

# Uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (Aines) para Analgesia em Pacientes Portadores de Cirrose Hepática

## The Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (Nsaid) for Patients with Hepatic Cirrhosis

*Rodrigo Alves de Magalhães<sup>1</sup>; Júlia Cláudia de Assis Torres<sup>2</sup>; Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Patricia de Almeida Maroñas<sup>3</sup>; Prof<sup>a</sup> Denise Ribeiro Santos das Chagas<sup>3</sup>; Prof<sup>a</sup> Solange de Azevedo Mello Coutinho<sup>3</sup>*

**Resumo:** A dor é algo muito comum no dia-a-dia e por isso o uso de fármacos para tratá-la é cada vez mais disseminado sendo os AINEs a principal classe medicamentosa para esse fim. O fígado é um órgão nobre responsável por diversas funções no corpo, entre elas ser o responsável pela metabolização desses fármacos. O objetivo desse trabalho então será analisar através de uma revisão de literatura os cuidados que pessoas que apresentem problemas crônicos no funcionamento desse órgão devem ter para utilizar os AINEs. Foi observado que quando usados em excesso eles podem causar toxicidade, principalmente em órgãos como próprio fígado, região gástrica e nos rins. Em pacientes hepatopatas a metabolização deficiente pode levar a um acúmulo de metabólitos ativos, causando efeitos tóxicos no organismo. Fica evidente, portanto, que nesses pacientes o manejo da dor deve ser feito com muito cuidado para aliviar os sintomas, mas evitando danos aos tecidos. **Palavras chave:** Dor; AINEs; Fígado; Toxicidade

**Abstract:** Pain is something very common in our daily life and therefore the use of drugs to treat it is increasingly widespread. The NSAID is the main drug class for this purpose. The liver is a noble organ responsible for several functions in the body, among them being responsible for the metabolization of these drugs. The objective of this work will then be to analyze through a literature review the care that people who present chronic problems in the functioning of this organ should

---

1 Graduando do 3ºano do curso de Medicina da FTESM e monitor da disciplina de Farmacologia Básica

2 Graduanda do 3ºano do curso de Medicina da FTESM e monitora da disciplina de Farmacologia Básica

3 Professora das disciplinas de Farmacologia Básica e Farmacologia Clínica da FTESM

have to use These NSAIDs. It has been observed that when used in excess they can cause toxicity, especially in organs such as the liver itself, gastric region and kidneys. In hepatopathic patients deficient metabolism can lead to an accumulation of active metabolites, causing toxic effects on the body. It is evident, therefore, that in these patients, pain management should be done with great care to relieve symptoms but avoiding tissue damage. **Key Words:** Pain; NSAIDs; Liver; Toxicity

## Introdução

O fígado é um órgão com alta capacidade regenerativa e essencial à vida pois participa de diversas funções no nosso corpo, como por exemplo o metabolismo das proteínas, lipídios e carboidratos, a produção da bile, armazenamento de vitaminas, além de ser peça chave na farmacocinética de drogas utilizadas pelas pessoas [1].

Infecção (vírus das hepatites A, B e C, por exemplo), excesso de medicamentos, alcoolismo e alimentação rica em gorduras são algumas das causas que podem levar a injúrias ao tecido hepático que superem sua capacidade regenerativa podendo levar o paciente a apresentar uma insuficiência hepática, sendo então considerado um hepatopata. Esses pacientes apresentam então seu fígado comprometido o que conseqüentemente leva também a um comprometimento de suas funções afetando o funcionamento ideal do organismo como um todo [1].

A cirrose hepática é, então, caracterizada por uma desorganização

da arquitetura lobular do fígado que histologicamente apresentará fibrose e formação de nódulos de regeneração. Conforme a doença evolui é comum que essa condição passe de uma doença assintomática para uma doença sintomática (descompensada), cursando com dores intensas. Nesse momento é comum que os pacientes necessitem de analgésicos para alívio das dores. Essa analgesia, no entanto, para pacientes com cirrose é um desafio já que o fígado é um órgão que está diretamente relacionado com a farmacocinética dos medicamentos podendo sua injúria levar a efeitos tóxicos na administração dos fármacos [2].

Quando se fala sobre analgesia, o uso de fármacos para esse fim é cada vez mais disseminado nos dias de hoje, sendo os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), um grupo de medicamentos com ações terapêuticas em comum entre elas a ação antiinflamatória, analgesia e antipirexia e que também compartilham alguns efeitos colaterais, os mais utilizados [3]. Pacientes cirróticos descompensados tendem a usar de maneira crônica esses medica-

mentos para o manejo da dor já que essa é uma condição irreversível. No entanto, esse uso deve ser cauteloso pelas condições de injúria hepática já citadas, mas também por características dos próprios anti-inflamatórios não esteroidais que o uso crônico pode levar a condições de toxicidade [4].

Dessa forma, o seguinte estudo buscará explicar a participação do fígado nesse metabolismo dos fármacos e o porquê saber que um paciente possui uma condição hepática é importante antes de se recomendar um medicamento. Além disso, o estudo também buscará discutir o manejo terapêutico com os anti-inflamatórios não esteroidais para a analgesia nesses pacientes com cirrose hepática e os riscos do uso crônico desses medicamentos nesses pacientes. Sendo assim, o fato dos anti-inflamatórios não esteroidais serem a classe analgésica mais utilizada no mundo, unindo ao fato da cirrose hepática ser uma condição bem presente na sociedade e o desafio para a analgesia nesses pacientes justificam a importância desse estudo [4].

Para que seja possível alcançar esse objetivo, esse estudo se propõe a realizar uma revisão de literatura a partir da qual serão unidas as principais informações sobre os conhecimentos do fígado, sua importância e as dificuldades de tratar a dor em pacientes cirróticos com o

uso de anti-inflamatórios não esteroidais [4].

Para isso serão utilizados artigos relevantes encontrados em plataformas como Scielo e PubMed e em sites especializados na área médica e hepatologia. Nesses artigos serão analisadas informações sobre o papel do fígado no corpo humano, que desdobramentos um paciente portador de cirrose hepática pode vir a ter em seu metabolismo. A descrição do papel dos anti-inflamatórios não esteroidais também será algo a ser discutido a partir de artigos obtidos nas fontes já citadas além de destacar seus riscos em pacientes portadores da patologia discutida. A partir disso será possível propor maneiras adequadas de se administrar essa classe de fármacos nesse tipo de pacientes [4].

A janela de tempo escolhida para a busca da literatura foi de 10 anos de forma a se encontrar informações atualizadas e mais precisas sobre o assunto [4].

## **Desenvolvimento**

O uso de anti-inflamatórios não esteroidais é muito comum em diversos países por possuírem um grande papel no combate a inflamação, mitigando sintomas comuns, como edema, dor e rubor, além disso, também vão apresentar efeitos antipirético, antitrombótico e de analgesia [5]. Sendo assim, é fre-

quentemente usado no tratamento de dores crônicas e agudas, como artroses, enxaquecas, dores leves a moderadas no pós-operatório e dores generalizadas. Para isso, os AINES vão atuar inibindo as enzimas ciclo-oxigenases, podendo ser não seletivos para COX-1 e COX-2 ou seletivos para COX-2, impedindo assim a síntese de prostaglandinas, que são substâncias mediadoras do processo inflamatório [6]. As prostaglandinas são formadas a partir de fosfolípidios da membrana celular que sofrem ação da fosfolipase A2, transformando-os em ácido araquidônico que vai ser catalisado pelas enzimas ciclo-oxigenases. O ácido araquidônico vai então ser transformado nas prostaglandinas, PGE2, PGF2 alfa, PGI2, Tromboxano A2 e PGD2. Por sua vez essas prostaglandinas vão agir em diversos locais do nosso organismo, tendo papéis importantes, como de proteção gástrica, agregação plaquetária, aumento da temperatura corporal, vasodilatação e broncoconstrição [3].

No entanto, os Anti-inflamatórios não esteroidais possuem alguns efeitos adversos no coração, nos rins, no trato gastro-intestinal e no fígado [6]. Esses fármacos são, por exemplo, comumente associados à nefrotoxicidade já que nos rins, a inativação da COX-1 e COX-2 vai resultar na diminuição da perfusão renal, da taxa de filtração glomerular e aumento na retenção de

água e sódio, culminando em uma vasoconstrição renal e isquemia medular principalmente em casos de uso de longo prazo [7]. Já no quesito cardiovascular, os inibidores específicos de COX-2 ou “coxibes” apresentam preocupações acerca de sua segurança para pacientes cardiopatas, por exemplo, já que existe um aumento do risco de evento cardiovascular [3]. Esses exemplos chamam a atenção para os cuidados que se devem ter na administração dessa classe farmacológica.

A cirrose hepática se apresenta como uma consequência final de distintas doenças hepáticas crônicas que levam a alteração da arquitetura normal do fígado com redução progressiva da eficiência nas suas funções e mudanças anatômicas como fibrose e aparecimento de nódulos hepáticos de regeneração. 30 a 40% dos pacientes portadores dessa condição crônica convivem com dor de forma que o manejo da dor se torna algo muito importante para esse tipo de paciente. No entanto, essa situação é um desafio, sendo o tratamento da dor nesses pacientes cirróticos muitas vezes inadequada por falta de eficiência terapêutica ou pela grande incidência de efeitos adversos que esses pacientes podem sofrer já que o fígado deles, principal órgão do corpo humano responsável por metabolização dos fármacos está com perda de suas funções. Uma administração incorreta de

analgésicos em pacientes cirróticos pode, por exemplo, levar ao desenvolvimento de encefalopatia hepática, sangramentos gastrointestinais e até insuficiência renal [4].

Sendo assim, pode-se entender que em pacientes portadores de cirrose hepática ocorrerá um prejuízo nas funções metabólicas do organismo que podem afetar muitos outros órgãos. Como o convívio com a dor nesses pacientes é comum, o tratamento dessa dor acaba sendo necessário e nesse sentido os anti-inflamatórios não esteroidais aparecem como a principal classe farmacológica utilizada no mundo para o manejo da dor [4]. No entanto, como seu uso a longo prazo pode gerar efeitos tóxicos, em pacientes que possuem o metabolismo desses fármacos prejudicado, como os cirróticos, esses efeitos podem ser amplificados sendo ainda mais graves justificando então a necessidade do estudo desse manejo nesse tipo de paciente [6].

Diante dos artigos analisados e das informações recolhidas podemos enfim chegar a uma discussão sobre o papel do fígado no metabolismo dos fármacos e como ter esse tecido hepático prejudicado, como é o caso de pacientes com cirrose hepática, deve ligar o sinal de alerta para administração de medicamentos. Isso deve ser ainda mais destacado quando falamos de Anti-inflamatórios não esteroidais, uma classe

medicamentosa já identificada como uma das mais utilizadas do mundo, mas que pode atingir certos níveis de toxicidade no organismo caso utilizada em excesso.

OJEDA E MORENO, assim como DOS SANTOS, indo de acordo com os livros importantes da Farmacologia como o Goodman já tinham identificado que o fígado é um órgão nobre do corpo humano [1][4]. E quando se trata de administração farmacológica ele se destaca ainda mais já que ele é responsável pela produção de proteínas como a albumina, uma das principais moléculas transportadoras de do organismo, sua baixa produção por deficiência hepática como é o caso de pacientes com cirrose pode gerar mais porções livres dos fármacos o que aumentaria sua ação para uma mesma dose podendo gerar até efeitos tóxicos. Além de ser importante para a distribuição, o fígado também já foi demonstrado como o principal órgão para a metabolização dos fármacos administrados para que eles possam ser eliminados. Um paciente com cirrose então terá essas funções hepáticas prejudicadas possibilitando uma quantidade maior de fármaco chegar aos tecidos e também permanecer mais tempo no corpo já que terá maior dificuldade para ser biotransformado em um metabólito inativo o que aumenta as chances de toxicidade pela administração de fármacos.

Ao se discutir pacientes portadores de cirrose hepática então mais um dado merece atenção: estudos convergem para o fato de grande parte desses pacientes portadores dessa condição convivem com dor crônica (OJEDA E MORENO falam em 30 a 40% dos pacientes) [4]. Dessa forma a necessidade dessas pessoas serem medicadas para essa dor é real e por se tratar ainda de algo crônico, existe a necessidade de um tratamento a longo prazo, em algumas situações para o resto da vida ou até o paciente conseguir um transplante de fígado por exemplo. E como já discutido, uma combinação de um fígado em mau estado com uso a longo prazo de uma classe farmacológica pode levar a um risco aumentado de toxicidade medicamentosa nesse tratamento.

Sendo assim, como estamos estudando pacientes portadores de cirrose hepática o manejo da dor se torna algo a ser destacado. E nesse sentido, OJEDA E MORENO e VARALDO destacaram os AINEs como principais fármacos utilizados para esse fim [4][8]. No entanto, essa classe medicamentosa, apesar de seus benefícios, apresenta seus perigos, principalmente quando falamos de uso crônico. DE OLIVEIRA, DWYER, JAYASEKERA e NICOLL e LUCAS concordaram em chamar a atenção principalmente para a nefrotoxicidade causada por esses fármacos. Isso devido a inativação das

COX's 1 e 2 que leva a uma diminuição da perfusão renal, da taxa de filtração glomerular (pode aumentar a creatinina e a retenção de ureia agravando o quadro do paciente) e aumento na retenção de água e sódio, culminando em uma vasoconstrição renal e isquemia medular [6][7][9]. Essa situação leva também a uma inibição da síntese de prostaglandina, principalmente da PGI2 vai ser responsável pela diminuição do fluxo no túbulo distal, promovendo um aumento nos níveis séricos de potássio e consequentemente um estado de acidose metabólica. Grande parte desses efeitos tóxicos renais estão ligados a COX 1, diretamente relacionado a manutenção glomerular. E nesse momento pode-se pensar em preservar então AINEs seletivos para COX 2 para esses pacientes evitando o risco de gerar uma nefrotoxicidade.

Os AINEs seletivos para COX 2, porém, também podem levar a prejuízos. Os mesmos estudos destacaram como mais uma preocupação a possibilidade de desenvolvimento de problemas cardiovasculares nesses pacientes [10]. Isso porque as prostaglandinas sintetizadas na via da COX 2 como a PGI2 e a PGE são importantes vasodilatadoras para a manutenção da pressão arterial. Com essa via muito inibida ou inibida por muito tempo os pacientes podem vir a ter um aumento de

pressão arterial de tal modo que o coração possa ter dificuldades de bombear sangue podendo levar a uma insuficiência cardíaca. Além disso principalmente a PGI<sub>2</sub> vascular também é importante para limitar os efeitos protrombóticos e aterogênicos contrabalanceando a via dos tromboxanos, ligada a COX 1. No entanto, ao ser inibida esse equilíbrio é quebrado favorecendo o lado dos tromboxanos, o que pode levar a formação de trombos que podem vir a causar problemas como IAM [3].

Além desses, os estudos também destacaram os efeitos gastrointestinais da administração desses AINEs, principalmente dos não seletivos, por reduzir a produção das prostaglandinas protetoras da mucosa que pode levar a úlceras. Esses efeitos adversos devem se destacar que são relacionados com tempo de uso elevado ou com doses elevadas desses fármacos [10]. Em pacientes portadores de cirrose, devido as suas limitações hepáticas, doses menores já podem causar problemas como os descritos e o fato de possuírem a necessidade de uso prolongado dessa classe de fármacos torna esse público ainda mais suscetível a problemas como os descritos acima [11]. Sendo assim podemos deixar como sugestão para pesquisas futuras avaliações mais rigorosas sobre doses a serem dadas e diretrizes de tratamento para o manejo da dor

desses pacientes, que foi algo que sentimos falta na literatura disponível para a montagem dessa revisão.

## **Considerações Finais**

Após a análise de todas as informações disponíveis, o que fica evidente é que os Anti-inflamatórios não esteroidais, apesar de mundialmente usados em massa, são fármacos que merecem atenção devido a seus efeitos colaterais principalmente no sentido dos rins, cardiovascular e gástrico.

Nesse sentido, pacientes portadores de cirrose hepática, por possuírem seu fígado – um órgão nobre necessário principalmente para distribuição e metabolização e eliminação dos fármacos – ficam mais vulneráveis a esse tipo de efeitos adversos. Apesar disso, esses pacientes também necessitam dos fármacos dessa classe medicamentos já que muitos convivem com dor crônica.

Sendo assim, o que podemos concluir é que o manejo da dor nesses pacientes portadores dessas condições é algo a ser feito com muito cuidado e atenção para que se possa ao mesmo tempo ajudar essas pacientes a reduzir ou acabar com sua dor e se possa também evitar o desenvolvimento de efeitos que podem vir a ser graves podendo levar a uma piora do quadro do paciente. Desse modo, caso se mostre neces-

sário a utilização de AINES no manejo desses pacientes, deve-se pensar no uso de doses mais baixas durante um período controlado com um acompanhamento profissional contínuo, objetivando prevenir ou diminuir os efeitos nocivos de um acúmulo medicamentoso, além de efeitos colaterais desencadeados.

## Referências Bibliográficas

1 - DOS SANTOS, V. S.. **Fígado**. Mundo Educação. <https://mundoeducacao.uol.com.br/biologia/figado.htm>. Acesso em: 20 abr. 2022

2 - GINÈS, P.; KRAG, A.; ABRALDES, J.G.; SOLÀ, E.; FABRELLAS, N.; KAMATH, P.S.. **Liver cirrhosis**. *Lancet*. 398(10308):1359-1376, 2021.

3 - SYLVESTER, J. **Anti-inflamatórios não-esteroidais**. World Federation Societies of Anaesthesiologists ATOTW 405, 2019.

4 - OJEDA, A., MORENO, L.A. **Tratamiento del dolor en el paciente con cirrosis hepática [Pain management in patients with liver cirrhosis]**. *J Gastroenterología y Hepatología*. 37(1):35-45, 2014.

5 - BACCHI, S.; PALUMBO, P.; SPONTA, A.; COPPOLINO, M.F.. **Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review**. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.*;11(1):52-64, 2012.

6 - DWYER, J.P.; JAYASEKERA, C.; NICOLL, A.. **Analgesia for the cirrhotic patient: a literature review and recommendations**. *J Gastroenterology and Hepatology*. 29(7):1356-60, 2014

7 - LUCAS, G. N. C.; LEITÃO, A.C.C.; ALENCAR, R.L.; et. al. **Aspectos fisiopatológicos da nefropatia por anti-inflamatórios não esteroidais**. *Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)*. 41(1):124-130, 2019.

8 - VARALDO, C.. **O cuidado da dor para pacientes com cirrose**. Grupo Otimismo. 2021. [\[pacientes-com-cirrose/\]\(#\). Acesso em: 20 abr. 2022](https://hepato.com/2010/06/21/o-cuidado-da-dor-para-</a></p></div><div data-bbox=)

9 - SILVA, M.M.; DE OLIVEIRA, M. M. C.; COUTO, F.V.; et. al. **O uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais e seus efeitos adversos**. *Revista Caderno de Medicina*. Vol 2. Nº 2, 2019

10 - COSTA, V.. **Medicamentos para as dores – os perigos dos AINES**. Metis. 2017

11 - THOLEY, D. **Efeitos da hepatopatia no metabolismo dos fármacos**. MSD Manuals. 2021. <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-hep%C3%A1ticos-e-biliares/f%C3%A1rmacos-e-o-f%C3%ADgado/efeitos-da-hepatopatia-no-metabolismo-de-f%C3%A1rmacos>. Acesso em: 20/04/2022