

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIII

Capítulo 5

IMPACTO DO USO PROLONGADO DE AINEs NA SAÚDE HEPÁTICA: RISCOS, MECANISMOS E ESTRATÉGIAS PREVENTIVAS

DANYELA MARIA LEAL ROCHA¹
ANA CLARA COELHO DA COSTA¹
ANTÔNIO KLEITON DE SOUSA²
RAFAEL DA SILVA PRUDÊNCIO²
VANDERLENE OLIVEIRA RODRIGUES¹
LARA DA CUNHA MUNIZ³
THEREZA FERNANDA CONCEIÇÃO DE SOUSA³
GABRIEL DA CRUZ SANTOS³
ADÃO SANTIAGO DE SOUSA OLIVEIRA³
FRANCISCO EDUARDO CANUTO MARTINS¹
IVÃ SALES MAGALHÃES¹
ALICIA MARIA ROCHA LEAL⁴
DAKSON DOUGLAS ARAÚJO²
DIVA DE AGUIAR MAGALHÃES⁵
ANDRÉ LUIZ DOS REIS BARBOSA⁶

1. Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
2. Mestrado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
3. Graduando em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
4. Graduanda em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Piauí – UFPI.
5. Doutora pela Rede Nordeste de Biotecnologia – RENORBIO/UFPI.
6. Docente do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

Palavras-chave

AINEs; Hepatotoxicidade; Lesão Hepática.

INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) correspondem a uma classe de medicamentos farmacoterapêutica quimicamente heterogêneos, utilizados mundialmente de forma ampla no tratamento da inflamação e dor leves a moderada (MEUNIER & LARREY, 2018). Tais medicamentos são apontados como os principais agentes anti-inflamatórios e analgésicos, estando entre as classes de medicamentos mais prescritos. Para se ter uma ideia, anualmente, cerca de 70 milhões de prescrições de AINEs são realizadas nos Estados Unidos (SCHMELTZER *et al.*, 2016).

Contudo, apesar dos seus efeitos terapêuticos, o uso contínuo e/ou altas doses de AINEs podem levar ao desenvolvimento de efeitos adversos indesejados em sistemas e órgãos do corpo humano, incluindo o fígado. Assim, a lesão hepática induzida por medicamentos (LHIM) se constitui como uma das mais graves reações adversas a medicamentos, sendo a causa mais comum da sua retirada do mercado e da restrição de prescrições (DONATI *et al.*, 2016). Neste cenário, os AINEs são considerados os principais causadores de LHIM em todo o mundo (ZOUBEK *et al.*, 2020).

Assim, percebe-se que é crescente a preocupação com os riscos que o uso contínuo desses anti-inflamatórios pode gerar. Desse modo, embora sejam eficazes em reduzir a inflamação e aliviar a dor, a ocorrência de hepatotoxicidade devido ao seu uso torna-se um problema crítico na prática clínica. Desse modo, a lesão hepática induzida por AINEs pode provocar, entre outras coisas, insuficiência hepática, hepatite aguda e, em casos mais graves, necessidade de transplante do órgão (SCHMELTZER *et al.*, 2016; BENIC *et al.*, 2021). Com isso, a compreensão acerca dos mecanismos fisiopatológicos da lesão hepática induzida por AINEs é crucial para

o desenvolvimento de diretrizes de manejo, prevenção e monitoramento, com o intuito de melhorar a saúde dos pacientes.

Algumas hipóteses podem ser levantadas para explicar de que forma o uso contínuo de AINEs pode prejudicar a saúde hepática. Assim, a utilização contínua desses medicamentos pode ocasionar ao fígado estresse oxidativo, provocando toxicidade e danos aos hepatócitos (ALKANDARI *et al.*, 2024). Tal hipótese indica que os AINEs promovem a liberação de radicais livres que causam lesão ao órgão. Há a hipótese de que reações idiossincráticas intrínsecas de cada indivíduo, associadas a alterações genéticas ou metabólicas, podem predispor ao desenvolvimento de lesão hepática induzida por AINEs (SCHMELTZER *et al.*, 2016). Além disso, sabe-se que o risco pode ser aumentado substancialmente quando há aumento da dose e o uso prolongado de AINEs, em comparação à utilização em baixas doses e uso ocasional (DONATI *et al.*, 2016). Ademais, outras comorbidades, interações medicamentosas e disfunção hepática preexistente em indivíduos que fazem uso contínuo de AINEs também podem contribuir para o desenvolvimento de lesão hepática (KUMAR *et al.*, 2021; HOOFNAGLE; BJÖRNSSON, 2019).

Com isso, este trabalho apresenta como objetivo geral investigar o impacto do uso contínuo de AINEs na saúde hepática, abordando os principais mecanismos de hepatotoxicidade, a prevalência das lesões hepáticas induzidas por medicamentos (LHIM) e as estratégias de manejo, monitoramento e prevenção. Busca-se, com isso, ampliar a compreensão sobre os efeitos adversos associados ao uso prolongado desses fármacos e contribuir para a promoção do uso racional e seguro dos AINEs na prática clínica.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão integrativa de literatura nas bases de dados PubMed, SciELO e Scopus, com o objetivo de reunir e analisar evidências científicas acerca dos impactos do uso contínuo de AINEs sobre a saúde hepática. A metodologia PICO foi utilizada para formular a pergunta de pesquisa e orientar a seleção dos descritores *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, *liver injury* e *hepatotoxicity*, garantindo maior precisão e relevância na busca. Foram incluídos estudos originais, revisões e ensaios clínicos publicados entre os anos de 2020 e 2025 que abordassem os mecanismos fisiopatológicos, a prevalência de lesões hepáticas induzidas por AINEs e as estratégias de prevenção e monitoramento clínico. Ao todo, foram inicialmente identificadas 248 publicações.

Após a remoção de duplicatas e exclusão de trabalhos que não atendiam aos critérios de elegibilidade, restaram 20 artigos para leitura na íntegra. Destes, 14 foram considerados pertinentes ao objetivo desta pesquisa por apresentarem evidências sólidas sobre a associação entre o uso prolongado de AINEs e o comprometimento hepático. Esses estudos formaram a base para a discussão dos achados e para a análise crítica das implicações clínicas e preventivas relacionadas ao uso racional desses medicamentos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados convergem quanto à constatação de que o uso contínuo de AINEs exerce impacto negativo sobre o fígado, com diferentes mecanismos moleculares envolvidos na hepatotoxicidade. Embora o principal foco de LaForge *et al.* (2023) tenha sido a disfunção renal, os autores destacam que os AINEs também afetam a integridade hepática por meio da

inibição da síntese de prostaglandinas e da indução de estresse oxidativo. Essa condição leva à redução do fluxo sanguíneo hepático, acúmulo de metabólitos tóxicos e aumento do risco de inflamação e necrose hepatocelular, ressaltando a importância do monitoramento laboratorial em tratamentos prolongados.

De modo complementar, Panchal e Sabina (2023) reforçam que o fígado é um dos principais órgãos-alvo da toxicidade induzida por AINEs. Segundo os autores, a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de metabólitos eletrofílicos é central para o dano hepatocelular, uma vez que essas substâncias interagem com proteínas e lipídios, desencadeando inflamação e apoptose. As vias enzimáticas COX e CYP450 são descritas como mediadoras essenciais nesse processo, o que explica as variações individuais na susceptibilidade à lesão hepática.

Em um modelo experimental, Li *et al.* (2024) demonstraram que o ibuprofeno altera o metabolismo hepático por meio da ativação do eixo intestinal FXR-FGF15, levando à superexpressão da enzima Cyp7a1 e à desregulação da síntese de ácidos biliares. Tal mecanismo evidencia uma comunicação intestino-fígado relevante para compreender a fisiopatologia da hepatotoxicidade associada ao uso prolongado de AINEs. Schleiff *et al.* (2021), por sua vez, mostraram que modificações químicas em compostos da classe difenilamina podem intensificar o potencial tóxico hepático. A halogenação dessas moléculas aumentou a bioativação e a ligação covalente a proteínas hepáticas, promovendo dano celular e inflamação.

Chang *et al.* (2020) corroboram essas evidências ao demonstrar que o uso prolongado de AINEs, mesmo em doses terapêuticas, pode elevar significativamente as transaminases séricas e precipitar hepatite induzida por fármacos,

especialmente em pacientes com comorbidades. Os autores defendem o uso de curta duração e o monitoramento laboratorial como medidas indispensáveis para reduzir complicações hepáticas e renais.

Além dos mecanismos metabólicos, reações idiossincráticas e imunomediadas também foram descritas. Bessone e Björnsson (2023) destacam que os AINEs, assim como alguns imunobiológicos, podem desencadear respostas imunes anômalas mediadas por linfócitos T e citocinas inflamatórias, resultando em hepatite autoimune induzida por fármacos. Casos clínicos raros, como o relatado por Lobato *et al.* (2021), reforçam a possibilidade de hipersensibilidade sistêmica com envolvimento hepático, exigindo a suspensão imediata do medicamento.

Evidências clínicas adicionais mostram que mesmo fármacos clássicos, como a aspirina, podem provocar elevação de enzimas hepáticas e anemia hemolítica em tratamentos prolongados, especialmente em populações pediátricas, como relatado por Altay *et al.* (2021). De modo semelhante, estudos em modelos animais, como o de González-Corrales *et al.* (2020), confirmam alterações histológicas compatíveis com dano hepatocelular e reforçam que o risco de toxicidade é dose e tempo-dependente.

Outros trabalhos abordaram possíveis estratégias protetoras. Mohammed e Fadheel (2023) mostraram que a suplementação com vitamina B12 reduziu a necrose e inflamação hepática em modelo de hepatotoxicidade induzida, sugerindo que terapias antioxidantes podem representar uma alternativa promissora para mitigar os efeitos adversos de AINEs. Adicionalmente, Oliveira *et al.* (2022) observaram que a interação de AINEs com materiais biológicos altera a viabilidade celular e favorece o estresse oxidativo, indicando que o uso prolongado desses

fármacos pode interferir em processos regenerativos e amplificar respostas inflamatórias.

De forma geral, os resultados desta revisão apontam para uma relação direta entre a exposição prolongada aos AINEs e o comprometimento hepático, envolvendo tanto mecanismos metabólicos quanto imunológicos. O conjunto das evidências reforça a necessidade de um uso racional desses medicamentos, com monitoramento regular das enzimas hepáticas e avaliação individualizada do risco-benefício. Além disso, destaca-se a urgência de investir em pesquisas voltadas ao desenvolvimento de agentes hepatoprotetores e alternativas terapêuticas mais seguras, visando reduzir o impacto da hepatotoxicidade induzida por AINEs sobre a saúde pública.

Além das pesquisas que abordam diretamente a hepatotoxicidade causada pelos AINEs, estudos recentes exploram mecanismos complementares de proteção e estratégias terapêuticas alternativas. Barrera-Luna e Cazar (2023) demonstraram que a inibição das enzimas fosfolipases A₂, conhecidas por promoverem processos inflamatórios e lesões celulares, pode representar uma estratégia promissora na busca por novos fármacos com potencial hepatoprotetor. Essa via enzimática também está envolvida na fisiopatologia da lesão hepática induzida por AINEs, o que sugere que bloqueadores específicos poderiam minimizar danos oxidativos e inflamatórios associados a esses medicamentos.

De forma complementar, Basheeruddin *et al.* (2023) evidenciaram que a betaína, um osmólito orgânico, é capaz de atenuar os efeitos tóxicos do diclofenaco em fígado de ratos Wistar, reduzindo estresse oxidativo, inflamação e necrose hepatocelular. Esses achados reforçam o potencial de substâncias antioxidantes e meta-

bólicas como coadjuvantes terapêuticos na prevenção da hepatotoxicidade induzida por AINEs.

Por fim, Lima *et al.* (2021) enfatizam, em revisão de revisões sistemáticas, a importância de considerar fatores de segurança durante a prescrição de AINEs, incluindo monitoramento regular das enzimas hepáticas, ajustes de dose e seleção criteriosa do tipo de medicamento, especialmente em pacientes com comorbidades ou uso concomitante de outras drogas.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos por meio desta revisão, pode-se concluir que, apesar de apresentar benefícios terapêuticos no tratamento da inflamação e dor, esses medicamentos quando utilizados de forma prolongada ou em

altas doses, podem estar associados ao desenvolvimento de lesão hepática. Além disso, a partir do presente estudo, foi possível listar possíveis mecanismos fisiopatológicos que contribuem para a lesão hepática, incluindo inflamação, estresse oxidativo, fatores genéticos e reações idiossincráticas.

Por fim, destaca-se a importância do desenvolvimento de alternativas para monitoramento e diagnóstico precoce, além de estratégias para o uso seguro de AINEs e para o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas mais seguras a base de compostos naturais para o tratamento de lesões hepáticas, inflamação e dor, que gerem menos efeitos adversos. Em suma, essas estratégias são cruciais para minimizar o impacto negativo que o uso contínuo de AINEs pode apresentar para o fígado dos pacientes em tratamento, oferecendo-lhes maior segurança e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALKANDARI, F.M. *et al.* Protective effects of propolis and chitosan nanoparticles against ibuprofen-induced hepatotoxicity in albino rats. *Diseases*, v. 12, p. 49, 2024. doi: 10.3390/diseases12030049.
- ALTAY, D. *et al.* Aspirin-induced hepatotoxicity and anemia in children with acute rheumatic fever. *The Turkish Journal of Pediatrics*, v. 63, p. 193, 2021. doi: 10.24953/turkjpmed.2021.02.002.
- BARRERA-LUNA, G. & CAZAR, M.E. Inhibición de enzimas fosfolipasas A2 de venenos totales de serpientes como estrategia en la búsqueda de nuevos fármacos. *Revista Con-Ciencia*, v. 11, p. 45, 2023. doi: 10.53287/khqe6113xv45x.
- BASHEERUDDIN, M. *et al.* Organic osmolyte betaine mitigates the deleterious effects of diclofenac in vivo in wistar albino rats. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 59, 2023. doi: 10.1590/s2175-97902023e201178.
- BENIĆ, M.S. *et al.* Novel therapies for the treatment of drug-induced liver injury: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 785, 2022. doi: 10.3389/fphar.2021.785790.
- BESSONE, F. & BJÖRNSSON, E.S. Drug-induced liver injury due to biologics and immune checkpoint inhibitors. *Medical Clinics of North America*, v. 107, p. 623, 2023. doi: 10.1016/j.mcna.2022.12.008.
- CHANG, R.W. *et al.* Are NSAIDs safe?: assessing the risk-benefit profile of nonsteroidal anti-inflammatory drug use in postoperative pain management. *The American Surgeon*, v. 87, p. 872, 2020. doi: 10.1177/000313482095.
- DONATI, M. *et al.* Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 82, p. 238, 2016. doi: 10.1111/bcp.12938.
- GONZÁLEZ-CORRALES, D. *et al.* Efectos adversos relacionados al uso de AINEs en el manejo de osteoartritis felina y canina. *Revista Colombiana de Ciencia Animal*, v. 13, e781, 2020. doi: 10.24188/recia.v13.n1.2021.781.
- HOOFNAGLE, J.H. & BJÖRNSSON, E.S. Lesão hepática induzida por medicamentos: tipos e fenótipos. *New England Journal of Medicine*, v. 381, p. 264, 2019. doi: 10.1056/nejmra1816149.
- KUMAR, N. *et al.* Drug-induced liver injury and prospect of cytokine based therapy; A focus on IL-2 based therapies. *Life Sciences*, v. 278, p. 119544, 2021. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119544.
- LAFORGE, J.M. *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs: clinical implications, renal impairment risks, and AKI. *Advances in Therapy*, v. 40, 2023. doi: 10.1007/s12325-023-02481-6.
- LI, H. *et al.* Ibuprofen induces hepatic Cyp7a1 expression in mice via the intestinal FXR-FGF15 signaling. *Toxicology Letters*, v. 398, 2024. doi: 10.1016/j.toxlet.2024.05.015.
- LIMA, A.O.L. *et al.* Considerações de segurança na prescrição de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), por meio de uma revisão de revisões sistemáticas. *Annals of the Navarre Health System*, v. 44, p. 261, 2021. doi: 10.23938/assn.0965.
- LOBATO, M. *et al.* Síndrome da pancreca e hipersensibilidade a AINEs: A propósito de um caso clínico. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, v. 29, p. 215, 2021. doi: 10.32932/rpia.2021.09.067.
- MEUNIER, L. & LARREY, D. Recent advances in hepatotoxicity of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Hepatology*, v. 17, p. 187, 2018. doi: 10.5604/01.3001.0010.8633.
- MOHAMMED, R.A. & FADHEEL, Q.J. Hepatoprotective effect of vitamin B12 in acetaminophen induce hepatotoxicity in male rats. *Archives of Razi Institute*, v. 78, p. 419, 2023. doi: 10.22092/ARI.2022.359353.2408.
- OLIVEIRA, M.C.G. *et al.* Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) association on physicochemical and biological properties of tricalcium silicate-based cement. *Brazilian Dental Journal*, v. 33, p. 47, 2022. doi: 10.1590/0103-6440202204644.
- PANCHAL, N.K. & SABINA, E.P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a current insight into its molecular mechanism eliciting organ toxicities. *Food and Chemical Toxicology*, v. 172, p. 113598, 2023. doi: 10.1016/j.fct.2022.113598.
- SCHLEIFF, M.A. *et al.* Impacts of diphenylamine NSAID halogenation on bioactivation risks. *Toxicology*, v. 458, p. 152832, 2021. doi: 10.1016/j.tox.2021.152832.
- SCHMELTZER, P.A. *et al.* Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States. *Liver International*, v. 36, p. 603, 2016. doi: 10.1111/liv.13032.
- ZOUBEK, M.E. *et al.* Systematic review: ibuprofen-induced liver injury. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 51, p. 603, 2020. doi: 10.1111/apt.15645.