www.revistaft.com.br

Revista FT | ISSN 1678-0817 | v. 30, n. 164, 2026 | DOI: 10.69849/2ehs7b95

Impacto do uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides nos marcadores laboratoriais hepáticos e renais: revisão sistemática

Impact of chronic non-steroidal anti-inflammatory drug use on hepatic and renal laboratory markers: systematic review

Emanuelly Pilloni Vargas[1]
Mariana Martins[2]
Waleska Yana Lazaretti[3]

RESUMO

O uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) é frequente no tratamento de doenças dolorosas e inflamatórias, porém a exposição contínua pode provocar alterações bioquímicas renais e hepáticas, representando uma preocupação para a segurança do tratamento e para a prevenção de disfunções orgânicas. Analisar o impacto do uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides sobre marcadores laboratoriais hepáticos e renais em adultos, identificando as principais alterações associadas à exposição prolongada. Realizou uma revisão sistemática da literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo e exploratório, mediante buscas nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde, Scopus e Google Scholar. Foram selecionadas publicações entre 2021 e 2026, conforme critérios de inclusão e exclusão definidos a partir da estratégia PICO. Foram analisados estudos que apresentaram dados laboratoriais relacionados à função renal e/ou hepática em adultos expostos a AINEs. Maior frequência de alterações renais, especialmente redução da taxa de filtração glomerular estimada, elevação da creatinina e ocorrência de lesão renal aguda e doença renal crônica em determinados grupos. As alterações hepáticas foram menos frequentes, porém foram identificadas elevações de ALT e AST e casos de lesão hepática induzida por medicamentos. A magnitude dos efeitos variou conforme o medicamento, dose, duração da exposição e características clínicas dos pacientes. O uso crônico de AINEs pode estar associado a alterações laboratoriais indicativas de risco de comprometimento orgânico, principalmente renal, reforçando a importância do monitoramento laboratorial individualizado durante tratamentos prolongados.

Palavras-chave: Hepatotoxicidade. Nefrotoxicidade. Segurança farmacológica. Monitoramento bioquímico. Disfunção orgânica.

ABSTRACT

Prolonged use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is common in the treatment of painful and inflammatory diseases; however, continuous exposure may cause renal and hepatic biochemical changes, representing a concern for treatment safety and the prevention of organ dysfunction. This study aimed to analyze the impact of chronic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on hepatic and renal laboratory markers in adults, identifying the

[1] Acadêmica do curso de Biomedicina pelo Centro Universitário Univel.
[2] Acadêmica do curso de Biomedicina pelo Centro Universitário Univel.
[3] Professora Orientadora do curso de Biomedicina pelo Centro Universitário Univel.

main alterations associated with prolonged exposure. A systematic literature review was conducted using a qualitative, descriptive, and exploratory approach through searches in PubMed/MEDLINE, SciELO, Virtual Health Library, Scopus, and Google Scholar. Publications published between 2021 and 2026 were selected according to inclusion and exclusion criteria established based on the PICO strategy. Studies presenting laboratory data related to renal and/or hepatic function in adults exposed to NSAIDs were analyzed. Renal alterations were more frequent, particularly reductions in estimated glomerular filtration rate, increased creatinine levels, and the occurrence of acute kidney injury and chronic kidney disease in specific groups. Hepatic alterations were less frequent, although elevations in ALT and AST and cases of drug-induced liver injury were identified. The magnitude of the effects varied according to the medication, dose, duration of exposure, and clinical characteristics of the patients. Chronic NSAID use may be associated with laboratory alterations indicative of a risk of organ impairment, particularly renal impairment, reinforcing the importance of individualized laboratory monitoring during prolonged treatment.

Keywords: Hepatotoxicity. Nephrotoxicity. Drug safety. Biochemical monitoring. Organ dysfunction.

1 INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) constituem um dos principais grupos de medicamentos utilizados no tratamento da dor, da inflamação e de diferentes condições musculoesqueléticas. Sua ação farmacológica está relacionada principalmente à inibição das enzimas ciclooxigenase, reduzindo a síntese de prostaglandinas responsáveis por processos inflamatórios e dolorosos. Em razão da ampla disponibilidade e utilização desses medicamentos, seu consumo pode ocorrer por períodos prolongados, especialmente em indivíduos com doenças crônicas, a utilização contínua pode estar associada a efeitos adversos que exigem atenção clínica e acompanhamento adequado.

Entre as possíveis repercussões decorrentes do uso prolongado dos AINEs, destacam as alterações relacionadas aos sistemas renal e hepático. A redução da síntese de prostaglandinas renais pode interferir na perfusão sanguínea dos rins, favorecendo alterações da função renal em indivíduos suscetíveis. No fígado, embora eventos graves sejam menos frequentes, determinados AINEs podem provocar elevação de enzimas hepáticas ou lesão hepática induzida por medicamentos, parâmetros laboratoriais como creatinina, taxa de filtração glomerular, ALT e AST assumem importância na identificação precoce de possíveis alterações.

A pesquisa foi norteada pelo seguinte problema: o uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides poderia provocar alterações nos marcadores laboratoriais hepáticos e renais, capazes de indicar risco de disfunção orgânica? A delimitação considera principalmente indivíduos submetidos a tratamento prolongado, contínuo ou recorrente com esses

medicamentos e a avaliação de alterações bioquímicas relacionadas à função dos rins e do fígado.

O objetivo geral deste trabalho foi analisar o impacto do uso crônico de anti-inflamatórios não esteroides sobre marcadores laboratoriais hepáticos e renais. Especificamente, buscou identificar os principais marcadores utilizados na avaliação dessas funções, descrever as alterações laboratoriais mais frequentemente relacionadas ao uso prolongado, abordar os efeitos crônicos dos AINEs sobre parâmetros bioquímicos, avaliar a relevância do monitoramento laboratorial em pacientes submetidos a tratamento contínuo e analisar os possíveis impactos desse uso sobre a função hepática e renal.

2 METODOLOGIA

O trabalho caracterizou como uma revisão sistemática da literatura, descritiva e exploratória, com abordagem qualitativa. A questão norteadora foi estruturada pela estratégia PICO, considerando adultos expostos ao uso prolongado, contínuo ou recorrente de AINEs e comparados a indivíduos não expostos ou submetidos a menor exposição. Foram considerados como desfechos alterações nos marcadores laboratoriais relacionados às funções renal e hepática.

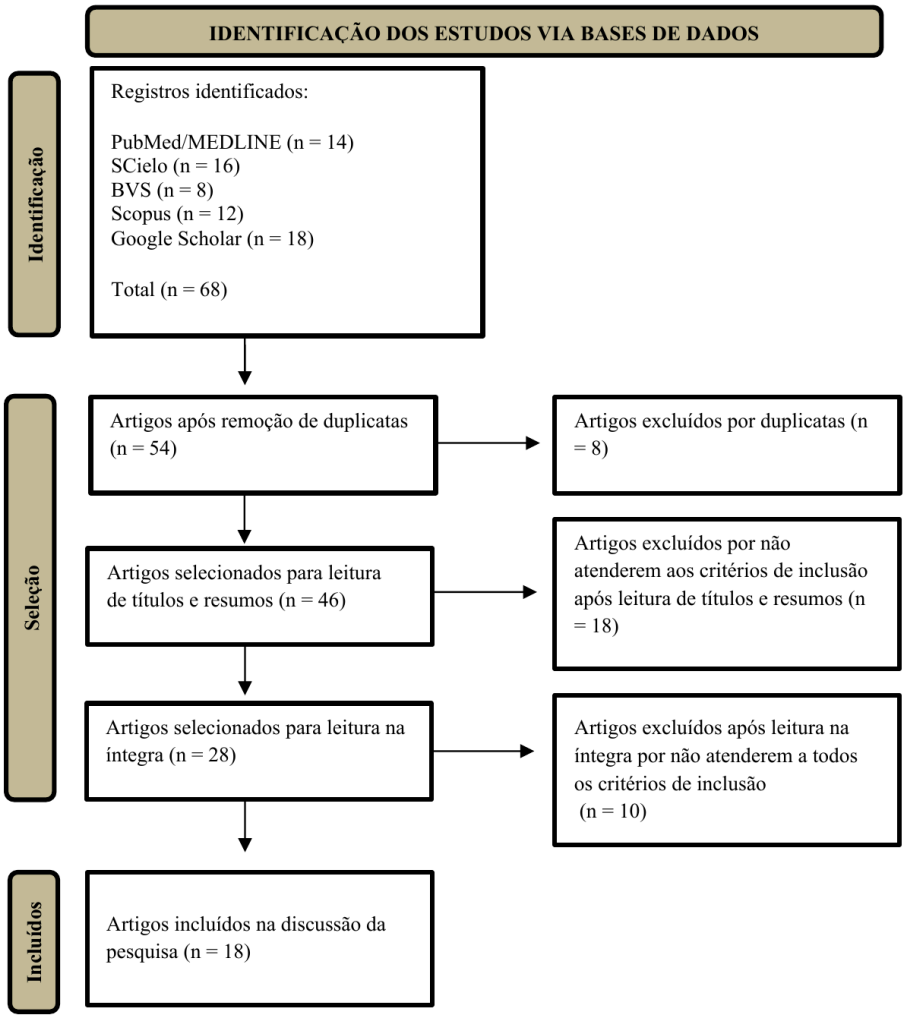
O levantamento foi realizado nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scopus e Google Scholar. Foram utilizados descritores em português e inglês, combinados pelos operadores booleanos AND e OR, incluindo termos relacionados a AINEs, uso crônico, função renal, função hepática, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, creatinina, TFGe, ALT, AST, lesão renal aguda, doença renal crônica e lesão hepática induzida por medicamentos. A busca priorizou estudos que apresentassem dados laboratoriais associados ao uso contínuo ou prolongado dos medicamentos.

Foram incluídos artigos publicados entre 2021 e 2026, em português ou inglês, realizados em adultos e contendo dados originais sobre exposição aos AINEs e pelo menos um desfecho laboratorial renal ou hepático. Foram excluídos estudos experimentais em animais ou *in vitro*, pesquisas pediátricas, revisões, metanálises, editoriais, cartas sem dados originais e trabalhos sem relação direta com os objetivos da pesquisa. Após a identificação dos estudos, realizou a remoção das duplicatas, triagem de títulos e resumos e leitura dos textos completos para aplicação dos critérios de elegibilidade.

Os dados selecionados foram organizados e analisados qualitativamente, considerando autor, ano, país, desenho do estudo, características da amostra, exposição avaliada, desfechos

e principais resultados. A análise comparativa foi estruturada em dois eixos: alterações laboratoriais renais e alterações laboratoriais hepáticas, buscando identificar padrões, convergências e divergências entre os estudos. Por não envolver coleta de dados primários ou participantes diretamente, a pesquisa não apresentou riscos aos seres humanos. Como benefício, possibilitou reunir evidências recentes sobre a segurança do uso prolongado de AINEs e a importância do monitoramento laboratorial.

Figura 1 – Fluxograma da seleção dos estudos



Fonte: elaborado pelas autoras (2026).

3 RESULTADOS

Os estudos selecionados foram organizados na tabela 1, considerando as principais características metodológicas e os resultados relacionados ao uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e suas possíveis repercussões sobre os marcadores laboratoriais hepáticos e renais.

Tabela 1 – Caracterização dos estudos selecionados sobre os efeitos do uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroides nos marcadores laboratoriais hepáticos e renais

AUTOR/ ANO	PAÍS	DESENHO DO ESTUDO	TAMANHO E CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	FAIXA ETÁRIA	EXPOSIÇÃO AVALIADA	DESFECHOS	PRINCIPAIS RESULTADOS
Datta *et al.*, 2021	Estados Unidos	Coorte retrospectiva baseada em prontuários eletrônicos; modelagem de machine learning	397.064 internações, correspondendo a 223.883 pacientes únicos, adultos; mediana de idade 63,2 anos	17,9–110,4 anos; mediana 63,2	Exposição a AINEs e possíveis interações medicamentosas hepatotóxicas	Lesão hepática induzida por medicamento/DILI	O modelo identificou 87,5% dos controles positivos relacionados ao diclofenaco e conseguiu estimar/rankear risco agregado de DILI para oito AINEs.
Lim *et al.*, 2022	Singapura	Coorte retrospectiva	12.798 adultos ≥65 anos recebendo prescrições de AINEs	≥65 anos	AINEs tópicos; sistêmicos por 1–14 dias e sistêmicos >14 dias	AKI e/ou hipercalemia em 30 dias	O desfecho ocorreu em 16,7%. AINE sistêmico >14 dias apresentou OR ajustado 1,84 (IC95% 1,37–2,49) comparado a não uso; AINE tópico OR 1,29 e sistêmico 1–14 dias OR 1,43.
Calice *et al.*, 2026	Brasil	Estudo transversal multicêntrico de rastreamento	8.374 adultos, participantes de 20 regionais da Sociedade Brasileira de Nefrologia; 66,9% mulheres; mediana de idade 58 anos;	18–103 anos; mediana 58 anos	Uso crônico de AINEs, considerado um dos fatores de risco para DRC na seleção.	Creatinina sérica e TFGe	A creatinina mediana foi 1,1 mg/dL e a TFGe mediana 65 mL/min/1,73 m². 3.370 participantes (40,2%) apresentaram TFGe <60 mL/min/1,73 m².
Koo *et al.*, 2023	Coreia do Sul	Estudo longitudinal retrospectivo com prontuários eletrônicos	1.280 pacientes com espondilite anquilosante; análise laboratorial disponível para 1.264	Média de 30,23 ± 9,37 anos ao diagnóstico; seguimento 9,95 ± 3,69 anos	Exposição cumulativa a AINEs calculada pelo ASAS NSAID Intake Score, em intervalos de 6 meses, 1, 2, 3, 5 e 10 anos	Creatinina e TFGe	Houve correlação negativa muito fraca entre intensidade cumulativa de AINE e TFGe até 5 anos; coeficiente em 5 anos r = −0,070. Em 10 anos, a correlação não foi significativa (r = −0,019; p=0,645). Não houve associação clinicamente importante entre uso de longo prazo e função renal.
Okumura *et al.*, 2023	Japão	Estudo retrospectivo de base eletrônica multicêntrica	Pacientes da base de prontuários de 219 instituições; exposição inicial a acetaminofeno, loxoprofeno ou celecoxibe	Adultos;	Prescrição de loxoprofeno ou celecoxibe por ≥28 dias, acompanhada por 1 ano	Lesão hepática definida por diagnóstico de doença hepática + ALT >3× LSN	Comparou a ocorrência de lesão hepática durante 1 ano de tratamento.
Bonet *et al.*, 2024	Espanha	Caso-controle retrospectivo com base SIDIAP	18.905 casos + 94.456 controles; média de idade 77 anos; 59% mulheres	Média 77 anos	Consumo de AINEs medido em DDD; diferentes níveis de exposição	Declínio da TFGe	O modelo multivariado mostrou OR 0,92 (0,88–0,97) para AINEs globalmente, maior utilização de derivados do ácido acético teve OR 1,09 (1,03–1,15) e coxibes em alta dose OR 1,19 (1,08–1,30).

Sülükcü; Uslu, 2024	Turquia	Estudo retrospectivo observacional, centro único	56 usuários contínuos de AINEs, retirados de 385 pacientes com EA; sem comorbidades hepáticas/renais relevantes	Média 45,3 ± 11,0 anos	AINE contínuo por longo período; indometacina 44,6%, naproxeno 26,8%, diclofenaco 17,9%, demais AINEs em menores proporções	Creatinina, AST e ALT	Seguimento médio 9,8 anos. Houve diferença significativa de creatinina entre basal e ano 3; um paciente em naproxeno interrompeu por elevação de creatinina, com posterior redução. Não foram observadas enzimas hepáticas >3× LSN. Consideraram a função hepática e renal globalmente preservada.
Cunha; Almeida, 2024	Brasil	Estudo observacional transversal	83 pacientes com diagnóstico de DRC cadastrados na Associação Amigos do Rim, em Campos dos Goytacazes-RJ; 59,04%	Adultos; 49,3% tinham idade superior a 51 anos	Uso de AINEs, especialmente ibuprofeno, diclofenaco e nimesulida; investigou uso passado, automedicação e uso contínuo. 15,6% relataram uso contínuo e 19,2% utilização superior a três vezes ao dia.	Doença renal crônica e exposição a AINEs; o estudo não apresentou painel individual de creatinina/TFGe por exposição	Entre os pacientes com DRC, 34,9% relataram automedicação prévia com AINEs e 15,6% uso contínuo. Destacaram o uso prolongado/inadequado como possível fator relacionado ao risco de nefrotoxicidade, principalmente em indivíduos com idade avançada e comorbidades como hipertensão, diabetes e dislipidemia, não houve análise laboratorial individual demonstrando associação entre AINE e alteração de creatinina ou TFGe.
Lim *et al.*, 2022	Singapura	Coorte retrospectiva	6.298 adultos com DRC, TFGe média 41,9 mL/min/1,73m²	Média 72,1 ± 13,3 anos	AINE sistêmico e tópico	AKI, AKI KDIGO 2/3 e necessidade de avaliação nefrológica	16,7% receberam AINE sistêmico e 32,0% tópico. AKI ocorreu em 16,7%, AKI estágio 2/3 em 2,6% e avaliação nefrológica em 10,6%.
Bonkovsky *et al.*, 2024	Estados Unidos	Série prospectiva de casos do Drug-Induced Liver Injury Network	55 casos de DILI atribuídos a AINEs entre 2.498 casos adjudicados	Mediana 55 anos; faixa 22–83	Diclofenaco n=29, celecoxibe n=7, ibuprofeno n=5, etodolaco n=4, meloxicam n=4 e outros	Padrão de lesão hepática, enzimas, R-factor, evolução	A maior parte dos casos apresentou padrão hepatocelular, com R mediano 15–25. Diclofenaco foi o AINE mais frequentemente implicado. Foi identificada associação genética com HLA-DRB104:03 e HLA-B35:03 em determinadas análises.
Hayashi *et al.*, 2021	Japão	Estudo longitudinal retrospectivo	99 pacientes com dor musculoesquelética crônica; 70 mulheres. Diagnósticos incluíram lombalgia, OA e AR.	Mediana 73 anos (IQR 47–81)	AINE diário por 12 meses; meloxicam n=31, loxoprofeno n=25, diclofenaco n=13	eGFR/TFGe, AST e ALT	A TFGe caiu de 84,0 para 72,8 mL/min/1,73 m² após 12 meses. A redução foi menor no grupo celecoxibe. Não houve diferença em AST/ALT.
Nishida *et al.*, 2021	Japão	Fase III aberta, multicêntrica, não comparativa	166 pacientes com osteoartrite; 126 com OA de joelho e 40 com outras articulações	≥20 anos	Diclofenaco etalhialuronato intra-articular 30 mg a cada 4 semanas por 1 ano	Exames laboratoriais, eventos adversos e segurança	Não foram observadas mudanças laboratoriais relevantes ao longo de 52 semanas; 75,9% tiveram algum TEAE, mas eventos relacionados ao tratamento ocorreram em 9,0%.

Nishida *et al.*, 2021	Japão	Ensaio clínico randomizado fase III	Estudo de OA de joelho comparando diclofenaco etalhialuronato e controle; o programa clínico teve avaliação laboratorial em 24 semanas	Adultos com OA	Diclofenaco etalhialuronato intra-articular	Hemograma, bioquímica sanguínea e urinálise; segurança renal/hepática	Não foi destacado sinal clínico-laboratorial importante de toxicidade no programa. Não contar esta publicação como um estudo independente da publicação de seguimento de 1 ano na síntese quantitativa, porque pertencem ao mesmo programa clínico.
Damaso *et al.*, 2022	Brasil	Estudo transversal, retrospectivo, baseado em registros do SUS	1.216 idosos incluídos entre 2.511 usuários de AINEs que possuíam registro de creatinina sérica; 69,7% mulheres. Estudo realizado em Divinópolis-MG.	60–69: 60,8%; 70–79: 32,5%; ≥80: 6,7%; mediana aproximada de 68 anos	Uso de ibuprofeno e diclofenaco de sódio dispensados pelo SUS. 38,3% retiraram AINE mais de uma vez no ano e 10,4% tiveram dispensações em meses subsequentes.	Creatinina sérica e TFGe	44,1% apresentaram TFGe <60 mL/min/1,73 m². A média da TFGe foi 61,3 ± 11,9 mL/min/1,73 m². Idade ≥80 anos esteve associada a maior chance de TFGe alterada (OR=5,40), assim como sexo feminino (OR=1,93). O uso subsequente de AINEs não apresentou associação significativa com TFGe alterada (OR=0,89; IC95% 0,66–1,20; p=0,44).
Kim *et al.*, 2025	Coreia do Sul	Coorte retrospectiva longitudinal multicêntrica	1.618 pacientes do Asan Medical Center + 995 do Seoul National University Bundang Hospital; sem doença renal prévia e TFGe basal ≥60	Adultos com EA; idade basal coletada no estudo	Exposição acumulativa a AINEs medida pela Medication Possession Rate (MPR)	Creatinina e TFGe	Na análise sem interação temporal, 100% de MPR esteve associada a redução anual de TFGe, β −0,7 (IC95% −1,1 a −0,3). Porém, na análise de efeito cumulativo ao longo do tempo, a associação não foi na maior parte dos pontos; exceções ocorreram no 9º ano do SNUBH e 18º ano do AMC.
Lim *et al.*, 2025	Coreia do Sul	Coorte populacional com escore de propensão, seguimento de 10 anos	1.812 idosos: 604 usuários de AINE e 1.208 controles	População idosa, ≥65 anos	Uso de AINEs no NHISnior Cohort	TFGe e desenvolvimento de DRC	Uso de AINEs foi associado a maior risco de desenvolvimento de DRC: HR 1,46 (IC95% 1,11–1,93), além de declínio mais rápido da TFGe. Os efeitos foram observados tanto para inibidores COX-1 quanto COX-2.
Selvam *et al.*, 2025	Índia	Relato de caso	1 paciente, sexo feminino, com doença de Still do adulto	Jovem adulta	Naproxeno iniciado para tratamento da doença	DILI, alterações de enzimas hepáticas e evolução clínica	A paciente desenvolveu lesão hepática induzida por naproxeno após início do tratamento. O quadro foi compatível com hepatotoxicidade por AINE após exclusão de outras causas.
Canavan *et al.*, 2025	Austrália	Coorte prospectiva de cinco anos	221 pacientes submetidos a artroplastia e com TFGe pré-operatória <60	Adultos	AINEs perioperatórios com dose ajustada à função renal	TFGe, AKI	TFGe basal mediana 50 mL/min/1,73m²; 28% apresentaram redução relevante no primeiro dia, mas na última avaliação a recuperação mediana foi 109% do basal. Não houve casos de AKI na avaliação de 2 semanas nem redução persistente clinicamente.

Fonte: elaborado pelas autoras (2026).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) constituem uma importante classe farmacológica empregada no tratamento da dor, inflamação e febre, atuando principalmente por meio da inibição das enzimas ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2). A redução da atividade dessas enzimas diminui a síntese de prostaglandinas, mediadores envolvidos nos processos inflamatório e doloroso, produzindo os efeitos terapêuticos característicos dessa classe (HAYASHI *et al.*, 2021). As prostaglandinas também participam da manutenção de funções fisiológicas, especialmente nos rins e no trato gastrointestinal, de modo que sua inibição prolongada pode resultar em efeitos adversos sistêmicos. A intensidade dessas manifestações depende de fatores relacionados ao fármaco, à dose e às características individuais do paciente. A seletividade farmacológica para COX-1 e COX-2 também influencia o perfil de segurança e a ocorrência de diferentes eventos adversos (KOO *et al.*, 2023).

A função renal apresenta importante dependência da ação das prostaglandinas para manutenção do fluxo sanguíneo e da perfusão renal, principalmente em situações de maior vulnerabilidade hemodinâmica. A inibição da síntese dessas substâncias pelos AINEs pode promover constrição da arteríola aferente, redução do fluxo sanguíneo renal e diminuição da taxa de filtração glomerular, favorecendo alterações nos níveis de creatinina e na função renal (LIM *et al.*, 2022). O mecanismo também pode estar relacionado à retenção de sódio e água, alterações da pressão arterial e distúrbios eletrolíticos, incluindo hipercalemia. Em exposições prolongadas, a utilização contínua desses medicamentos pode representar maior preocupação em indivíduos idosos, desidratados ou com doença renal preexistente, hipertensão, diabetes ou insuficiência cardíaca (DAMASO *et al.*, 2022; TEO *et al.*, 2023).

Segundo Bonet *et al.* (2024), a avaliação laboratorial da função renal desempenha papel fundamental na identificação de possíveis alterações associadas à utilização prolongada dos AINEs. Entre os principais parâmetros utilizados encontram-se a creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), que permitem acompanhar modificações na capacidade de filtração dos rins. Parâmetros, como ureia, potássio e proteinúria, podem complementar a investigação de alterações funcionais ou estruturais. A interpretação desses marcadores deve considerar os valores basais do paciente e a evolução durante o tratamento, uma vez que alterações progressivas podem indicar necessidade de reavaliação terapêutica. A avaliação individualizada torna-se especialmente importante diante da possibilidade de progressão para doença renal crônica em pacientes mais suscetíveis (KIM *et al.*, 2025).

No sistema hepático, os AINEs também podem apresentar efeitos adversos relacionados aos processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos fármacos. A biotransformação hepática ocorre principalmente por mecanismos enzimáticos, podendo gerar metabólitos que, em determinadas circunstâncias, participam de processos de estresse celular ou respostas imunomediadas (OKUMURA *et al.*, 2023; BONKOVSKY *et al.*, 2024). As alterações hepatocelulares podem ser acompanhadas por elevação das aminotransferases, principalmente alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), enquanto a fosfatase alcalina, a gama-glutamiltransferase e a bilirrubina auxiliam na investigação de padrões colestáticos ou mistos. A ocorrência de lesão hepática induzida por medicamentos pode estar relacionada à susceptibilidade individual e a fatores farmacológicos específicos. Interações entre medicamentos também podem modificar o metabolismo e aumentar a possibilidade de toxicidade hepática (DATTA *et al.*, 2021).

O acompanhamento laboratorial representa importante medida de segurança durante o uso prolongado de AINEs (SÜLÜKCÜ; USLU, 2024). A avaliação periódica de creatinina e TFGe possibilita acompanhar a função renal, enquanto ALT, AST, fosfatase alcalina e bilirrubina contribuem para a detecção de possíveis alterações hepáticas, devendo os resultados ser interpretados conjuntamente com a avaliação clínica. A necessidade desse acompanhamento é particularmente relevante quando existem idade avançada, comorbidades, polifarmácia, uso de doses elevadas ou tratamento prolongado. A identificação precoce de alterações laboratoriais pode permitir intervenção antes da evolução para comprometimento orgânico mais significativo, o conhecimento dos mecanismos de toxicidade e dos principais marcadores bioquímicos constitui elemento essencial para o uso racional e seguro dos AINEs (CALICE *et al.*, 2026; LIM *et al.*, 2025).

4 DISCUSSÃO

Foram identificados diferentes marcadores laboratoriais empregados na avaliação das repercussões renais e hepáticas relacionadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). No âmbito renal, os parâmetros mais frequentemente utilizados foram a creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), além de ureia, potássio, proteinúria e indicadores de lesão renal aguda e doença renal crônica. Hayashi *et al.* (2021), Koo *et al.* (2023), Damaso *et al.* (2022), Sülükcü e Uslu (2024), Bonet *et al.* (2024), Teo *et al.* (2023), Kim *et al.* (2025) e Lim *et al.* (2025) utilizaram principalmente creatinina e TFGe para

acompanhar alterações da função renal, enquanto Lim *et al.* (2022) considerou lesão renal aguda e hipercalemia.

Na avaliação hepática, destacaram ALT e AST, além de marcadores relacionados à lesão hepática induzida por medicamentos. Hayashi *et al.* (2021) e Sülükcü e Uslu (2024) acompanharam aminotransferases durante períodos prolongados de exposição, Okumura *et al.* (2023) investigou a ocorrência de lesão hepática associada ao uso de determinados AINEs, e Bonkovsky *et al.* (2024) analisou casos de lesão hepática induzida por medicamentos relacionados a esses fármacos. Datta *et al.* (2021) contribuiu para a compreensão da segurança hepática ao investigar possíveis interações medicamentosas relacionadas ao risco de lesão hepática, creatinina e TFGe são os principais parâmetros empregados na avaliação renal, enquanto ALT e AST assumem maior destaque na investigação de possíveis alterações hepáticas.

As alterações laboratoriais observadas apresentaram maior consistência no sistema renal, embora não tenham ocorrido de maneira uniforme entre todas as populações avaliadas. Hayashi *et al.* (2021) identificaram redução da função renal durante o tratamento prolongado com AINEs, sugerindo possível relação entre a exposição contínua e alterações da TFGe. Koo *et al.* (2023) encontrou relação entre a exposição cumulativa aos medicamentos e a função renal.

Damaso *et al.* (2022) observou alterações da função renal em parte relevante dos idosos avaliados, mas o uso subsequente de AINEs não apresentou associação com a TFGe. Em sentido semelhante, Bonet *et al.* (2024) demonstraram que os efeitos sobre a função renal podem variar conforme o tipo de AINE e a intensidade da exposição. Teo *et al.* (2023) reforçou a importância dessa relação ao investigar pacientes com doença renal crônica, nos quais a exposição aos AINEs esteve relacionada à ocorrência de eventos renais adversos. Lim *et al.* (2025) encontrou associação entre o uso de AINEs e o desenvolvimento de doença renal crônica.

Os efeitos crônicos sobre os parâmetros bioquímicos revelaram diferenças importantes entre os sistemas renal e hepático, Sülükcü e Uslu (2024), em acompanhamento prolongado de pacientes com espondilite anquilosante, identificaram alterações pontuais na creatinina durante o tratamento contínuo, porém não observaram evidências de deterioração renal progressiva generalizada. Hayashi *et al.* (2021) encontrou alterações na função renal sem modificações dos marcadores hepáticos avaliados. Kim *et al.* (2025) identificou relação entre maior exposição aos AINEs e alterações da função renal em parte das análises, mas não permaneceram consistentes em todos os períodos de exposição cumulativa.

O uso prolongado dos AINEs não conduz obrigatoriamente a uma perda progressiva da função renal em todos os pacientes, embora exista possibilidade de comprometimento em indivíduos mais suscetíveis. No campo hepático, Okumura *et al.* (2023) investigou a segurança de AINEs utilizados durante períodos prolongados e Bonkovsky *et al.* (2024) documentou casos de lesão hepática induzida por medicamentos associados a diferentes AINEs, com destaque para o diclofenaco. Selvam *et al.* (2025) relatou ocorrência de lesão hepática associada ao naproxeno, demonstrando que a hepatotoxicidade pode ocorrer de forma individual e imprevisível.

A relevância clínica do monitoramento laboratorial torna evidente diante da variabilidade dos efeitos observados e da existência de grupos com maior vulnerabilidade aos eventos adversos. Lim *et al.* (2022) demonstrou preocupação especialmente em indivíduos idosos, nos quais o uso sistêmico de AINEs esteve relacionado a eventos como lesão renal aguda e alterações eletrolíticas.

Damaso *et al.* (2022), em população brasileira, evidenciou a frequência de alterações da função renal entre idosos usuários de AINEs, reforçando a necessidade de avaliação prévia e acompanhamento dos parâmetros renais. Calice *et al.* (2026) contribuiu para essa discussão ao demonstrar a relevância da identificação de alterações da função renal em populações brasileiras e ao considerar o uso crônico de AINEs entre fatores relacionados ao risco renal, embora sem estabelecer associação causal específica.

No âmbito hepático, Bonkovsky *et al.* (2024) destacou a ocorrência de lesão hepática induzida por AINEs como evento menos frequente, porém clinicamente relevante, enquanto Datta *et al.* (2021) evidenciou a influência que interações medicamentosas podem exercer sobre o risco de lesão hepática, o monitoramento laboratorial assume maior importância em pacientes idosos, portadores de doença renal, com múltiplas comorbidades e polifarmácia.

A interpretação dos impactos dos AINEs sobre rins e fígado deve considerar ainda o tipo de medicamento, a dose, a duração da exposição e a via de administração. Nishida *et al.* (2021) avaliou uma formulação de diclofenaco administrada por via intra-articular e não identificou alterações que indicassem comprometimento relevante da segurança durante o acompanhamento, demonstrando que os efeitos podem variar conforme a forma de administração. Canavan *et al.* (2025) investigou o uso perioperatório de AINEs em pacientes com comprometimento renal e observou recuperação da função renal durante o seguimento, embora esse cenário não possa ser diretamente comparado ao uso ambulatorial crônico.

Koo *et al.* (2023), Sülükcü e Uslu (2024) e Kim *et al.* (2025) demonstraram que mesmo entre pacientes submetidos a exposição prolongada podem ocorrer padrões distintos

de resposta renal. Lim *et al.* (2025) encontrou relação mais evidente entre exposição aos AINEs e desenvolvimento de doença renal crônica, enquanto Okumura *et al.* (2023), Bonkovsky *et al.* (2024) e Selvam *et al.* (2025) demonstraram que os eventos hepáticos podem ocorrer de maneira menos previsível. Os estudos não sustentam que o uso crônico de AINEs necessariamente provoque disfunção hepática ou renal em todos os pacientes, mas evidenciam que determinadas condições de exposição e características individuais podem aumentar a possibilidade de alterações bioquímicas e eventos adversos.

Há maior consistência das repercussões renais, especialmente relacionadas à creatinina e à TFGe (HAYASHI *et al.*, 2021; KOO *et al.*, 2023; SÜLÜKCÜ; USLU, 2024; KIM *et al.*, 2025; LIM *et al.*, 2025), enquanto as alterações hepáticas foram menos frequentes e apresentaram maior variabilidade (HAYASHI *et al.*, 2021; OKUMURA *et al.*, 2023; BONKOVSKY *et al.*, 2024; SELVAM *et al.*, 2025). Os possíveis efeitos dos AINEs dependem de fatores como idade, dose, duração do tratamento, tipo de medicamento, via de administração e condições clínicas preexistentes (DAMASO *et al.*, 2022; BONET *et al.*, 2024; KIM *et al.*, 2025; NISHIDA *et al.*, 2021; CANAVAN *et al.*, 2025).

A utilização prolongada desses fármacos requer acompanhamento individualizado e avaliação periódica dos marcadores laboratoriais, principalmente em pacientes com maior vulnerabilidade clínica, como idosos e indivíduos com alterações renais prévias ou múltiplas comorbidades (LIM *et al.*, 2022; DAMASO *et al.*, 2022; TEO *et al.*, 2023; CALICE *et al.*, 2026). A avaliação dos parâmetros renais e hepáticos pode contribuir para a identificação precoce de alterações relacionadas à exposição medicamentosa e para a adoção de medidas preventivas durante o tratamento contínuo (OKUMURA *et al.*, 2023; BONKOVSKY *et al.*, 2024).

A importância da vigilância laboratorial como estratégia para reconhecer precocemente possíveis alterações e contribuir para maior segurança no uso contínuo dos AINEs (HAYASHI *et al.*, 2021; LIM *et al.*, 2022; DAMASO *et al.*, 2022; BONKOVSKY *et al.*, 2024). O acompanhamento deve considerar as características individuais de cada paciente e o perfil de exposição ao medicamento, uma vez que os efeitos observados não foram uniformes entre os diferentes estudos e populações avaliadas (KOO *et al.*, 2023; SÜLÜKCÜ; USLU, 2024; BONET *et al.*, 2024; KIM *et al.*, 2025).

O uso crônico de AINEs pode estar associado a alterações em marcadores laboratoriais renais e, em menor frequência e de forma menos previsível, hepáticos. No componente renal, Hayashi *et al.* (2021) observaram redução da TFGe após 12 meses de uso diário, enquanto Bonet *et al.* (2024) identificaram associação entre determinadas classes e maiores níveis de

exposição e o declínio da função renal. Kim *et al.* (2025) encontrou associação entre maior exposição aos AINEs e redução anual da TFGe em pacientes com espondilite anquilosante, embora o efeito cumulativo ao longo de todo o período não tenha sido na maioria dos intervalos.

Lim *et al.* (2025), em seguimento populacional de dez anos, encontrou associação entre exposição a AINEs e maior risco de desenvolvimento de DRC. Koo *et al.* (2023) encontrou apenas correlação de pequena magnitude entre exposição cumulativa e TFGe, e Damaso *et al.* (2022), em população brasileira idosa, não encontrou associação estatisticamente entre uso subsequente de AINEs e TFGe alterada, não permitem afirmar que todo uso crônico produzirá disfunção renal, mas demonstram que a exposição prolongada pode estar relacionada a alterações da TFGe, creatinina e risco de DRC em determinados grupos.

Em relação ao fígado, a evidência indica que as alterações laboratoriais são menos frequentes e menos consistentes do que as renais, mas a possibilidade de hepatotoxicidade não deve ser desconsiderada. Hayashi *et al.* (2021) não identificou alterações de AST e ALT durante o acompanhamento de pacientes em uso prolongado, e Sülükcü e Uslu (2024) não observaram elevações importantes das enzimas hepáticas após seguimento de longo prazo.

Okumura *et al.* (2023) investigou prospectivamente, em registros eletrônicos, a segurança hepática de loxoprofeno e celecoxibe utilizados por pelo menos 28 dias, respondendo diretamente à problemática, o uso crônico de AINEs pode provocar alterações laboratoriais capazes de sinalizar risco de disfunção orgânica, principalmente renal, enquanto a toxicidade hepática parece ser mais rara e predominantemente idiossincrática. Hayashi *et al.* (2021), Bonet *et al.* (2024), Kim *et al.* (2025) e Lim *et al.* (2025) são os que apresentam maior correspondência com a dimensão renal da problemática, enquanto Bonkovsky *et al.* (2024), Okumura *et al.* (2023) e Sülükcü e Uslu (2024) contribuem diretamente para a dimensão hepática.

O uso prolongado de AINEs apresenta maior relação com alterações dos parâmetros renais, especialmente creatinina e TFGe, embora variem conforme o perfil dos pacientes e a exposição ao medicamento (HAYASHI *et al.*, 2021; KOO *et al.*, 2023; DAMASO *et al.*, 2022; BONET *et al.*, 2024; KIM *et al.*, 2025; LIM *et al.*, 2025). As alterações hepáticas mostraram menos frequentes e mais variáveis, sendo observadas principalmente em situações específicas de hepatotoxicidade ou lesão hepática induzida por medicamentos (HAYASHI *et al.*, 2021; OKUMURA *et al.*, 2023; BONKOVSKY *et al.*, 2024; SELVAM *et al.*, 2025).

Fatores como idade, dose, duração do tratamento, tipo de AINE, via de administração e presença de comorbidades podem influenciar a ocorrência e a intensidade dos efeitos adversos (LIM *et al.*, 2022; DAMASO *et al.*, 2022; BONET *et al.*, 2024; NISHIDA *et al.*, 2021; CANAVAN *et al.*, 2025), a avaliação periódica de creatinina, TFGe e enzimas hepáticas constitui importante estratégia de acompanhamento, principalmente entre indivíduos com maior vulnerabilidade clínica (LIM *et al.*, 2022; TEO *et al.*, 2023; DAMASO *et al.*, 2022; CALICE *et al.*, 2026).

Portanto, os AINEs podem apresentar repercussões hepatorrenais durante exposições prolongadas, mas essas manifestações não ocorrem de maneira uniforme em todos os usuários (KOO *et al.*, 2023; SÜLÜKCÜ; USLU, 2024; KIM *et al.*, 2025), o monitoramento laboratorial individualizado mostra relevante para a identificação precoce de possíveis alterações e para favorecer maior segurança no uso contínuo desses medicamentos (DATTA *et al.*, 2021; BONKOVSKY *et al.*, 2024; LIM *et al.*, 2025).

5 CONCLUSÃO

Ao analisar os impactos do uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroides sobre marcadores laboratoriais hepáticos e renais, reunindo evidências recentes acerca das possíveis repercussões do tratamento contínuo, os efeitos dos AINEs não são uniformes entre os indivíduos, variando conforme o medicamento utilizado, dose, duração do tratamento, idade e presença de condições clínicas preexistentes.

Os principais marcadores laboratoriais empregados no acompanhamento desses pacientes, destacando a creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular estimada para avaliação renal, além das aminotransferases ALT e AST para avaliação hepática foram observadas alterações relacionadas à lesão renal aguda, doença renal crônica, hipercalemia e outros parâmetros bioquímicos, enquanto, no fígado, foram identificados eventos de elevação das enzimas e casos de lesão hepática induzida por medicamentos.

Sobre parâmetros bioquímicos de AINEs e sua relevância clínica, o acompanhamento laboratorial possui importância especialmente em pacientes idosos, portadores de doença renal preexistente, indivíduos com múltiplas comorbidades, polifarmácia ou submetidos a tratamentos prolongados e doses elevadas. A avaliação periódica dos marcadores laboratoriais pode auxiliar na identificação de alterações antes da evolução para manifestações clínicas mais graves, permitindo reavaliação da terapêutica, ajuste da exposição ao medicamento e adoção de medidas preventivas.

O uso crônico de AINEs pode estar relacionado a alterações nos marcadores laboratoriais hepáticos e, principalmente, renais, capazes de sinalizar risco de comprometimento da função orgânica em determinadas condições. A maior consistência das evidências foi observada para alterações da função renal, particularmente pela redução da taxa de filtração glomerular, elevação da creatinina e ocorrência de eventos renais, enquanto a toxicidade hepática mostrou menos frequente e mais variável.

REFERÊNCIAS

BONET, Sara *et al.* NSAIDs, analgesics, antiplatelet drugs, and decline in renal function: a retrospective case-control study with SIDIAP database. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 25, art. 58, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s40360-024-00771-5. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39198874/.

BONKOVSKY, Herbert L. *et al.* Drug-induced liver injury (DILI) ascribed to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the USA—update with genetic correlations. **Liver International**, v. 44, n. 6, p. 1409-1421, 2024. DOI: https://doi.org/10.1111/liv.15892. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38451034/.

CALICE, Viviane *et al.* EPI-DRC Brasil: triagem da doença renal crônica com teste rápido de creatinina durante o Dia Mundial do Rim. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 48, n. 3, e20250298, 2026. DOI: https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2025-0298pt. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-28002026000300304&script=sci_arttext&tlng=pt.

CANAVAN *et al.* Reduced dose perioperative non-steroidal anti-inflammatory drugs in arthroplasty patients with renal impairment: a five-year cohort study. **ANZ Journal of Surgery**, 2025. DOI: https://doi.org/10.1111/ans.70261. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40709537/.

CUNHA, Adrielly Martins da; ALMEIDA, Maycon Bruno de. Evidências causais do efeito dos anti-inflamatórios não esteroidais no desenvolvimento da doença renal. **Anais da Semana Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 3, 2024. DOI: https://doi.org/10.29184/anaisscfmc.v32024p36. Disponível em: https://revista.fmc.br/ojs/index.php/anais/article/view/1171.

DAMASO, Soraia de Freitas Tavares *et al.* Uso de anti-inflamatórios não esteroidais em idosos: a função renal importa? **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 19, n. 2, p. 76-82, 2022. DOI: https://doi.org/10.5335/rbceh.v19i2.9679. Disponível em: https://ojs.upf.br/index.php/rbceh/article/view/9679.

DATTA, Arghya *et al.* Machine learning liver-injuring drug interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from a retrospective electronic health record (EHR) cohort. **PLOS Computational Biology**, v. 17, n. 7, e1009053, 2021. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009053. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34228716/.

HAYASHI, Kazuhiro *et al.* Impact of non-steroidal anti-inflammatory drug administration for 12 months on renal function. **Frontiers in Pain Research**, v. 2, art. 644391, 2021. DOI:

https://doi.org/10.3389/fpain.2021.644391. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35295466/.

KIM, Young-Eun *et al.* Renal safety of long-term non-steroidal anti-inflammatory drugs use in patients with ankylosing spondylitis. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, art. 21066, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-025-07146-8. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40596533/.

KOO, Bon San *et al.* The relationship between long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and kidney function in patients with ankylosing spondylitis. **Journal of Rheumatic Diseases**, v. 30, n. 2, p. 126-132, 2023. DOI: https://doi.org/10.4078/jrd.2023.0006. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37483478/.

LIM, Cynthia Ciwei *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a retrospective cohort study and external validation of a clinical risk model. **Drugs & Aging**, v. 39, n. 1, p. 75-82, 2022. DOI: https://doi.org/10.1007/s40266-021-00907-w. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34888761/.

LIM, Cynthia Ciwei *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic kidney disease and risk of acute adverse kidney events according to route of administration. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36065044/.

LIM, Jung-sun *et al.* Effects of NSAIDs on early CKD development: a 10-year population-based study using the Korean Senior Cohort. **Drugs & Aging**, 2025. DOI: https://doi.org/10.1007/s40266-025-01239-9. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40768026/.

NISHIDA, Yoshihiro *et al.* Efficacy and safety of diclofenac-hyaluronate conjugate (diclofenac etalhyaluronate) for knee osteoarthritis: a randomized phase III trial in Japan. **Arthritis & Rheumatology**, 2021a. DOI: https://doi.org/10.1002/art.41725. Disponível em: https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41725.

NISHIDA, Yoshihiro *et al.* Open-label phase 3 study of diclofenac conjugated to hyaluronate (diclofenac etalhyaluronate: ONO-5704/SI-613) for treatment of osteoarthritis: 1-year follow-up. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 22, art. 233, 2021b. DOI: https://doi.org/10.1186/s12891-021-04108-9. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33648473/.

OKUMURA, Yasuyuki *et al.* Real-world hepatic safety of oral acetaminophen versus loxoprofen/celecoxib: using a nationwide electronic medical record database. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 63, n. 7, p. 798-806, 2023. DOI: https://doi.org/10.1002/jcph.2216. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36841952/.

SELVAM, Suresh *et al.* Naproxen-induced liver injury in a case of adult-onset Still's disease. **Tropical Doctor**, 2025. DOI: https://doi.org/10.1177/00494755241287261. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39344440/.

SÜLÜKCÜ, S.; USLU, S. Assessment of liver and kidney function in patients with ankylosing spondylitis on long-term non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. **Reumatismo**, v. 76, n. 4, p. 260-265, 2024. DOI:

https://doi.org/10.4081/reumatismo.2024.1732. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39315555/.