



MARCADORES DE FUNÇÃO HEPÁTICA EM RELAÇÃO A LESÕES CAUSADAS POR MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMÁTORIOS NÃO ESTEROIDAIIS

HEPATIC FUNCTION MARKERS IN RELATION TO INJURY CAUSED BY NON-STERIL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS

Leonardo Nunes Vieira¹, Elenice Stroparo²

Resumo

Os AINEs são muito usados pela população por automedicação. O objetivo desse trabalho é entender como esses medicamentos atuam no organismo sua toxicidade e quais marcadores bioquímicos podem indicar uma lesão hepática causada por esses anti-inflamatórios. O mecanismo de ação destes medicamentos é por meio da inibição da COX, gerando uma redução da conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas, elas apresentam ações vasodilatadoras, liberando a PGH2 fazendo a inibição da ação de linfócitos e outras células que têm participação nas respostas alérgicas ou inflamatórias. Esses medicamentos apresentam uma ampla variedade de características farmacocinéticas, a sua metabolização ocorre principalmente pelo fígado, através das famílias CYP3A ou CYP2C das enzimas P450, sendo a eliminação final do fármaco através da via renal. Os anti-inflamatórios são mais utilizados na fase adulta (20 até 59 anos), e também pelos idosos (60 anos ou mais), entre os fármacos mais consumidos estão o ibuprofeno (36,6%) e o diclofenaco (26,9%). Os AINEs têm influência na inflamação de pessoas com doença de Alzheimer, a toxicidade renal, inclui a necrose tubular aguda e a nefrite intersticial aguda. Os AINEs apresentam efeitos indesejáveis no trato gastrointestinal; desde dispepsia a sangramentos do estômago. Enfermos cardíacos podem ter eventos trombóticos, sendo contraindicado para pacientes com insuficiência cardíaca. A hepatite medicamentosa é uma grave inflamação do fígado, e para seu diagnóstico se faz necessária a dosagem de um conjunto de marcadores hepáticos para avaliação do grau da lesão, sendo eles AST, ALT, ALP e GGT plasmática.

Palavras-chave: AINEs. Fármacos. Toxicidade. Marcadores.

Abstract

NSAIDs are widely used by the population for self-medication. The objective of this work is to understand how these drugs act in the body, their toxicity and which biochemical markers may indicate liver damage caused by these anti-inflammatory drugs. The mechanism of action of these drugs is through the inhibition of COX, generating a reduction in the conversion of arachidonic acid into prostaglandins, they have vasodilating actions, releasing PGH2, inhibiting the action of lymphocytes and other cells that participate in allergic or inflammatory. These drugs have a wide variety of pharmacokinetic characteristics, their metabolism occurs mainly by the liver, through the CYP3A or CYP2C families of P450 enzymes, with the final elimination of the drug through the renal route. Anti-inflammatory drugs are more used in adulthood (20 to 59 years), and also by the elderly (60 years and over), among the most consumed drugs are ibuprofen (36.6%) and diclofenac (26.9%). NSAIDs influence inflammation in people with Alzheimer's disease, renal toxicity, including acute tubular necrosis and acute interstitial nephritis. NSAIDs have undesirable effects on the gastrointestinal tract; from dyspepsia to stomach bleeding. Heart patients may have thrombotic events, being contraindicated for patients with heart failure. Drug hepatitis is a severe inflammation of the liver, and for its diagnosis it is necessary to measure a set of liver markers to assess the degree of injury, namely AST, ALT, ALP and plasma GGT.

Keywords: NSAIDs, drugs, toxicity and markers.

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); leonardonunes839@gmail.com

² Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); Elenice.stroparo@utp.br



Introdução

O Brasil é um dos países que mais consome medicamentos no mundo, ocupando o quinto lugar, devido uma grande parcela da população brasileira se automedica. Algo que é totalmente comum no Brasil, a automedicação que atinge até 35% das vendas totais de drogas no país (SERENO, 2020). Entre esses medicamentos uns dos mais buscados são os de classe anti-inflamatórios sendo não-esteroides que possuem propriedades analgésica, antitérmica, anti-inflamatória e antitrombótica, que fazem uma inibição da síntese de prostaglandinas, que são substâncias endógenas intermediárias do processo inflamatório (WANNMACHER, 2004). Devido a uma facilidade ao acesso a fármacos, induzidos também pelo excesso de propagandas que conduzem que as pessoas continuem comprando e consumindo; intoxicações se tornam comuns pelo uso irracional de anti-inflamatórios. O exagero de utilização dos anti-inflamatórios tem potencial risco de causar hepatotoxicidade, e um deles é o paracetamol, sendo um dos principais agentes que causam insuficiência hepática (TORRES *et al.*, 2019).

Dentre vários anti-inflamatórios que são vendidos, o diclofenaco é um medicamento que apresenta várias indicações, sendo ele um inibidor da ciclooxigenase (COX) cuja potência é maior que o anti-inflamatório indometacina ou de vários outros agentes. O diclofenaco acaba também exercendo efeitos colaterais que chegam em torno de 20% nos pacientes e apenas 2% interrompem a terapia por estarem utilizando esse medicamento. Entretanto, em cerca de 15% dos casos, o seu uso contínuo pode originar elevação da atividade das aminotransferases hepáticas, e alguns casos raros podem evoluir para uma hepatite tóxica com ou sem icterícia (MEDEIROS e DORNELAS, 2012). Os exames de função hepática são importantes para detectar a presença de doença hepática e medir a sua gravidade. Sendo eficazes para detectar inflamação, lesão, monitorar evolução de uma lesão ou doença que está afetando o fígado e também para especificar algum diagnóstico para o paciente, os teste de função hepática são realizados através de amostras de sangue do paciente onde são medidos os níveis de enzimas, como a Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST), Albumina, Fosfatase alcalina (ALP), Alfafetoproteína (AFP), Gama Glutamiltransferase (GGT), além das Bilirrubinas (LINDENMEYER, 2020).

Os objetivos dessa revisão literária é apresentar quais marcadores hepáticos modificam seu perfil, em caso de uso excessivo de medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e sua importância, relatar a classificação dos anti-inflamatórios, os mecanismos de ação, farmacodinâmica e farmacocinética, apontar categorias de intoxicação.

Metodologia

O desenvolvimento de artigo foi realizado como base de outras fontes científicas, se tratando de um artigo de revisão literária, assuntos foram buscados através de artigos encontrados nos sites do *Google acadêmico*, *Pubmed* e *Scielo*. A maioria dos artigos encontrados que são



utilizados foram publicados nos últimos dez anos, mas encontra-se também alguns artigos com tempo de publicação maiores que esse, mas não sendo a maioria. Também foram utilizados artigos de autores estrangeiros, que não apresentam a língua portuguesa. Outros locais que foram buscadas as informações para serem incrementadas no artigo deste trabalho são sites de credibilidade informativo, como os sites de medicina e de biologia, onde apresentam os autores das informações publicadas nesses sites. Esse artigo teve sua revisão feita durante os meses de fevereiro a novembro de 2022.

Discussão

Classificação dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

Os anti-inflamatórios estabelecem uma extensa camada de compostos, heterogênicos, de variáveis estruturas químicas, podendo ser subdividido em classes, de acordo com seu grupo químico (Tabelas 1 e 2) (LIMA *et al.*, 2020; MENDES *et al.*, 2012).

Tabela 1: Classificação dos anti-inflamatórios não seletivos da COX.

Inibidores Não-seletivos de COX-2	
Derivados do ácido salicílico (Salicilatos) Ácido acetilsalicílico (Aspirina)	Derivados do Ácido Pirrolalcanoico Tolmetino, Cetorolaco
Derivados Pirazolonicos Dipirona	Derivados do Ácido Propionico Ibuprofeno, Naproxeno
Derivado do para-aminofenol Paracetamol (acetaminofeno)	Derivados do Ácido Enólico Proxicam, Meloxicam, Tenoxicam
Derivados do ácido indolacético e indenoacético Indometecina, Sulindaco	Derivados do Ácido Naftilacético Nabutametona, Proquazona
Derivados do ácido N-Fenilantirínico (Fenamatos) Ácido Mefenamico, Ácido Meclofenamico	Derivado do Ácido Carbamico Flupirtina

Fonte: (LIMA *et al.*, 2020, p. 3).

Tabela 2: Classificação dos anti-inflamatórios seletivos de COX-2.

Inibidores seletivos de COX-2		
Composto (nome comercial)	Ano de surgimento	Biodisponibilidade oral
Refecoxibe (Vioxx)	1999	92% - 93%
Celecoxibe (Celebra)	1999	22% - 40%
Valdecoxibe (Bextra)	2001	83%
Parecoxibe (Bextra IM/ IV- pró-dorga valdecoxibe)	2001	—
Etoricoxibe (Arcoxia)	2002	100%
Lumiracoxibe (Prexige)	2005	74%

Fonte: (MENDES *et al.*, 2012, p. 776).

Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios

O principal mecanismo de ação ocorre por meio da inibição específica da COX por meio dos anti-inflamatórios e tem também a redução da conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas. Reações mediadas pela COX, a partir dos **Ácido araquidônico**, produzem Prostaglandina G2, que em a ação da peroxidase, forma-se Prostaglandina H2, sendo convertidas a Prostaglandinas: Prostaciclina e Tromboxanos (figura 1) (CHAHADE, GIORGI, SZAJUOK, 2008).

As prostaglandinas apresentam ações vasodilatadoras. A Prostaglandina H2 é liberada de mastócitos ativados por estímulos alérgicos, inibindo a ação de linfócitos e outras células que têm participação nas respostas alérgicas ou inflamatórias. O Tromboxanos, que é predominante nas plaquetas, acaba atuando de forma inversa, causando vasoconstrição e a agregação plaquetária, ou seja, a ação dos AINES corresponde a inibição das enzimas COX, resultando diminuição da produção de prostaglandinas, eliminando, assim, a inflamação, a dor e a febre (HILÁRIO *et al.*, 2006).

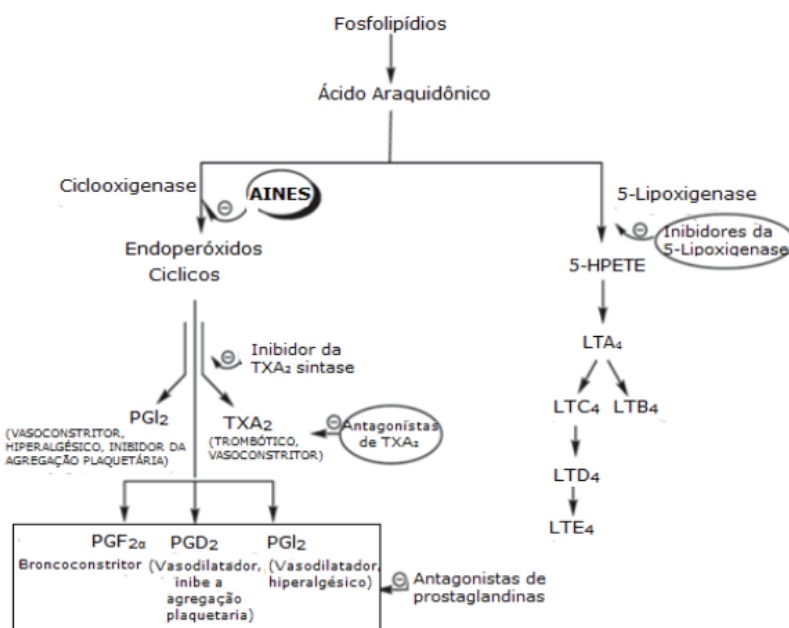


Figura 1: Mecanismo de ação dos AINES (Anti-inflamatórios não esteroidais).
Fonte: (LIMA *et al.*, 2020, p.5).

Farmacocinética dos anti-inflamatórios

Os anti-inflamatórios apresentam uma ampla variedade de características farmacocinéticas. Mas possuem em forma gerais, propriedades básicas em comum. São ácidos orgânicos fracos que atuam principalmente nos tecidos inflamados e se ligam, significativamente, à albumina plasmática. Apresentam uma absorção de forma rápida entre 1 a 4 horas e de maneira completa pelo sistema gastrointestinal, depois de administração oral (FLIX, 2019; SILVA *et al.*, 2014).



A farmacocinética de alguns medicamentos AINES, como o Diclofenaco que apresenta uma rápida absorção de forma oral tendo sua concentração plasmática máxima em 2 a 3 horas. Apresenta também uma distribuição rápida devido ampla ligação a proteínas plasmáticas sendo assim distribuído em toda parte do corpo e sua eliminação ocorre depois da metabolização pela enzima P450 do citocromo (ROSA, 2016).

A metabolização ocorre principalmente, pelo fígado, através das famílias CYP3A ou CYP2C das enzimas P450, apesar de que a eliminação final do fármaco seja de forma mais importante pela via renal, todos os anti-inflamatórios podem ser encontrados após várias ingestões do fármaco, no líquido sinovial. Permanecem nas articulações em maiores períodos, os fármacos com meias-vidas curtas comparado com o previsto, nesse, entretanto os de meias-vidas mais longas é eliminado do líquido sinovial em uma taxa proporcional a sua meias-vidas (SILVA *et al.*, 2014).

De maneira geral, são características dos AINES:

- Rápida absorção;
- A maior parte da absorção ocorre no estômago e porção superior do intestino delgado;
- A absorção é menor quando administrados à noite;
- A maioria se liga a proteínas plasmáticas;
- A ação farmacológica é da droga livre (não ligada);
- A metabolização é predominantemente hepática e mais rápida na criança;
- A excreção é renal;
- A eliminação é mais rápida em crianças do que em adultos, exigindo doses mais frequentes. (HILÁRIO *et al.*, 2006)

Farmacodinâmica dos anti-inflamatórios

As prostaglandinas produzem o ácido araquidônico, sendo o mais importante precursor dos eicosanóides obtido do ácido linoleico ou em dieta. Para que seja ocorrido a síntese de eicosanóides, o araquidonato tem a liberação dos fosfolípidios através da enzima fosfolipase. Medidas por duas vias enzimáticas, a metabolização ocorre em etapas sequenciais, a via da COX desencadeia a biossíntese das prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, coletivamente denominados prostanóides (ROMAINE, 2021).

Anti-inflamatórios tem como ação principal a inibição da biossíntese de prostaglandinas, efetuada mediante a inativação das COX. Entretanto alguns medicamentos anti-inflamatórios possuem de forma adicional um mecanismo de ação que faz a inibição da quimiotaxia, infra regulação da produção de interleucina1 e diminuição na produção de radicais livres. A prostaglandinas produzidas pela COX está envolvida várias variações de processos fisiológicos e patológicos. Na forma fisiológica as que tem uma participação das prostaglandinas mediadas pela COX-1. Enquanto a COX-2 é estimulada na inflamação, em tecidos lesados tendo contribuição à desenvolvimento de alterações patológicas (SILVA *et al.*, 2014).



Intoxicação pelo anti-inflamatório

O uso de anti-inflamatório e a idade apresentam um maior número de casos na fase adulta (20 até 59 anos) em seguida os idosos (60 ou mais), entre os fármacos mais usados estão o ibuprofeno 36,6% e o diclofenaco 26,9% (SOUZA *et al.*, 2021).

Os AINEs estão entre os fármacos utilizados na inflamação da doença de Alzheimer (SANTON *et al.*, 2016). As substâncias que são hepatóxicas podem lesar os hepatócitos diretamente, através de radicais livres ou metabólitos que causam peroxidação dos lipídeos da membrana. A toxicidade hepática induzida por medicamentos pode manifestar-se através de reações diretas ou idiossincrásicas. O período em que é consumido o medicamento e o aparecimento da toxicidade hepática, varia de pessoa para pessoa (LUNARDELLI, BECKER e BLATT, 2016; RIBOLDI, 2012).

A sintomatologia para a lesão hepática induzida por medicamentos inclui febre baixa, icterícia, prurido corporal, náuseas, vômitos, colúria (urina escura) e hipocolia fecal (fezes esbranquiçadas) (LUNARDELLI, BECKER e BLATT, 2016).

A hepatotoxicidade do diclofenaco está ligado a um alto efeito anti-inflamatório e provavelmente é o AINE mais utilizado em reumatologia. Reações hepáticas graves e taxa de hospitalização causada por diclofenaco são eventos incomuns. O ibuprofeno provavelmente tem o perfil de segurança hepática mais elevado dentre os AINEs e não identifica lesão hepática grave em estudos maiores, junto com o paracetamol e a aspirina, são considerados os três AINEs de venda livre mais vendidos no mundo (BESSONE, 2011).

A toxicidade renal pelo uso de AINEs tem sido muito estudada nos últimos anos. O espectro de nefrotoxicidade inclui necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda, glomerulonefrite membranosa. Os rins recebem aproximadamente 25% de todo o débito cardíaco e constituem o órgão primordial na função de excreção. O efeito renal mais induzido por AINEs é a insuficiência renal aguda hemodinamicamente mediada, ocorrendo em indivíduos de risco, ou seja, aqueles com uma redução da perfusão renal preexistente (LUCAS *et al.*, 2019; MELGAÇO *et al.*, 2010).

Os AINEs que não apresentam seletividade pela COX-2 estão correlacionados a efeitos indesejáveis no trato gastrintestinal (TGI) que variam de dispepsia a sangramentos do estômago e duodeno tendo o desenvolvimento de doenças inflamatórias e danos teciduais no TGI, ocorrendo por longos usos de períodos de AINEs. Esses efeitos colaterais ocorrem do bloqueio da COX-1 na mucosa gastrointestinal que atuam na inibição da produção de prostaciclina, prostaglandina E2 e prostaglandina D2 no estômago (OLIVEIRA, 2020).

Os inibidores específicos de COX-2 foram introduzidos no mercado para evitar os efeitos colaterais comuns e graves sobre o trato gastrintestinal alto pela inibição da COX-1 por AINEs. Contudo, as preocupações acerca de sua segurança cardiovascular limitaram seu uso disseminado. Há um aumento dependente da dose no risco de eventos trombóticos, tanto cardíacos quanto cerebrais. O risco é mais alto em pacientes com doenças cardiovasculares pré-existente, e, portanto, o uso de inibidores de COX-2 é contraindicado para pacientes com



insuficiência cardíaca, doença cardíaca isquêmica, e doença vascular periférica (GUPTA, 2008; SYLVESTER, 2019).

Nos efeitos hematológicos, nas plaquetas, a COX metaboliza o ácido araquidônico em tromboxano A, o que leva à maior adesividade de plaquetas e vasoconstrição. Em contraste, no músculo liso vascular, forma-se a prostaciclina, que causa vasodilatação e reduz agregação de plaquetas. Assim, os AINEs levam à redução da função e adesividade das plaquetas, e a um maior tempo de sangramento. A aspirina merece menção especial, pois inibe irreversivelmente a COX de plaquetas (HUSBAND e MEHTA, 2013).

Exame de função hepática

O exame de função hepática são exames de sangue utilizados para detectar a presença de doença hepática e medir quais a gravidade e a progressão da mesma e sua resposta ao tratamento, comercialmente tem um número grande de exames laboratoriais disponíveis (Tabela 3) que tem utilidade na avaliação do paciente com suspeita de lesão hepática (VASCONCELOS, 2022).

Os exames são classificados de modo didático em: teste para avaliação de lesão hepatocelular (destruição de hepatócitos), AST, ALT, lactato desidrogenase, em seguida o teste para avaliação do fluxo biliar e lesão de vias biliares, onde é medido a ALP, GGT e bilirrubina. AST é comumente encontrada nas mitocôndrias das células do fígado, enquanto ALT situa-se no citoplasma dos hepatócitos, a elevação da enzima em níveis altíssimos ocorre devido a algum grau de lesão hepatocelular. E por fim o teste para avaliação da função de síntese do fígado, medindo a albumina e fatores de coagulação (SANTOS, SILVA e ELOY, 2022; VASCONCELOS, 2022).

Tabela 3: Parâmetros bioquímicos utilizados na monitorização da função e lesão hepática.

Biomarcador	Intervalo Normal de Referência
Alanina Aminotransferase (ALT)	5-40U/L
Aspartato Aminotransferase (AST)	10-40 U/L
Fosfatase Alcalina (ALP)	30-120 U/L
Gama Glutamil Transferase (GGT)	0-51 U/L
Bilirrubina Total	2-14 µmol/L

Fonte: (VASCONCELOS, 2022, p.9).

Marcadores indicando lesão hepática por anti-inflamatórios

Para dosear, na presença ou suspeita de lesões hepática causadas por anti-inflamatórios, a primeira linha de biomarcadores é a apresentada na Tabela 3. O doseamento conjunto da AST, da ALT, da ALP e da GGT plasmáticas é extremamente útil para diferenciação entre padrão hepatocelular ou colestatóico da doença (GOMES, 2014).



A ALT é considerada o marcador que apresenta uma maior sensibilidade e relativamente mais específico para hepatotoxicidade. A concentrações desta enzima que as demais espécies, mas ela não é necessariamente uma enzima hepato-específica, entretanto, a influência de fontes não hepáticas nos valores de ALT promove o risco de falsos positivos (BATISTA, 2016; GOMES, 2014).

A ALT tem uma alta concentração no citoplasma do fígado, o que torna o seu aumento mais específico de lesão hepática, porém, pode ser aumentada em conjunto com a AST em miopatias severas, a ALT quando é aumentada drasticamente possivelmente é referente a lesões hepáticas agudas, como na hepatite viral ou overdose por um anti-inflamatório, o paracetamol (VASCONCELOS, 2022).

A AST, também titulado por transaminase glutâmico oxalacética (TGO), é uma enzima com localização, predominantemente, mitocondrial e uma menor fração citosólica. Apresenta-se distribuição em vários tecidos do organismo, fazendo que seja menor a sua especificidade para a lesão hepática. Em casos de lesão aguda provocados por uma isquemia ou toxicidade ingerida por algum composto, a atividade da AST é elevada, tendo a possibilidade de ser mais de 10 vezes superior ao limite normal. Para valores plasmáticos de AST superiores a 200 U/L, a sensibilidade e a especificidade deste marcador é 91% e 95%, respectivamente (GOMES, 2014; VASCONCELOS, 2022).

Pacientes, ao receberem tratamento com 150mg/dia de diclofenaco, manifestam um aumento das transaminases (ALT ou AST) superiores a 3 x ULN (*Upper Limite Normal*) em 3,1% e superior a 10 x ULN em 0,5 % dos pacientes (GOMES, 2014).

No caso da nimesulida, esta apresenta um risco de hepatotoxicidade maior que determina a este fármaco risco mais elevado de provocar lesões hepáticas, enfatizando a grande variação nos valores de ALT.

O uso indiscriminado de anti-inflamatórios pode provocar efeitos colaterais consideráveis, como toxicidade para as células dos rins, fígado, gastrite, entre outros. Estes medicamentos necessitam serem utilizados sob prescrição e orientação médica (GOMES, 2014).

Conclusão

Através da revisão é possível mencionar que medicamentos anti-inflamatórios oferecem sérios problemas ao uso constante e de modo exagerado, podendo conduzir para complicações tóxicas, como: lesão hepática, complicações renais, alterações hematológicas e problemas gastrointestinais. Outro problema é de que estes fármacos são de venda livre, ou seja, os AINEs são medicamentos isentos de prescrição médica, podendo ser utilizado em diversas patologias. É de fundamental importância alertar a população sobre o uso correto dos anti-inflamatórios, devido aos efeitos colaterais. A hepatite medicamentosa é uma grave inflamação do fígado, e para seu diagnóstico se faz necessária a dosagem de um conjunto de marcadores hepáticos para avaliação do grau da lesão, sendo eles AST, ALT, ALP e GGT plasmática.



Referências

- BATISTA, C. Indicadores de lesão e função hepática. *Seminário apresentado na disciplina Bioquímica do tecido animal*, programa de pós-graduação em ciências veterinárias, Universidade federal do Rio Grande do Sul, p. 1-9, 2016.
- BESSONE, F. Hepatotoxicidade pelos AINEs. *Rev. Suplemento hepatotoxicidade*, p. 19-21, 2011.
- CHAHADE, W.H.; GIORGI, R.D.N.; SZAJUBOK, J.C.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Einstein*; 6 (Supl 1), p. 166-174, 2008.
- FILX, Sanar. Anti-inflamatório não esteroides (AINES): o que são e como funcionam. *Sanarmed*, P. 1-1, 2019. Disponível em: <<https://www.sanarmed.com/anti-inflamatorios-nao-esteroides-aines>>. Acessado: 07/04/2022.
- GOMES, D. L. F. Biomarcadores para avaliação da lesão hepática induzida por fármacos. *Universidade do algarve*, Faculdade de ciências e tecnologia, departamento de química, bioquímica e farmácia, p. 1-60, 2014.
- GUPTA, B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Update Anaesth*, 24(2), p. 115-117, 2008.
- HILARIO, Maria Odete Esteves; TERRERI, Maria Teresa; LEN, Cláudio Arnaldo. Antiinflamatórios não-hormonais: inibi- dores da ciclooxigenase 2. *Jornal de Pediatria*. Rio Janeiro, vol.82, n.5, p. 206-212, 2006.
- HUSBAND, M.; MEHTA, V. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors. *Cont Edue Anaesth Crit Care Pain*, 13(4), p. 131-135, 2013.
- LIMA *et al.* Pharmaceutical evaluation of the risks of the use of non-steroid anti-inflammatories. *Unisanta Health Science vol.4* (1) p. 1 – 20, 2020.
- LINDENMEYER, Christina C.; Exames de sangue do fígado. Doenças hepáticas e da vesícula biliar, Manual MSD Versão Saúde para a Família, 2020. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/doen%C3%A7as-hep%C3%A1ticas-e-da-ves%C3%ADcula-biliar/diagn%C3%B3stico-dos-dist%C3%BARbios-do-f%C3%ADgado,-da-ves%C3%ADcula-biliar-e-das-vias-biliares/exames-de-sangue-do-f%C3%ADgado#>>>. Acessado em: 24/03/2022.
- LUCAS *et al.* Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Braz. J. Nephrol.* 41(1), p. 124-130, 2019.
- LUNARDELLI, M. J. M.; BECKER, M.W.; BLATT, C. R. Lesão hepática induzida por medicamentos: qual o papel do farmacêutico clínico? *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo* v.7 n.4, out./dez. p. 31-35, 2016.
- MEDEIROS, E. G.; DORNELAS, B. A. F. Hepatotoxicidade: Uma revisão de literatura sobre os anti-inflamatórios não-hormonais. *Revista Acadêmica Multidisciplinar da Faculdade de Patos de Minas*, Acta científica - Vol. 4, p. 105-120, 2012.
- MELGAÇO *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs nephrotoxicity. *Medicine ribeirão preto*, 43(4), p. 382-390, 2010.
- MENDES *et al.* Selective inhibition of cyclooxygenase-2: risk and benefits. *Rev. Bras Reumatol* (5), p. 767-782, 2012.
- OLIVEIRA, A. Atenção farmacêutica na promoção do uso racional de anti-inflamatórios não esteroidais. *Pitágoras*, p. 1-31, 2020.
- RIBOLDI, E.; LIMA, D. A.; DALLEGRAVE, E. Species-specific sensitivity to nonsteroidal antiinflammatory: humans X pets. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.64, n.1, p.39-44, 2012.
- ROMAINE *et al.* Adverse reactions to nonsteroidal Anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in Brazil: a systematic review. *Brazilian Journal of Development*, v. 7, n.6, p. 54653-54661, 2021.



ROSA, Bruno Lima da. Uso de Aines associados à antileucotrienos em pacientes asmáticos. *Fiocruz – RJ*, 2016.

SANTON *et al.* Antiinflamatórios não esteroides: Agentes terapêuticos no processo inflamatório e principais consequências do uso indiscriminado. *Congresso Brasileiro de ciências da saúde*, p. 1-10, 2016.

SANTOS, K. C.; SILVA, A. C.; ELOY, A. P. Principais marcadores bioquímicos utilizados nas provas de função hepáticas. *VII Seminário Estudantil de pesquisa e extensão – FAMAM*, p. 69-70, 2022.

SERENO, V., SILVA, A., DA SILVA, G. Perfil epidemiológico das intoxicações por medicamentos no Brasil entre os anos de 2013 a 2017. *Braz. J. of Develop., Curitiba*, v. 6, n. 6, jun. p. 33892-33903, 2020.

SILVA, J. M.; MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K. Anti-inflamatórios não-esteroides e suas propriedades gerais. *Revista Científica do ITPAC, Araguaína*, v.7, n.4, Pub.5, p. 1-15, 2014.

SOUZA, *et al.* Intoxication by non-steroid anti-inflammatory drugs: risks of use. *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.4, p. 14873-14891, 2021.

SYLVESTER, J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Anaesthesia tutorial or the week*, 405, p.1-5, 2019.

TORRES, L.; OLIVEIRA, P.; MACÊDO, C.; WANDERLEY, T. Hepatotoxicidade do paracetamol e fatores predisponentes. *Rev. Nova Esperança*. 17(1): p. 93-99, 2019.

VASCONCELOS, R. B. Função hepática: marcadores bioquímicos da função hepática. Gama, DF: *UNICEPLAC*, p. 1-39, 2022.

WANNMACHER, L.; BREDEMEIER, M. Anti-inflamatórios não-esteroides: Uso indiscriminado de inibidores seletivos de cicloxigenase-2. *Rev. Uso racional de medicamentos ISSN 1810-0791 Vol. 1, Nº 2 Brasília*, p. 1-6, 2004.

Agradecimento

Primeiramente gostaria de agradecer à Deus, meus amigos e colegas do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná, também agradeço a professora Elenice Stroparo por ter me orientado durante todo esse processo de conclusão. Gostaria de agradecer a minha família em especial meus pais por darem a mim a oportunidade de ter cursado este curso.