



Hepatotoxicidade associada à nimesulida: uma revisão da literatura

Nimesulide-induced liver injury: a brief review

Recebido em 04/06/2012

Aceito em 09/07/2012

Marcio Antonio Rodrigues Araujo^{1,2}

¹Universidade Ceuma – UNICEUMA, São Luís, Maranhão Brasil

²Universidade Federal do Maranhão – UFMA, Departamento de Ciências Fisiológicas, São Luís Maranhão, Brasil

RESUMO

A Nimesulida é um antiinflamatório não esteróide (AINE), com ação inibitória mais seletiva sobre a COX-2, indicada para o tratamento de vários distúrbios inflamatórios de origem ósseoarticular e músculoesquelética, e também como analgésico e antipirético, sendo comumente prescrita por médicos e dentistas. Têm sido relatados, em vários países, casos clínicos em que a hepatotoxicidade associada ao uso de nimesulida ocorreu de forma severa e até fatal, o que fez com que fosse retirada do mercado em alguns países europeus. Os mecanismos envolvidos nessas reações relacionam alterações nos padrões funcionais das mitocôndrias, levando à morte celular hepática. Também foram estabelecidos co-fatores tais como pré-disposição genética, doença hepática pré-existente e associação com outros fármacos hepatotóxicos. Assim, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura sobre a hepatotoxicidade associada à nimesulida, baseada em relatos de casos publicados em vários países a partir do ano de 1997, e em estudos que procuram identificar quais os mecanismos de ação envolvidos nesse tipo de reação adversa, considerando-se, ainda, os fatores de risco. Embora amplamente comercializada, não foram encontrados relatos de caso documentados no Brasil.

Palavras-chave: Nimesulida, Fígado, Toxicidade, AINEs

ABSTRACT

Nimesulide is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), preferably with action on COX-2, indicated for the treatment of various musculoskeletal and osseoarticular inflammatory disorders, and also like analgesic and antipyretic, commonly prescribed by doctors and dentists. Clinical cases have been reported in several countries in which the hepatotoxicity associated with nimesulide occurred so severe and even fatal, which withdrew from the market in some European countries. The mechanisms involved in these reactions relate changes in patterns of functional mitochondria, leading to liver cell death. Co-factors were also established such as genetic predisposition, pre-existing liver disease and association with other hepatotoxic drugs. The aim of this paper is to review the literature on the hepatotoxicity associated with nimesulide, based on case reports published in several countries from the year 1997, and in studies that seek to identify the mechanisms involved in this type of adverse reaction, considering also risk factors. Although widely marketed, there were no case reports documented in Brazil.

Keywords: Nimesulide, Fiver, Toxicity, NSAIDs

INTRODUÇÃO

Os antiinflamatórios nãoesteroidais (AINEs) e os inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (COX-2) são fármacos com estrutura química heterogênea e que têm demonstrado eficácia terapêutica similar bem como efeitos adversos em comum.

A nimesulida é um inibidor seletivo da COX-2 e apresenta ações analgésicas, antiinflamatórias e antipiréticas, estando indicada no tratamento de estados

febris, processos inflamatórios relacionados com a liberação de prostaglandinas, notadamente ósseoarticulares e músculoesqueléticas; e também como analgésico para cefaléias, mialgias, e no alívio da dor pós-operatória. Além da inibição seletiva da COX-2, a nimesulida neutraliza a formação de radicais livres de oxigênio produzidos durante o processo inflamatório (Carvalho, 2010). Efeitos adicionais incluem a diminuição na produção de citocinas,

* Contato: Marcio Antonio Rodrigues Araujo; Rua São Bernardo, Cond. Vila Romana, casa 15, bairro do Olho D'Água, São Luís, Maranhão, Brasil – CEP 65065-440; E-mail: marcio.araujo@ceuma.br

a redução na produção de enzimas de degradação e, eventualmente, ativação de receptores glicocorticóides (Brunton *et al.*, 2008). Também foi relatada a inibição da liberação de histamina pelos mastócitos e basófilos, e a produção do fator de ativação plaquetária (PAF) por neutrófilos (Kulkarni, 2002).

A eliminação da nimesulida é quase que exclusivamente através do metabolismo hepático, sendo metabolizada pelas enzimas do citocromo P450. Dessa forma, a insuficiência hepática modifica quase que completamente o perfil farmacocinético da nimesulida, aumentando significativamente as taxas de seu metabólito 4-hidroxi-nimesulida e sua meia-vida plasmática, reduzindo assim a sua eliminação (Bernareggi & Rainsford, 2005).

A hepatotoxicidade, embora seja raramente relatada como efeito adverso aos AINEs, pode se manifestar de forma severa, o que fez com que alguns fármacos dessa categoria fossem retirados do mercado, uma vez que é pouco previsível em modelos de estudo pré-clínicos e em experimentos clínicos padronizados (Kaplowitz, 2005). Vários autores têm relatado casos clínicos em que a hepatotoxicidade associada ao uso de nimesulida ocorreu em vários países (Chatterjee *et al.*, 2008; Nobre *et al.*, 2008; Tan, 2007; Oliveira *et al.*, 2005; Cholongitas *et al.*, 2003; Özgür *et al.*, 2003; Papaioannides *et al.*, 2003; Rodrigo *et al.*, 2002; Stadlmann *et al.*, 2002; Sbeit *et al.*, 2001; Merlani *et al.*, 2001; Ferreira *et al.*, 2000; Schattner *et al.*, 2000; Tejos *et al.*, 2000; Weiss *et al.*, 1999; Grignola Rial *et al.*, 1998; Van Steenberghe *et al.*, 1998; Laudanno *et al.*, 1997), tornando discutível sua segurança nesse aspecto.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) tem registrado cerca de 320 casos de distúrbios hepato-biliares estando associadas ao uso de nimesulida (Khan, 2008). A Agência Europeia para Avaliação de Medicamentos (EMA) atualmente recomenda um período limitado para o uso da nimesulida (15 dias) e com dose máxima de 100mg/dia, além de que o uso em crianças deva ser evitado (Bessone, 2010).

No Brasil, embora a nimesulida seja um anti-inflamatório de ampla aceitação e comercialização, não foram documentados, ainda, relatos de toxicidade hepática associada a ela. Daí o objetivo deste trabalho seja fazer uma revisão da literatura sobre a hepatotoxicidade associada à nimesulida, baseada em relatos de casos publicados em vários países e em estudos que procuram identificar quais os mecanismos de ação envolvidos nesse tipo de reação adversa.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho faz uma revisão sistemática sobre a hepatotoxicidade associada ao uso de nimesulida, baseada em relatos de casos clínicos e artigos científicos relacionados ao tema, publicados no período compreendido entre 1997 e 2011. Para tanto, foram feitos levantamentos nas bases de dados PubMed, Science Direct, HighWire Press, Scielo e Google Academics, utilizando-se as palavras-chave nimesulida e hepatotoxicidade.

REVISÃO DA LITERATURA

A Nimesulida é um anti-inflamatório não-esteróide (AINE), com ação preferencialmente sobre a COX-2 comercializada inicialmente na Itália a partir de 1985. Após o seu lançamento, vários relatos de casos de hepatotoxicidade e até mesmo insuficiência hepática fatal causada por ela fez com que alguns países reexaminassem o perfil de segurança dessa droga (Tan, 2007).

A incidência de hepatotoxicidade induzida por nimesulida não é homogênea em toda a literatura médica. Com efeito, a maior parte dos países a considera comparável a de outros AINEs, enquanto uma hepatotoxicidade significativamente maior foi sugerida por relatos em países como a Finlândia, Irlanda e Argentina, tendo sido relatada neste último uma série com 43 casos considerados preocupantes, sobretudo porque evidencia uma proporção significativa de formas graves de toxicidade (Bessone *et al.*, 2010).

Apesar de lesão hepática fatal ter sido relatada previamente em pacientes sob tratamento com nimesulida, algumas destas mortes ocorreram em pacientes que apresentavam doença hepática pré-existente, naqueles com outras doenças malignas presentes ou, ainda, nos pacientes os quais a nimesulida foi mantida apesar de disfunção hepática existente (Rainsford, 1998).

É importante ressaltar que seu uso concomitante com outros fármacos potencialmente hepatotóxicos, como por exemplo, a amoxicilina associada ao ácido clavulânico (Elmaleh, 2000), pode aumentar o risco de danos ao fígado e isso se aplica a todos os outros AINES (Bissoli, 2008).

Mecanismos de Ação

Vários dos mecanismos pelos quais se desenvolve a toxicidade hepática por medicamentos já foram esclarecidos, entre eles destacam-se: a biotransformação de xenobióticos mediada por enzimas do citocromo P450 (CYP); a depleção de ATP; a ligação a constituintes citoplasmáticos e nucleares; interferências no RNA; estresse oxidativo e peroxidação lipídica; hipersensibilidade mediada pelo sistema imune; inflamação; apoptose de hepatócitos e desequilíbrio na homeostasia do cálcio (Tarantino, 2009).

A toxicidade hepática induzida por medicamentos é dividida em três tipos: hepatocelular (definida pelas taxas de alanina amino transferase – ALT); colestática (definida pela atividade sérica da fosfatase alcalina – ALP); e mista (envolvendo taxas de ALT e ALP). A toxicidade hepatocelular é a mais frequente e manifesta de forma aguda, enquanto que as do tipo colestática e mista desenvolvem doença crônica mais frequentemente (Tajiri, 2008).

Geralmente, os hepatócitos reagem à agressão tóxica pela ativação de mecanismos de defesa que inclui: a hipertrofia do retículo endoplasmático, indução de sistemas de proteção (glutathione e glutatíon) e pela síntese de proteínas da fase aguda e proteínas 'heat shock' (choque térmico). A toxicidade hepática induzida por fármacos inclui a necrose e/ou apoptose não só dos hepatócitos, como também dos colangiócitos, células de Kupffer, células de Ito e das células endoteliais sinusoidais. A apoptose e a necrose ocorrem inicialmente por processos metabólicos. Quando a injúria afeta a manutenção

funcional das células, estas morrem via apoptose, limitando assim a extensão da injúria. A necrose inicia-se em nível citoplasmático envolvendo mitocôndrias e núcleo, determinando dessa forma edema e perda da integridade da membrana citoplasmática. A apoptose determina condensação e fragmentação do citoplasma e núcleo sem afetar a integridade da membrana (Grattagliano, 2009).

O mecanismo da hepatotoxicidade causada pela nimesulida ainda é desconhecido (Traversa *et al.*, 2003; Bessone, 2010), podendo condicionar lesão hepatocelular e/ou colestática, mas provavelmente de origem idiossincrásica, isto é, mais metabólica do que imunológica (Van Steenberg *et al.*, 1998; Boelsterli, 2002), em que vias metabólicas aberrantes levam à produção de metabólitos reativos, tóxicos diretos ou que se ligam a macromoléculas, formando neoantígenos responsáveis pela resposta imunológica induzida (Oliveira *et al.*, 2005). Análise histológica do fígado revelou necrose do parênquima e centrilobular (Chitturi, 2002).

Evidências experimentais sugerem que os mecanismos de ação envolvidos na hepatotoxicidade incluem aumento da concentração do fármaco no compartimento hepatobiliar, a formação de metabólitos reativos que modificam de forma covalente as proteínas produzindo estresse oxidativo e lesão mitocondrial (Boelsterli, 2002). Este efeito é mediado pela diminuição da produção de ATP pela mitocôndria devido à dissociação. Além disso, e por conta da atividade de seu grupo nitro (NHSO_2CH_3 -), a nimesulida, por si só, é o principal fator responsável pela sua toxicidade para os hepatócitos através de sua habilidade em interferir na produção de energia e na homeostasia do cálcio celular (Mingatto *et al.*, 2000; Mingatto *et al.*, 2002).

Um estudo detectou que a nimesulida induziu a morte por necrose de células humanas HUH-7 derivadas de hepatócitos na ausência de albumina. Dessa forma, a nimesulida transfere prótons para a matriz mitocondrial, diminui o potencial da membrana mitocondrial, e aumenta a respiração mitocondrial. O aumento da respiração leva a uma depleção progressiva da enzima nicotinamida adenina nucleotídeo fosfato (NADP), à oxidação e à depleção de glutatona, ao aumento intracelular das espécies reativas de oxigênio, ao início da mudança da permeabilidade mitocondrial, à depleção de ATP, ao aumento do cálcio celular e à necrose nas células de hepatoma humano incubadas sem albumina (Berson *et al.*, 2006).

Por outro lado, estudos revelam que a citotoxicidade hepática é regida por uma rede de sinalização equilibrada onde estão envolvidas várias citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ), interleucina-1 alfa (IL-1 α) e interleucina-6 (IL-6), estando também relacionadas ao estresse e à apoptose, e que a nimesulida pode ser um fator desregulador desse processo (Cosgrove *et al.*, 2010).

Fatores genéticos e/ou adquiridos do paciente podem aumentar as vias que levam à toxicidade hepática ou dificultar os caminhos de proteção e desintoxicação (Boelsterli, 2002). Estando ainda incluídas anormalidades genéticas específicas, alteração na expressão de genes específicos ou fatores epigenéticos (Kulkarni, 2002). Polimorfismo genético da enzima CYP2C9 (citocromo

P450) tem sido associado às complicações hepáticas causadas pelos AINES, podendo ser relevante para a nimesulida (Pilotto *et al.*, 2007).

Fatores de Risco

O principal fator de risco para a hepatotoxicidade é a idade do paciente (Traversa *et al.*, 2003). O aumento da proporção de pessoas em idade avançada que representam um grupo de risco elevado para lesões no fígado está relacionada ao uso freqüente de AINES, utilizados principalmente para doenças musculoesqueléticas da velhice (Cholongitas *et al.*, 2003). Além disso, tem sido referenciado como maior prevalência em mulheres (Van Steenberg *et al.*, 1998; Merlani *et al.*, 2001), além de doença hepática grave pré-existente (Rainsford, 1998) e interações medicamentosas com outros fármacos de uso freqüente (Elmalem, 2000; Bissoli, 2008). Ainda, falhas em transplantes de fígado também têm sido relatadas e associadas à administração prévia de AINES, destacando-se entre eles a nimesulida (Dastis *et al.*, 2007; Walker *et al.*, 2008).

Aspectos clínico e laboratorial no diagnóstico da toxicidade hepática

A avaliação de causalidade dos danos hepáticos induzida por fármacos de modo geral depende da consideração de critérios tais como avaliação clínica e aspectos cronológicos em relação ao uso do fármaco, na tentativa de eliminar outras causas, e procurando assim, demonstrar o papel causador associado ao fármaco (Larrey, 2000; Benichou, 1990). Os critérios clínicos são baseados na exclusão de outras causas que possam explicar a lesão hepática, bem como a presença de características que indiquem a causalidade pelo fármaco tais como idade superior a 50 anos, o uso regular de um fármaco com conhecida ação hepatotóxica, presença de anticorpos séricos específicos, e presença de manifestações de hipersensibilidade (Larrey, 2000).

Em relação ao aspecto cronológico da avaliação, este pode ser composto por: tempo decorrido entre o início do tratamento (uso do medicamento) e o aparecimento de lesões hepáticas (provavelmente entre 1 e 3 semanas, ou mesmo 12 meses); pelo desaparecimento das alterações no fígado após a retirada do medicamento; e recaída de alterações hepáticas após re-administração acidental da droga causadora (Larrey, 2000).

Numa tentativa de tornar menos subjetiva essa relação causa e efeito da nimesulida e a hepatotoxicidade, têm sido utilizados métodos como as escalas clínicas de causalidade nas quais são considerados seis critérios de avaliação: cronologia, fatores de risco, fármacos concomitantes, outras etiologias, casos descritos na literatura e re-exposição ao fármaco; e o teste de transformação linfoblástica, os quais tornam os achados mais evidentes, contudo sem estabelecer um diagnóstico definitivo (Nobre *et al.*, 2008; Andrade *et al.*, 2007).

Na prática clínica, a hepatotoxicidade medicamentosa pode se apresentar de várias maneiras (clínico e patológico) que simulam formas conhecidas de doença hepática aguda e crônica, com severidade variando entre elevações subclínica em concentrações de enzimas hepáticas a insuficiência hepática aguda. Os medicamentos

tendem a induzir hepatite aguda, colestase ou uma condição mista. Um quadro clínico semelhante à hepatite viral aguda com icterícia, mal-estar, anorexia, náuseas e dor abdominal é a manifestação principal, mas muitas outras manifestações de hepatotoxicidade podem ser evidentes, incluindo hepatite crônica, cirrose, síndrome da obstrução sinusoidal ou neoplasia (Andrade *et al.*, 2007).

Em relação às manifestações clínicas da hepatotoxicidade o médico deve alertar o paciente a prestar atenção a sintomas de outra forma inexplicáveis, mesmo os menores, como mal-estar, anorexia, sintomas gripais, sem ter que aguardar o aparecimento de icterícia, um mau sinal de elevado risco de insuficiência hepática aguda (Bissoli, 2008).

A hepatotoxicidade e nefrotoxicidade associada à nimesulida podem ocorrer e devem ser diagnosticadas o mais cedo possível, para garantir a retirada imediata do fármaco e proporcionar tratamento adequado (Schattner *et al.*, 2000). Assim sendo, pacientes que recebem nimesulida devem ser freqüentemente monitorados em relação às taxas de transaminases hepáticas, a partir da primeira semana de administração do medicamento (Özgür *et al.*, 2003; Weiss *et al.*, 1999).

O exame histológico do fígado, apesar de não ser muito específico e na melhor das hipóteses resulta em "compatível com", é a ferramenta ideal para definir o padrão de hepatotoxicidade (Benichou, 1990). A biópsia não é necessária na maioria dos casos, mas pode ser útil a fim de eliminar outras causas de lesão hepática, também para diagnosticar lesões hepáticas sugestivas induzidas por medicamentos, ou ainda, definir lesões associadas a medicamentos com hepatotoxicidade até então desconhecida (Larrey, 2000). No entanto, uma vez que a biópsia hepática muitas vezes não está disponível, o padrão de lesão hepática relacionada com o fármaco é do ponto de vista prático, classificado de acordo com os dados laboratoriais. Isto inclui a atividade de alanina aminotransferase (ALT) e da fosfatase alcalina (AP) com o aumento da atividade que está sendo expressa em relação ao limite superior ao normal, e a média das atividades medidas (Benichou, 1990).

Xu *et al* (2008) desenvolveram uma estratégia de ensaio *in vitro* que constitui fator preditivo de muitos desfechos clínicos de doença hepática medicamentosa, utilizando drogas como agentes de teste e a medição de um painel de fenótipos celulares que estão diretamente ligados aos mecanismos-chave da hepatotoxicidade. As três características mais importantes que contribuem para a previsão da hepatotoxicidade: dano mitocondrial, estresse oxidativo, e o glutatión intracelular, foram medidos através da imaginologia pelo alto conteúdo celular em culturas primárias de hepatócitos humanos. Esses testes foram aplicados a mais de 300 medicamentos e produtos químicos incluindo muitos que causam toxicidade hepática rara e idiossincrásica em seres humanos, revelando uma taxa de positivo de 50-60% e uma taxa excepcionalmente baixa de falso-positivo de 0-5%. Esses testes *in vitro* podem aumentar o desempenho quando combinados aos tradicionais testes pré-clínicos em animais, identificando agentes hepatotóxicos idiossincrásicos em humanos, como a nimesulida, sulindaco, diclofenaco, e muitos outros. Esses resultados fornecem mecanismos de percepção para

a chave da doença hepática medicamentosa, e sugerem uma nova abordagem para testes de produtos farmacêuticos quanto à hepatotoxicidade.

O diagnóstico da hepatotoxicidade permanece uma tarefa difícil devido à falta de marcadores confiáveis para uso na prática clínica geral. Para condenar qualquer fármaco administrado em um episódio de disfunção hepática é um processo passo-a-passo que requer um alto grau de suspeita, uma cronologia compatível, a consciência do potencial hepatotóxico do fármaco, a exclusão de outras causas de dano hepático e a capacidade de detectar a presença de dados que favoreçam uma etiologia tóxica. Este processo é demorado e o resultado final é freqüentemente impreciso (Andrade *et al.*, 2007).

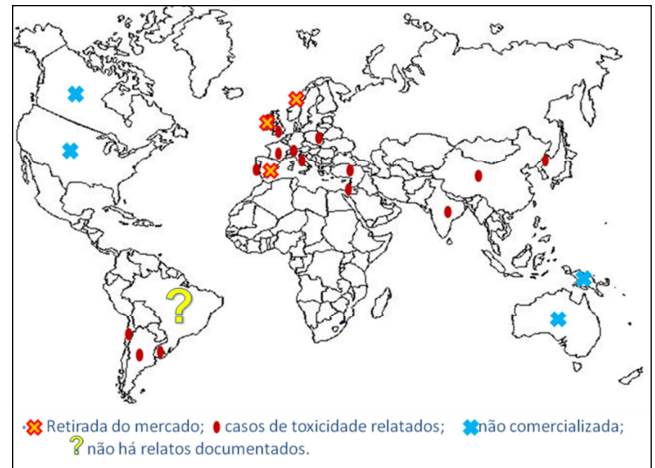


Figura 1. Panorama mundial da Nimesulida

Segurança e Risco

A freqüência de reações relacionadas com lesões hepáticas relatadas em diferentes estudos (e países) a alguns fármacos, não mostrou o mesmo nível de risco. Essas discrepâncias podem ser explicadas, em parte, não só por meio de relatórios das taxas analisadas, mas também pela diferença nos padrões de uso de drogas e/ou por fatores genéticos ou ambientais (Lapeyre-Mestre *et al.*, 2006).

A European Medicines Agency (EMA) finalizou uma revisão sobre dados de segurança hepática de produtos medicinais contendo nimesulida. A agência informou que os benefícios deste medicamento ainda superam seus riscos, entretanto recomendam restringir a duração do tratamento (15 dias com dose máxima de 100mg/dia) para minimizar os riscos de lesão hepática. Ainda, conforme a Agência, os dados disponíveis não dão suporte para suspensão do produto na Europa (Salvi *et al.*, 2007; Bessone, 2010).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A nimesulida é um fármaco pertencente à classe dos AINES e é comumente empregada no controle da inflamação aguda e crônica em processos inflamatórios articulares e da cavidade oral, entre outros, podendo causar vários efeitos adversos entre eles a toxicidade para as células hepáticas.

Embora a comercialização da nimesulida tenha iniciado a partir de 1985, somente em 1997 foi documentado o primeiro caso de toxicidade hepática relacionada a seu uso.

A partir daí vários casos passaram a ser reportados (Tabela 1), chamando a atenção para a segurança de uso desse fármaco. Nesse sentido, a hepatotoxicidade causada pela nimesulida tem sido relatada como grave e até fatal, de acordo com vários casos documentados em diversos países (Figura 1), principalmente europeus, fazendo com que fosse retirada do mercado em países como a Irlanda, Finlândia e Espanha. Por outro lado, países como os Estados Unidos, Canadá e Austrália, não chegaram a comercializar o fármaco, por considerá-la de segurança questionável. No Brasil, é largamente comercializada e amplamente prescrita como medicamento rotineiro por médicos e dentistas, além de ser também utilizada pela população de forma inadvertida, muitas vezes sem prescrição e acompanhamento profissional.

Tabela 1. Relatos de casos de hepatotoxicidade associada à nimesulida

País	Posologia e Duração do tratamento	Idade	Sexo	Sintomas	Outra medicação associada	Resultado	Autor
China	19 dias	54	M	Icterícia, náuseas, dispnéia	Sim	Cura	Tan (2007)
China	?	71	F	Icterícia	fitoterápico	Cura	Tan (2007)
China	28 dias	74	F	Icterícia, vômitos	Diclofenaco	Morte	Tan (2007)
Israel	100mg, 2x/dia, 5 dias	70	F	Icterícia, taquicardia	Não	Morte	Schatfner (2000)
Portugal	200 mg/dia (2x), 15 dias	46	F	Icterícia, mal estar, colúria	Cefuroxima, alprazolam	Cura	Oliveira (2005)
Portugal	600 mg, 2 dias	44	F	Icterícia, sufusão conjuntival, hiperemia orofaríngea, náusea	Enalapril, losartan, hidroclorotiazida	Cura	Nobre (2008)
Suíça	100 mg/dia, 14 dias	57	F	Mal-estar, icterícia, anorexia	Oxazepam, lansoprazol	Morte	Merhani (2001)
Grécia	100 mg 2x/dia, 10 dias	57	F	Icterícia, fadiga	Não	Cura	Cholongitas (2003)
Espanha	100 mg 2x/dia, 7 meses	63	F	Icterícia	Não	Cura	Rodrigo (2002)
Turquia	100 mg 2x/dia, 3 dias	18	M	Confusão, icterícia, desconforto abdominal	Não	Cura	Örgür (2003)
Índia	100 mg 2x/dia, 7 dias	62	M	Anorexia, náusea, dor abdominal, urina escura.	Não	Cura	Papaioamides (2003)
Índia	100 mg/dia, 5 dias	21	F	Icterícia leve, Rash cutâneo, febre, hepatite	Não	Cura	Chatterjee (2008)
Bélgica	200 mg/dia, 70 dias	69	F	Icterícia	Não	Cura	Van Steenberg (1998)
	70 dias	39	F	Hipersensibilidade		Cura	
	105 dias	71	F	ade		Cura	
	7 dias	81	F	Icterícia		Morte	
Espanha	105 dias	39	M	Icterícia	Não especificado	Cura	Ferreiro (2000)
	35 dias	75	M	Icterícia		Cura	
Espanha	200 mg/dia, 15 dias	72	M	Icterícia, náusea	Amilorida e Hidroclorotiazida	Cura	Ferreiro (2000)
Chile	200 mg/dia, 6 semana	66	F	Náusea, icterícia, urina escura	Glucosamina	Cura	Tejos (2000)
Espanha	200 mg/dia, 1 mês	70	F	Dor epigástrica, icterícia	Não especificado	Morte	Laudanno (1997)
Áustria	200 mg, 3 vezes ao dia, 22 dias	36	F	Náusea, êmese, dor abdominal severa	Contraceptivos orais	Cura	Stadlmann (2002)
Sérvia	100 mg, 2 vezes ao dia, 2 meses	73	F	Hepatite	Não	Cura	Lukic (2009)

Os mecanismos pelos quais esse tipo de reação adversa pode ser desenvolvida ainda não foram completamente definidos, mas já se pode relacionar ao dano mitocondrial e estresse oxidativo com morte celular hepática subjacente. Pensa-se ainda que fatores concomitantes como lesão hepática pré-existente, associação com outros medicamentos reconhecidamente hepatotóxicos e fatores genéticos de cada indivíduo, sejam também corresponsáveis pela lesão causada.

O fato de a manifestação dos sinais de intoxicação não

estar associada ao tempo de uso do medicamento, torna mais intrigante o mecanismo de ação pelo qual é desenvolvido. Por outro lado, um aspecto que dificulta o entendimento da hepatotoxicidade causada pela nimesulida está no diagnóstico da lesão hepática, que necessita de muitos dados clínicos e laboratoriais para ser estabelecida. Para tanto, é necessário fazer uma bateria de exames laboratoriais, que nem sempre estão disponíveis ou acessíveis aos profissionais da saúde e à população, com o objetivo de eliminar outros possíveis agentes causadores tais como infecções para fechar o diagnóstico.

Do ponto de vista clínico, pode-se constatar que a prescrição da nimesulida para qualquer paciente deve ser criteriosamente selecionada e acompanhada de perto pelos profissionais da saúde envolvidos para que se possa identificar qualquer sinal ou sintoma e suspender o uso antes que o quadro se agrave.

CONCLUSÃO

Diante dos aspectos observados em relação ao uso da nimesulida já registrados em outros países, torna-se essencial que todo e qualquer caso de toxicidade hepática associada ao uso de nimesulida (ou a qualquer outro medicamento) constatado através de diagnóstico clínico e laboratorial, ou nos casos em que haja apenas a suspeita de sua ocorrência, seja documentada, divulgada e comunicada ao órgão competente (Vigilância Sanitária), para que assim sejam incentivados mais estudos para melhor se estabelecer a segurança desse medicamento. Nesse sentido, não foram encontrados relatos de caso documentados no Brasil durante a realização deste estudo, o que não significa que não tenha ocorrido nenhum. Da mesma forma que, devido ao amplo uso da nimesulida também em outros países e do fato do diagnóstico da toxicidade hepática ser de difícil estabelecimento, os números associados ao risco e segurança podem ser maiores do que os já notificados. Assim, os profissionais da saúde devem estar alerta sobre a observação dos possíveis danos hepáticos associados ao uso dos AINES, em especial à nimesulida, uma vez que esse fármaco apresenta grande comercialização no país e, de forma preocupante, sem a exigência de receita para sua aquisição e consumo, com conseqüente falta de acompanhamento médico.

REFERÊNCIAS

Andrade, R.J., Robles, M., Fernández-Castañer, A., *et al.* Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol.* 13(3): 329-340, 2007.

Benichou, C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J. Hepato.* 11: 272-276, 1990.

Bernareggi, A., Rainsford, K.D. Pharmacokinetics of Nimesulide. *In: RAINSFORD, K.D. Nimesulide: actions and uses, Birkhauser, p. 107, 2005.*

Berson, A., Cazanave, S., Descatoire, V. *et al.* The Anti-Inflammatory Drug, Nimesulide (4-Nitro-2-phenoxy methane-sulfoanilide), Uncouples Mitochondria and Induces Mitochondrial Permeability Transition in Human Hepatoma Cells: Protection by Albumin. *J Pharmacol Experiment Therap.* 318(1): 444-454, 2006.

- Bessone, F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol.* 16(45): 5651-5661, 2010.
- Bessone, F., Colombato, L., Fassio, E., *et al.* The spectrum of nimesulide-induced-hepatotoxicity. An overview. *Anti-Inflamm & Anti-Allergy Agents Med Chem.* 9(4): 355-365, 2010.
- Bissoli, F. Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. *Singapore Med J.* 49(5): p.436-437, 2008.
- Boelsterli, U.A. Mechanisms of NSAID-Induced Hepatotoxicity – focus on nimesulide. *Drug Safety.* 25:633-648, 2002.
- Brunton, L., Parke, K., Blumenthal, D., *et al.* Goodman & Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. McGraw Hill, p. 455, 2008
- Carvalho, W.A. Anti-inflamatórios não esteróides, analgésicos, antipiréticos e drogas utilizadas no tratamento da gota. In: SILVA, P. Farmacologia, 8 ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 439- 466, 2010.
- Chatterjee, S., Pal, J., Biswas, N. Nimesulide-induced hepatitis and toxic epidermal necrolysis. *J Postgrad Med.* 54(2):150-151, 2008.
- Chitturi, S., George, J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis.* 22: 169-183, 2002.
- Cholongitas, E., Koulenti, D., Petraki, K., *et al.* Nimesulide-induced acute hepatitis. *Ann gastroenterol.* 16(4): 359-362, 2003.
- Cosgrove, B.D., Alexopoulos, L.G., Hang, T., *et al.* Cytokine-associated drug toxicity in human hepatocytes is associated with signaling network dysregulation. *Mol Biosyst.* 6(7): 1195–1206, 2010.
- Dastis, S.N., Rahier, J., Lerut, J., *et al.* Liver transplantation for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver failure: nimesulide as the first implicated compound. *European J Gastroenterol Hepatol.* 19(11):919-922, 2007.
- Elmalem, E. Nimesulide, clavulanic acid and hepatitis. *J Intern Med.* 248:165-169, 2000.
- Ferreiro, C., Vivas, S., Jorquera, F. Hepatitis tóxica por nimesulida, presentación de un nuevo caso y revisión de la bibliografía. *Gastroenterol Hepatol.* 23: 428-430, 2000.
- Grattagliano, I. Bonfrate, L., Diogo, C.V., Wang, H.H., Wang, D.Q.H., Portincasa, P. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: certainties and doubts. *World J Gastroenterol.* 15(39): 48-65-4876, 2009.
- Grignola Rial, J.C., Arias Gorga, L. I., Rondan Olivera, M., *et al.* Hepatotoxicidad asociada a la nimesulida: revisión de 5 casos. *Arch. med. interna (Montevideo)* 20(1):13-18, 1998.
- Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov.* 4:489–499, 2005.
- Khan, S. Nimesulide and adverse drug reactions: time for a database. *J Postgrad Med.* 54(3):242, 2008.
- Kulkarni, S.K. On the safety of nimesulide, a preferential COX-2 inhibitor. *Current Science.* 83(12):1442-1443, 2002.
- Lapeyre-Mestre, M., De Castro, A.M.R., Bareille, M., *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drug-related hepatic damage in France and Spain: analysis from national spontaneous reporting systems. *Fundam Clin Pharmacol.* 20(4):391-395, 2006.
- Larrey, D. Drug-induced liver disease. *J. Hepatol.* 32(suppl.1): 77-88, 2000.
- Laudanno, C., Olives, M., Bagilet, D., *et al.* Hepatitis tóxica por nimesulida: presentación de un caso. *Med Intensiva.* 14(3):104-106, 1997.
- Lukic, S., Krstic M., Damjanov, N. *et al.* Cholestatic hepatitis associated with nimesulide – a case report. *Srp Arh Celok Lek,* 137(9-10): 550-553, 2009.
- Merlani, G., Fox, M., Oehem, H.P., *et al.* Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *European J. Clin Pharmacology.* 57: 321-326, 2001.
- Mingatto, F.E., Santos, A.C., Rodrigues, T., *et al.* Effects of nimesulid and its reduced metabolite on mitochondria. *Br J Pharmacol.* 131:1154-1160, 2000.
- Mingatto, F.E., Rodrigues, T., Pigoso, A.A., *et al.* The critical role of mitochondrial energetic impairment in the toxicity of nimesulide to hepatocytes. *JPET.* 303: 601-607, 2002.
- Nobre, S.R., Romãozinho, J.M., Ferreira, M., *et al.* Hepatotoxicidade por nimesulide: a propósito de um caso clínico. *GE J Port Gastreenterol.* 15:168-172, 2008.
- Oliveira, A., Rodrigues, S., Jesus, G., *et al.* Hepatite aguda medicamentosa tratada com corticoesteróides – caso clínico. *Medicina Interna.* 12(1):27-31, 2005.
- Özgür, O., Hacıhasanoglu, A., Karti, S., *et al.* Nimesulide-induced fulminant hepatitis. *Turk J Gastroenterol.* 14(3):208-210, 2003.
- Papaioannides D, Korantzopoulos P, Athanassiou E, *et al.* Nimesulide-induced acute hepatotoxicity. *Indian J Gastroenterol,* 22: 239, 2003.
- Pilotto, A., Seripa, D., Franceschi, M., *et al.* Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology.* 133(2): 465-471, 2007.
- Rainsford, K.D. An analysis from clinico-epidemiological data of the principal adverse events from the COX-2 selective NSAID, nimesulide, with particular reference to hepatic injury. *Inflammopharmacology.* 6: 203-221, 1998.
- Rodrigo, L., De Francisco, R., Pérez-Pariente, J.M., *et al.* Nimesulide-Induced Severe Hemolytic Anemia and Acute Liver Failure Leading to Liver Transplantation. *Scand J Gastroenterol.* 37(11): 1341-1343, 2002.

Salvi, R.; Balen, M., Rotta, E. Programa de farmacovigilância. *Sci Med.* 17(4):233-234, 2007.

Sbeit, W.; Krivoy, N.; Shiller, M. *et al.* Nimesulide-induced acute hepatitis. *Ann Pharmacother*, 35(9):1049-1052, 2001.

Schattner, A., Sokolovskaya, N., Cohen, J. Fatal hepatitis and renal failure during treatment with Nimesulide. *J Intern Med*, 247:153-155, 2000.

Stadlmann, S., Zoller, H., Vogel, W. Cox-2 inhibitor (nimesulide) induced acute liver failure. *Virchows Arch.* 440(5):553-555, 2002.

Tan, H.H., Ong, W.M.C., Lai, S.H., *et al.* Nimesulide-induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. *Singapore Med J.* 48(6):582-585, 2007.

Tajiri, K., Shimizu, Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol.* 14(44):6774-6785, 2008.

Tarantino, G., Di Minno, M.N.D., Capone, D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? *World J Gastroenterol.* 15(23):2817-2833, 2009.

Tejos S; Torrejón N; Reyes H; *et al.* Ulceras gástricas sangrantes y hepatitis aguda: dos reacciones adversas simultáneas por nimesulida, en un caso. *Rev Med Chil.* 128(12):1349-1353, 2000.

Traversa, G., Bianchi C., Da Cas, R., *et al.* Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ.* 327:18-22, 2003.

Van Steenberg, W.; Peeters, P., De Bondt, J., Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol.* 29:135-141, 1998.

Walker, S.L., Kennedy, F., Niamh, N., *et al.* Nimesulide associated fulminant hepatic failure. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 17(11):1108-1112, 2008.

Weiss, P.; Mouallem, M., Bruck, R., *et al.* Nimesulide-induced hepatitis and acute liver failure. *Isr Med Assoc J.* 1(2):89-91, 1999.

Xu, J.J., Henstock, P.V., Dunn, M.C., *et al.* Cellular imaging predictions of clinical drug-induced liver injury. *Toxicological sciences.* 105(1):97-105, 2008.