir de aminoácidos – gliconeogénese. (Guyton 2002, Koeppen 2009)

A intensidade de excreção das diversas substâncias na urina representa o somatório de três processos renais básicos: a filtração glomerular, a reabsorção de substâncias dos túbulos renais para o sangue e a secreção de substâncias do sangue para os túbulos renais. Cada um destes processos é regulado de acordo com as necessidades do corpo. A formação da urina começa com a filtração de grande quantidade de líquido, praticamente desprovido de proteínas, dos capilares glomerulares até ao interior da cápsula de Bowman. As substâncias do plasma (excepto as proteínas) são, na sua maioria, filtradas livremente, de modo que as concentrações no filtrado glomerular se assemelham às concentrações observadas no plasma. O líquido filtrado deixa a cápsula de Bowman e passa para os túbulos renais seguindo um trajecto sequencial através das sucessivas partes dos túbulos antes de ser excretado como urina. Ao longo desse trajecto, o líquido filtrado é modificado pela reabsorção de água e solutos específicos para o sangue ou pela secreção de outras substâncias dos capilares peritubulares para os túbulos.

Para muitas substâncias, a reabsorção desempenha um papel muito mais importante do que a secreção na determinação da sua eliminação urinária final. A secreção é responsável pelo aparecimento, na urina, de quantidades significativas de iões potássio, hidrogénio e algumas outras substâncias. As substâncias que devem ser depuradas no sangue, nomeadamente os produtos finais do

metabolismo, como a ureia, a creatinina e o ácido úrico, são pouco reabsorvidas, sendo excretadas em grande quantidade na urina. Outras substâncias estranhas e os fármacos também são pouco reabsorvidos e excretados em grande quantidade na urina. Pelo contrário, certos nutrientes, como os aminoácidos e a glicose, são totalmente reabsorvidos a partir dos túbulos, não aparecendo na urina. (Guyton 2002, Fauci 2008, Koeppen 2009)

Os Fármacos

FARMACOCINÉTICA

Para que um fármaco actue é necessário que atinja concentrações eficazes no seu local de acção, que de um modo geral, é longe do seu ponto de aplicação, ou seja, o medicamento tem que ser absorvido e distribuído pelo sangue aos tecidos onde é metabolizado e depois eliminado, geralmente por via renal. A farmacocinética é o estudo da absorção, distribuição, metabolização e eliminação dos fármacos. Assim, para que um fármaco tenha efeitos terapêuticos tem que possuir características farmacocinéticas adequadas.

Na farmacocinética, é fundamental ter em consideração a variabilidade interindividual, pelo que a terapêutica terá de passar por uma individualização posológica. Um determinado regime posológico não origina os mesmos efeitos em diferentes indivíduos, quer por razões fisiológicas, farmacológicas ou patológicas. Um dos factores principais é a idade biológica de cada indivíduo, na medida em que as funções orgânicas vão diminuindo com o passar dos anos. (Guimarães 2006)

O processo de absorção de um fármaco depende das suas características físico-químicas e da forma farmacêutica, bem como do estado fisiológico da pele e das mucosas (íntegras ou lesadas) e da presença de outros elementos (por exemplo, os alimentos podem interferir na absorção gastrointestinal de alguns fármacos).

Fisiologicamente, a mucosa intestinal apresenta características ideais para a absorção devido à presença das vilosidades intestinais que conferem uma grande dimensão à superfície exposta. Contudo, existem outros tecidos, como o pulmão e a pele que também possibilitam a absorção dos fármacos. Se aplicarmos o fármaco na própria corrente sanguínea a absorção é total.

Quando um fármaco tem de atravessar uma membrana, que é uma bicamada lipídica na qual se encontram incorporadas uma série de proteínas, tem de obedecer a determinadas condições. Se o fármaco for lipossolúvel, atravessa-a facilmente, se o fármaco for hidrossolúvel, tem que utilizar as proteínas da membrana, como canais, bombas e transportadores. Estes diferentes componentes medeiam os tipos específicos de transporte: transporte activo, transporte passivo ou difusão simples e difusão facilitada. A maioria dos fármacos são transportados por difusão simples, através dos lípidos da membrana. Os diferentes tipos de

células dos nefrónios estão equipados com diferentes combinações de proteínas, que desempenham funções de transporte específico. (Fauci 2008)

Após absorção, o fármaco é distribuído pelo sangue aos tecidos. No sangue, o fármaco liga-se aos elementos físicos que aí circulam, principalmente à albumina que funciona como proteína de transporte. No entanto, o fármaco ligado à albumina não actua nem é metabolizado e eliminado, apresentando-se farmacologicamente inactivo. Apenas a fracção livre ou não ligada pode actuar, ser metabolizada e eliminada. Existe um equilíbrio constante entre as duas fracções (ligada e livre) e, se existe alguma doença que dificulte a fracção ligada (por exemplo, a hipoalbuminémia) ou outro fármaco que compita com a mesma ligação à proteína de transporte, aumenta a quantidade de fármaco livre, podendo aparecer sinais de toxicidade.

O fármaco vai desaparecendo progressivamente no sangue por metabolização e eliminação. Ao tempo que o fármaco leva a reduzir para metade a sua concentração sanguínea chama-se semi-vida. É uma característica fundamental dum fármaco: quanto maior for a semi-vida, mais tempo permanece no organismo. Não se deve confundir semi-vida com duração de acção ou efeito do fármaco, que é o tempo de duração do efeito, podendo ser de várias semi-vidas.

Os fármacos, regra geral, são substâncias estranhas ao organismo e das quais ele se quer libertar rapidamente. Neste sentido, a metabolização transforma, de um modo geral, os fármacos em compostos hidrossolúveis, mais facilmente excretáveis e também menos activos ou mesmo inactivos. Os produtos da metabolização denominam-se de metabolitos. A metabolização processa-se nos tecidos que possuam as enzimas necessárias para tal (como no rim, intestino e pulmão) mas é no fígado que atinge a sua maior expressão. As reacções enzimáticas podem ser de dois tipos: fase I e fase II. Nas reacções de fase I há transformação das moléculas através de reacções de hidrólise, oxidação e redução. Na fase II, dá-se a conjugação da molécula existente com outra molécula, reacção de conjugação. As reacções de conjugação acontecem quase sempre no fígado e são reacções terminais, que tornam as moléculas hidrossolúveis.

Após a metabolização, o fármaco é eliminado, fundamentalmente pelos rins. A eliminação de um fármaco consiste no processo ou processos através dos quais se dá a sua saída para o exterior do organismo, tanto na forma inalterada como na forma de produtos resultantes da metabolização. Nos rins, o principal processo de excreção é por filtração glomerular, embora alguns fármacos também o sejam por secreção e reabsorção tubular. O sangue chega a cada nefrónio através da arteríola aferente que penetra no pólo vascular do glomérulo de Malpighi, constituído por um

aglomerado de capilares, e se encontra envolvido pela cápsula de Bowman. Estes capilares têm poros por onde o sangue é filtrado para a cápsula de Bowman. Desta cápsula o filtrado é levado pelo túbulo contornado proximal, ansa de Henle, túbulo contornado distal e tubos colectores, cálice e bacinete até aos ureteres. Contudo, terá de haver reabsorção da maioria da água, sais minerais, aminoácidos e glicose, o que acontece principalmente nos túbulos contornados proximais. Os fármacos também são filtrados, alguns reabsorvidos e outros são excretados do sangue para os túbulos. Tanto a reabsorção como a excreção tubulares processam-se fundamentalmente através de transportadores.

No processo de filtração glomerular o fármaco que chega no sangue, com uma determinada pressão, é ultrafiltrado. Uma vez no lúmen dos túbulos do nefrónio, o fármaco ou metabolito pode ou não ser reabsorvido, o que depende da existência de transportadores apropriados na parede dos túbulos e de um gradiente de concentração apropriados para esse transporte. É de salientar que apenas a fracção livre do fármaco poderá sofrer filtração glomerular, sendo certo que a porção de fármaco unida às proteínas plasmáticas não aparece, em condições normais, no filtrado que vai para o túbulo contornado proximal.

Existe uma série de factores fisiopatológicos que, por condicionarem a excreção renal, são passíveis de influenciar o regime terapêutico que se pretende implementar. Um dos principais factores é a idade, uma vez que, num recém-nascido a função renal ainda não está completamente desenvolvida e, num adulto a tendência da função renal é para se ir degradando. Outro factor é a existência de múltiplas patologias que directa (insuficiência renal), ou indirectamente (insuficiência cardíaca), podem afectar a excreção renal dos fármacos. Se um doente tiver uma insuficiência renal e o fármaco for eliminado pelos rins, pode acontecer uma grave intoxicação, sendo este um dos processos mais frequente de intoxicação iatrogénica na prática clínica. Neste sentido, é fundamental chamar atenção de que o indicador do desempenho da função renal é a creatinina sérica, a partir do qual é possível individualizar a posologia.

Para além dos rins existem outras vias para eliminar os fármacos, dependendo das propriedades físico-químicas de cada um. A via biliar (pelo fígado) é a segunda via mais importante, não exigindo que o fármaco ou metabolito seja hidrossolúvel. Outras vias de eliminação são a via ocular, pelas lágrimas; a via cutânea, pela pele; a via gastrointestinal, pelas fezes, para alguns antibióticos; e a via respiratória.

FARMACODINAMIA

A farmacodinamia estuda os mecanismos de acção e os efeitos dos fármacos no organismo. Existe uma estreita relação entre o perfil cinético de um fármaco e a resposta obtida por esse mesmo fármaco. Contudo, na prática, o mais importante é conhecer a relação que é estabelecida entre a concentração plasmática de um fármaco e a sua concentração nas estruturas celulares onde a sua acção se exerce. Esta relação irá permitir que determinado regime posológico origine uma resposta terapêutica apropriada, utilizando-se para o efeito o conceito de janela terapêutica. A janela terapêutica consiste no conjunto das doses terapêuticas, ou seja, o intervalo entre a dose eficaz mínima e a dose eficaz máxima. Todavia, este conceito tem um valor relativo, na medida em que, na sua génese, está sempre subjacente uma probabilidade estatística de se conseguir uma resposta terapêutica adequada numa percentagem significativa de pacientes. Nem sempre as mesmas concentrações plasmáticas obtêm as mesmas respostas em todos os pacientes, mas certamente na sua maioria. A janela terapêutica é aquilo que pretendemos alcançar quando escolhemos determinado regime posológico, sabendo, contudo, que em alguns doentes as concentrações poderão ser em excesso ou defeito. Actualmente, o conceito de janela terapêutica constitui o indicador mais fiável de comparação entre as concentrações plasmáticas e o efeito terapêutico apropriado. (Guimarães 2006)

IATROGENIA MEDICAMENTOSA

É comum dizer-se que as reacções adversas dos fármacos são tão antigas como a Medicina. (Guimarães 2006)

Com a introdução, na prática clínica, de fármacos mais eficazes e com um maior grau de toxicidade, o problema da doença iatrogénica medicamentosa, ganhou maior visibilidade, tendo-se agravado como resultado do progresso científico e tecnológico. Contudo, a introdução de novos fármacos contribuiu para o aumento da esperança média de vida nos últimos anos, o que mostra que o benefício excede largamente os riscos das modernas terapêuticas medicamentosas.

Em sentido lato, a doença iatrogénica é toda a perturbação ou doença que é provocada pelo médico e que se traduz por prejuízo ou agressão do doente. De maior impacto é a doença iatrogénica medicamentosa devido a uma prescrição

terapêutica incorrecta ou desnecessária, à escolha de um medicamento com deficiente índice risco/benefício, à existência de interacções medicamentosas e às reacções adversas do próprio medicamento. Porém, a doença iatrogénica medicamentosa pode não ter origem no médico, como nos casos de automedicação e dos medicamentos de venda livre; ou não estar causalmente ligada à administração de um medicamento por omissão da prescrição; ou por omissão de informação por parte do paciente durante a realização da história clínica, ou seja, o paciente poderá omitir ao médico determinada patologia ou medicação.

As causas mais comuns de doenças iatrogénicas medicamentosas são os anti-inflamatórios não esteróides, os antibióticos, os diuréticos, os tranquilizantes, os corticosteróides, a varafrina, os anti-neoplásicos e os hipoglicemiantes.

Há dois factores a ter em consideração na doença iatrogénica, o fármaco (biodisponibilidade, via de administração, dose e duração do tratamento) e o doente (idade, sexo, gravidez, doenças adquiridas, alergias e factores genéticos).

EFEITO DOS FÁRMACOS NOS RINS

As doenças renais iatrogénicas podem surgir como consequência de erros médicos ou como resultado de efeitos colaterais dos fármacos. Nos últimos anos, temos vindo a assistir à introdução de um número crescente de potentes fármacos, existindo uma grande variedade de fármacos potencialmente nefrotóxicos. Também a lista de patologias, causadas pelos efeitos indesejáveis dos fármacos, é muito longa e diversificada. Além disso, é importante ter em consideração a existência de alguns factores de risco que permitem o aparecimento da nefrotoxicidade dos fármacos. O mais importante é a idade avançada onde se assiste a uma deterioração da função renal. (Hoitsma 1991, Rutkowski 2010)

Uma questão fundamental é a consciência do perigo por ambas as partes: tanto o médico, como os pacientes, devem ter em consideração a potencial nefrotoxicidade dos fármacos. (Rutkowski 2010)

O termo nefrotoxicidade engloba todo o conjunto de distúrbios da função renal condicionado por fármacos, agentes químicos ou de diagnóstico. A nefrotoxicidade pode ser directa ou indirecta, em consequência de perturbações desencadeadas a nível extra-renal.

A nefrotoxicidade condicionada por alguns fármacos pode variar na sua expressão, dependendo de factores relacionados com o fármaco propriamente dito, com a dose

ministrada, com a duração da exposição e com factores do próprio doente. Neste sentido, o médico deverá ter um conhecimento profundo sobre o potencial nefrotóxico dos diferentes fármacos e dos factores que predis põem ao desenvolvimento dessa nefrotoxicidade, a fim de evitar essas situações. Uma actuação médica esclarecida deverá ter em conta, não só a prevenção e atenuação dos episódios de nefrotoxicidade, como também a sua detecção, monitorização e terapêutica precoces.

A nefrotoxicidade pode apresentar-se sob a forma de insuficiência renal aguda, relacionada com necrose tubular aguda e nefrite intersticial alérgica, ou sob a forma de insuficiência renal crónica relacionada com nefrite intersticial crónica e síndrome nefrótica ou ainda alterações de fluidos, de electrólitos e do equilíbrio ácido-base. (Hoitsma 1991, Delmas 1995, Mark 2005, Zadrazil 2006, Rutkowski 2010)

- INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA

A insuficiência renal aguda caracteriza-se pelo rápido declínio da taxa de filtração glomerular em algumas horas ou dias. Os rins, abruptamente, param de funcionar por completo, ou quase por completo, podendo, eventualmente, recuperar a sua função quase normal. (Guyton 2002, Fauci 2008)

Em geral, a insuficiência renal aguda é assintomática, sendo apenas diagnosticada após a realização de análises bioquímicas onde se verificam elevadas concentrações de ureia e creatinina sérica. A insuficiência renal aguda geralmente é considerada reversível, embora a recuperação das concentrações séricas basais da creatinina, depois da lesão renal podem não ser suficientemente sensíveis para detectar danos irreversíveis, podendo contribuir para o desenvolvimento de doença renal crónica. (Star 1998, Fauci 2008)

As causas de insuficiência renal aguda, para finalidades diagnósticas e terapêuticas, podem ser divididas em três principais grupos: insuficiência renal aguda pré-renal, resultante da diminuição do suprimento sanguíneo para os rins e, pode ser devida a insuficiência cardíaca, com débito cardíaco reduzido e baixa pressão arterial ou condições associadas a diminuição do volume sanguíneo e a baixa pressão arterial, como ocorre na hemorragia intensa; insuficiência renal aguda intra-renal, devido a anormalidades do próprio rim, que afectam os vasos sanguíneos, os glomérulos ou

os túbulos; insuficiência renal aguda pós-renal, indicando a obstrução do tracto urinário. (Guyton 2002, Fauci 2008)

Uma das causas de insuficiência renal aguda intra-renal é a necrose tubular aguda ou necrose tubular aguda nefrotóxica, que é devida a toxinas e fármacos. Como a maioria das nefrotoxinas, a sua incidência é maior na população idosa e nos pacientes com doença renal crónica pré-existente ou exposição simultânea a outras toxinas. Existe uma longa lista de tóxicos renais e de fármacos capazes de lesar o epitélio tubular e de causar insuficiência renal aguda. Os antibióticos e os agentes anti-neoplásicos, são dois dos fármacos que podem provocar insuficiência renal aguda após vários dias de tratamento. Cada uma dessas substâncias tem uma acção tóxica específica sobre as células epiteliais tubulares renais, causando a morte de muitas delas.

Consequentemente, as células epiteliais desprendem-se da membrana basal e causam obstrução dos túbulos. Nalguns casos, a membrana basal também é destruída. Se a membrana basal permanecer intacta, novas células epiteliais tubulares podem crescer ao longo da superfície da membrana, de forma que o túbulo efectua o seu próprio processo de reparação em cerca de 10 a 20 dias.

Como não existem intervenções terapêuticas específicas (apenas a suspensão da exposição ao fármaco) para a necrose tubular aguda nefrotóxica, a profilaxia tem um papel fundamental. A incidência da necrose tubular aguda nefrotóxica pode ser reduzida pelos ajustes do tratamento (dose e frequência) dos fármacos nefrotóxicos com base no peso corporal e na taxa de filtração glomerular. Deve-se salientar que a creatinina sérica é um indicador relativamente insensível da taxa de filtração glomerular, principalmente em pacientes jovens ou idosos. Neste sentido, quando a creatinina sérica não se encontra estabilizada (por exemplo, durante a evolução da insuficiência renal aguda), para o ajuste de doses, é recomendável estimar a taxa de filtração glomerular com base em determinados factores como a idade, o sexo, o peso e a raça. A taxa de filtração glomerular permite detectar alterações na função renal global (detecção precoce de insuficiência renal), monitorização da função renal e fornece orientações na prescrição de fármacos. Neste sentido, as estimativas da taxa de filtração glomerular são os melhores índices do nível da função renal. (Guyton 2002, Jones 2003, Mark 2005, Fauci 2008)

Outra das causas de insuficiência renal aguda intra-renal é a nefrite intersticial alérgica, que pode ser desencadeada por vários fármacos, como antibióticos, anti-inflamatórios não esteróides, diuréticos e anticonvulsivantes. Caracteriza-se por

infiltração do interstício tubular por granulócitos, macrófagos e/ou linfócitos, bem como por edema intersticial. As manifestações clínicas são febre, erupção eritematosa e artralgias depois da exposição a um fármaco, embora frequentemente, não haja manifestações sistémicas de hipersensibilidade. Os fármacos desencadeantes mais comuns são os antibióticos e os anti-inflamatórios não esteróides. A maioria dos pacientes recupera a função renal, total ou parcialmente, após suspensão do fármaco, não sendo, portanto, necessária qualquer outra medida adicional. A prescrição de glicocorticóides pode acelerar a remissão da nefrite intersticial alérgica, embora os estudos ainda não sejam conclusivos. (Fauci 2008)

- INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA

A insuficiência renal crónica resulta da perda irreversível, significativa e contínua da quantidade de nefrónios. A doença renal crónica inclui uma série de processos fisiopatológicos associados à função renal anormal e ao declínio progressivo da taxa de filtração glomerular. (Fauci 2008)

A doença renal crónica é um problema de saúde pública mundial com uma incidência e prevalência aumentada. (Levey 2003)

A fisiopatologia da doença renal crónica caracteriza-se, de modo geral, por dois grupos de mecanismos lesivos: mecanismos desencadeantes específicos de etiologia subjacente (imunocomplexos e mediadores da inflamação em alguns tipos de glomerulonefrite ou exposição às toxinas em algumas doenças dos túbulos e interstício renal) e mecanismos progressivos com hiperfiltração e hipertrofia dos nefrónios remanescentes. As respostas à redução da quantidade de nefrónios são mediadas por hormonas, citocinas e factores de crescimento.

Existem vários factores que aumentam o risco de desenvolver doença renal crónica mesmo em indivíduos com taxa de filtração glomerular normal, sendo eles a hipertensão, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doenças auto-imunes, idade avançada, descendência africana, história familiar de doença renal, episódio de insuficiência renal aguda e existência de proteinúria e sedimento urinário anormal ou anormalidades estruturais do tracto urinário. (Fauci 2008)

A nefrite intersticial crónica é a doença primária ou secundária do interstício renal. Em geral, pode resultar de lesão vascular, glomerular ou tubular, destruindo os nefrónios ou pode envolver a lesão primária do interstício renal por tóxicos,

fármacos e infecções bacterianas. É frequente em pacientes que tomam anti-inflamatórios não esteróides ao longo de muitos anos. Há acumulação de moléculas no organismo, desencadeando fenómenos isquémicos da microcirculação renal, libertam-se citocinas e outros mediadores da inflamação e há produção de matriz extracelular. (Whelton 1991)

Muitos pacientes com doença renal desenvolvem síndrome nefrótica, que se caracteriza pela perda de grande quantidade de proteínas plasmáticas na urina, associado a hipoalbuminémia e hiperlipidémia. Nalguns casos, ocorre sem qualquer evidência de outras anomalias significativas da função renal, mas mais frequentemente, o processo está associado a algum grau de insuficiência renal. (Guyton 2002)

A causa da perda de proteínas na urina consiste no aumento da permeabilidade da membrana glomerular. Neste sentido, qualquer doença capaz de aumentar a permeabilidade dessa membrana pode originar síndrome nefrótica.

As consequências clínicas são muitas e incluem a retenção de sódio e formação de edema, tromboembolias e infecções. (Ducloux 2010)

A etiologia do síndrome nefrótico é muito diversificada. Neste sentido, pode ser dividido em síndrome nefrótico primário, causado por doenças intrínsecas ao rim, como doenças glomerulares; e síndrome nefrótico secundário, causado por doenças ou factores extrínsecos ao rim, como o lúpus eritematoso sistémico, diabetes mellitus, linfoma, leucemia, doenças infecciosas como a sífilis, SIDA, hepatites B e C, malária e exposição a drogas, como anti-inflamatórios não-esteróides, penicilamina, mercúrio, lítio e heroína. (Lane 2010)

Os sinais e sintomas evidentes de doença renal crónica, geralmente estão ausentes, até que o paciente entre em insuficiência renal. Esta situação gera, frequentemente, nos pacientes, negação e dúvida. Na história clínica dos pacientes há relatos de hipertensão, diabetes mellitus e distúrbios gestacionais. É de extrema importância obter a descrição detalhada de todos os fármacos utilizados pelo paciente, porque muitas vezes os pacientes não referem o uso continuado de analgésicos. Outros fármacos a serem considerados são os anti-inflamatórios não esteróides e os antibióticos. Na doença renal crónica, os anti-inflamatórios não esteróides devem ser evitados pois podem agravar ainda mais a deterioração renal, e alguns antibióticos exigem a redução da sua dose ou a alteração dos intervalos entre tomas. (Fauci 2008)

Relativamente às alterações hidro-electrolíticas, verifica-se que em muitos pacientes tratados com anti-inflamatórios não esteróides, há retenção hidrosalina, resultando em edema moderado, aumento de peso e diminuição da eficácia da terapêutica anti-hipertensora. A incidência deste efeito adverso aumenta com o aumento da duração do tratamento com anti-inflamatórios não esteróides. (Whelton 1991)

Os fármacos mais utilizados na clínica de Medicina Dentária

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES

Os anti-inflamatórios não esteróides, constituem um grupo de fármacos muito heterogéneo que, de modo geral, possuem um efeito analgésico, antipirético e anti-inflamatório, não causando dependência física. O seu principal mecanismo de acção consiste na inibição da síntese de prostaglandinas que, se por um lado, é responsável pelos seus efeitos, por outro lado, é responsável por muitas das suas reacções adversas. Quase todos os anti-inflamatórios não esteróides são analgésicos e antipiréticos mas nem todos são anti-inflamatórios.

Os anti-inflamatórios não esteróides são usados como analgésicos no controlo da dor ligeira a moderada, incluindo dor dentária, no controlo da dor associada a situações inflamatórias agudas e crónicas, e como antipiréticos. Assim sendo, são eficazes na maioria das situações de dor dentária e orofacial, bem como no controlo da dor pós-operatória, pelo que são analgésicos de 1ª linha no tratamento de dor dentária (principalmente na dor moderada a grave). Um aspecto fundamental a considerar quando se prescrevem anti-inflamatórios não esteróides é a grande variabilidade individual na resposta a estes fármacos, relativamente aos efeitos terapêuticos e indesejáveis.

Os anti-inflamatórios não esteróides diminuem a síntese de prostaglandinas, por inibição das cicloxigenases (COXs). As prostaglandinas estão envolvidas em mecanismos locais da homeostase e em diversos processos fisiopatológicos, desempenhando um papel importante na resposta inflamatória, nos mecanismos de produção da dor e no desencadear da resposta febril. A cicloxigenase-1 (COX-1) é uma enzima com elevada actividade na mucosa gástrica, plaquetas, endotélio vascular e rim. Neste sentido, as prostaglandinas sintetizadas por acção desta enzima estão envolvidas em processos de regulação local da homeostase, na manutenção da integridade da mucosa gástrica, da função plaquetária e no fluxo sanguíneo renal. A cicloxigenase-2 (COX-2) é uma enzima que apresenta pouca actividade em condições fisiológicas. Contudo, está presente de modo constitutivo no SNC, rim, tumores do cólon, ossos e cartilagem, mas a sua função ainda não está completamente esclarecida. (Devillier 2001, Harirforoosh 2009)

Os anti-inflamatórios não esteróides são ácidos fracos, bem absorvidos pelo tracto gastrointestinal, têm uma distribuição ampla e ligam-se em grau elevado às proteínas plasmáticas, são metabolizados no fígado e excretados por via renal. Apresentam um tempo de semi-vida plasmática muito variável. Alterações na

farmacocinética destes fármacos podem contribuir para a nefrotoxicidade. Por exemplo, os idosos têm diminuição da água corporal total e da albumina sérica, o que aumenta a concentração da fracção livre do fármaco e, possivelmente os seus efeitos. Quando há compromisso da função hepática, diminui a metabolização de alguns dos anti-inflamatórios não esteróides em metabolitos inactivos, com aumento da semivida do fármaco activo. Uma vez que até cerca de 50% dos fármacos inalterados ou seus metabolitos são eliminados pelo rim, quando a função renal está comprometida, a duração de acção do fármaco activo aumenta, aumentando também o seu potencial para produzir efeitos adversos. (Schlondorff 1993)

O uso destes fármacos no controlo da dor dentária é geralmente de curta duração e a sua prescrição a indivíduos saudáveis, normalmente, não representa uma ameaça para a função renal. Contudo, em indivíduos susceptíveis, podem causar redução da perfusão renal, retenção de sódio e água e diminuição da função renal. Os inibidores selectivos da cicloxigenase-2 também afectam a função renal, pois esta enzima está presente de modo constitutivo no rim. (Whelton 1999)

Os anti-inflamatórios não esteróides têm uma grande utilidade clínica, mas são das causas mais frequentes de iatrogenia. O seu uso crónico e indiscriminado e as interacções farmacológicas em que estão envolvidos faz com que sejam responsáveis por episódios frequentes de nefrotoxicidade.

Está contra-indicado em pacientes com doença renal, inflamatória intestinal, cardíaca, hepática, respiratória ou com história prévia de hipersensibilidade, tensão arterial elevada, idosos e grávidas ou em período de amamentação. Estes pacientes só devem tomar os anti-inflamatórios não esteróides sob vigilância médica, na medida em que o seu uso requer precauções especiais. (Devillier 2001)

- IBUPROFENO

O ibuprofeno é o anti-inflamatório não esteróide que deve ser usado como primeira escolha no controlo da dor dentária de curta duração, devido à sua comprovada eficácia e segurança. O ibuprofeno é um derivado do ácido propiónico e inibe reversivelmente as cicloxigenase-1 e cicloxigenase-2. A absorção do ibuprofeno com sais de lisina e de arginina solubilizados têm um início de acção mais rápido, atingindo concentrações sanguíneas mais elevadas. Ligam-se em grau elevado às proteínas plasmáticas, mas ocupam pequenas partes dos lugares de ligação disponíveis. Assim sendo, parecem não interagir com outros fármacos que também

se ligam às proteínas plasmáticas, como os anticoagulantes e os antidiabéticos orais. São metabolizados em compostos inactivos e excretados por via renal.

PARACETAMOL

Em situações em que os anti-inflamatórios não esteróides estão contra-indicados, pode usar-se o paracetamol.

O paracetamol, derivado do para-aminofenólico, apresenta propriedades analgésicas e antipiréticas. Em doses terapêuticas, quase não apresenta efeitos indesejáveis. O seu mecanismo de acção ainda não está completamente esclarecido, sabe-se que é um fraco inibidor das cicloxigenases periféricas.

Apresenta boa absorção, com um tempo de semi-vida de duas a quatro horas, distribui-se uniformemente pelos tecidos e fluidos do organismo, é metabolizado no fígado, por conjugação, e excretado pelos rins.

A utilização crónica de doses relativamente elevadas de paracetamol pode causar hepatite tóxica e lesões renais crónicas. Contudo, mesmo em doses terapêuticas, pode-se observar hepatotoxicidade em pacientes com factores de risco como, o alcoolismo, a SIDA e a hepatite C.

Está contra-indicado em pacientes com insuficiência renal, pois o seu uso crónico e a sobredosagem podem causar necrose tubular. (Devillier 2001)

ANTIBIÓTICOS

- AMOXICILINA / ÁCIDO CLAVULÂNICO

As infecções dentárias e orofaciais são normalmente provocadas por microrganismos que fazem parte da flora oral normal. Na cavidade oral encontram-se várias bactérias aeróbias Gram-positivo, mais raramente Gram-negativo e uma variedade de bactérias anaeróbias Gram-positivo e Gram-negativo.

A maioria das infecções dentárias pode ser tratadas eficazmente com uma penicilina, administrada por via oral. As penicilinas são antibacterianos lactâmicos β que contêm na sua molécula um anel lactâmico β , cuja integridade é essencial para a actividade antibacteriana.

Os antibacterianos devem apresentar toxicidade selectiva, ou seja, devem ser tóxicos para o microrganismo infeccioso, mas inócuos para o hospedeiro.

As penicilinas diferem significativamente na taxa de absorção após administração oral. Ligam-se em percentagem variável às proteínas plasmáticas, tendo uma distribuição ampla no organismo. São pouco solúveis, pelo que não penetram nas células. A maioria é excretada por via renal na sua forma original, outras são excretadas pela via biliar. Em pacientes com insuficiência renal, por vezes, é necessário fazer ajustes de dose.

As principais reacções adversas são reacções de hipersensibilidade às penicilinas, acção irritante para os tecidos, superinfecções e desequilíbrios electrolíticos. Estes desequilíbrios electrolíticos surgem quando as penicilinas são administradas em doses elevadas sob a forma de sais sódicos ou potássicos, principalmente em pacientes com patologias renais ou cardíacas.

As penicilinas estão contra-indicadas em pacientes alérgicos a estes fármacos. Em alternativa, o médico poderá prescrever um macrólido, como a azitromicina, a claritromicina ou a eritromicina, que também apresentam actividade contra grande parte dos microrganismos aeróbios e anaeróbios orais, e são muito pouco tóxicos.

Em pacientes com insuficiência renal recomenda-se redução da posologia.

A amoxicilina e a associação de amoxicilina com ácido clavulânico são os fármacos mais usados na prática clínica.

A amoxicilina é uma penicilina de largo espectro, eficaz contra bactérias aeróbias e a maioria das bactérias anaeróbias presentes na cavidade oral. Está indicada no tratamento de infecções mistas.

A associação amoxicilina com ácido clavulânico é eficaz contra muitas bactérias que se tornaram resistentes à amoxicilina.

Conclusões

Os rins são órgãos essenciais para a manutenção e saúde do organismo, desempenhando diversos processos fisiológicos complexos e fundamentais.

A agressão aos diversos elementos constituintes do rim, como por exemplo, o efeito tóxico dos fármacos, pode alterar as suas funções desencadeando insuficiência renal aguda ou crónica.

Neste sentido, a nefrotoxicidade dos fármacos pode provocar necrose tubular aguda, nefrite intersticial alérgica, nefrite intersticial crónica, síndrome nefrótica, alterações dos fluidos, dos electrólitos e do equilíbrio ácido-base.

Os anti-inflamatórios não esteróides, o paracetamol e os antibióticos, fármacos muito usados na prática clínica de Medicina Dentária, em doses terapêuticas, e sob condições normais, não são nefrotóxicos. Contudo, Os anti-inflamatórios não esteróides e o paracetamol, são dos fármacos que mais provocam doença iatrogénica devido ao seu uso crónico e indiscriminado, tornando-se num problema potencialmente grave de saúde pública.

Na decisão clínica da prescrição de um fármaco, o médico deve sempre considerar a especificidade do paciente e a sua própria experiência. A realização de uma história clínica minuciosa e detalhada também é fundamental. Para além disso, a selecção do fármaco mais apropriado deve ter em consideração a eficácia, a segurança e o custo. Não há nenhum protocolo clínico que sirva para todas as situações. O paciente deve ser avaliado periodicamente para eventuais ajustes da medicação de modo a obter a melhor relação risco/benefício.

Bibliografia

Allegaert K. et al. (2010) *Renal Side Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Neonates*, *Pharmaceuticals*, 3, 393-405.

Bush T. M., Shlotzhauer T.L., Imai K.,(1991) *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Proposed Guidelines for Monitoring Toxicity*, *West J Med.*; 155(1): 39–42.

Dawson A.H., Whyte I.M. (1999) *Therapeutic drug monitoring in drug overdose*, *JClin Pharmacol*, 48, 278–283.

Delmas P.D. (1995) *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and renal function*, *Oxford Journals, Medicine Rheumatology*, Vol XXXIV, Suppl 1, 25-28.

Devillier P. (2001) *Pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and ENT pathology*, *Presse Med.*, 22-29; 30(39-40 Pt 2):70-9.

Ducloux D. (2010) *Physiopathology and treatment of nephrotic syndrome complications*, *Nephrol Ther.*

Ejaz P., Bhojani K., Joshi V.R. (2004) *NSAIDs and Kidney* *JAPI* , Vol. 52, 632-640.

Esperança Pina, J.A. (2004) *Anatomia Humana dos Órgãos*, Lidel, 233-258.

Fauci A. et al. (2008) *Harrison`s - Principles of Internal Medicine*, vol II, 17th edition, McGraw Hill.

Gartner L., Hiatt J. (2003) *Tratado de Histologia*, 2^aed. Guanabara Koogan, 357-377.

Guidance for Industry (2010) *Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function — Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling* *Drug Clinical Pharmacology*.

Guimarães S. et al. (2006) *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*, 5^aed, Porto Editora, 14-35, 912-922, 962-971.

Guyton A., Hall J. (2002) *Tratado de Fisiologia Médica*, 10ªed. Guanabara Koogan, 250-358.

Guyton A., Hall J. (1998) *Fisiologia Humana e Mecanismos das Doenças*, 6ªed. 191-244.

Harirforoosh S, Jamali F. (2009) *Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. *Expert Opin Drug Saf.*, 8(6):669-81.

Hoitsma AJ, Wetzels JF, Koene RA. (1991) *Drug-induced nephrotoxicity. Aetiology, clinical features and management*, *Drug Saf.* Mar-Apr; 6(2):131-47.

Jones G. (2003) *The National Kidney Foundation Guideline on Estimation of the Glomerular Filtration*, *RateClin Biochem Rev.* August; 24(3): 95–98.

Koeppen B., Stanton B. (2009) *Berne & Levy: Fisiologia*, 6ªed. Mosby Elsevier, 561-653.

Lane J.C. (2010) *Nephrotic Syndrome*, *Pediatr Nephrology*, 25(2):241-52.

Levey A.S. et al (2003) *National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*. *Clinical Guidelines*, *Ann Intern Med.*;139:137-147.

Levey A.S. et al (2007) *Chronic Kidney Disease: Common, Harmful, and Treatable—World Kidney Day*, *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 401–405.

Manuila L., Manuila A., Lewalle P., Nicoulin M. (2004) *Dicionário Médico*, 3ªed, Climepsi Editores.

Mark A. P. (2005) *Drug-induced nephropathy:an update*, *Drug Safety*, Vol. 4, No. 4, 689-706.

Moghal N.E., Hegde S., Eastham K.M. (2004) *Ibuprofen and acute renal failure in a toddler*, *Arch Dis Child* 89:276–277.

National Kidney Foundation. K/DOQI (2002) *Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*.

Netter, F.H. (2006) *Atlas de Anatomia Humana*, 3ªed, Saunders Elsevier, 319-326.

Perazella M.A. (2009) *Renal vulnerability to drug toxicity*. Clin J Am Soc Nephrol. Jul; 4(7):1275-83.

Rutkowski B. (2010) *Iatrogenic kidney diseases*, Pol Merkur Lekarski. 28(163):66-70.

Schneider V. (2006) *Association of Selective and Conventional Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs with Acute Renal Failure: A Population-based, Nested Case-Control Analysis* Am J Epidemiol ,164:881–889

Schlondorff D. (1993) *Renal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs* Kidney International 44, 643–653.

Star R.A. (1998) *Treatment of acute renal failure*. Kidney International 54, 1817–1831.

Whelton A, Hamilton C.W. (1991) *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function*. J Clin Pharmacol. Jul;31(7):588-598.

Whelton A, (1999) *Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications*. Am J Med. May 31;106(5B):13S-24S.

Zadrazil J. (2006) *Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the kidney* Vnitr Lek. Jul-Aug; 52(7-8):686-90.

<http://www.kidneyatlas.org/toc.htm> visitado em Janeiro 2010.

www.kidney.org/ visitado em Fevereiro de 2010.

www.infarmed.pt visitado em Maio 2010.