



Há evidências que favorecem ao uso dos AINEs de 2ª geração (inibidores da cox) em relação à menor hepatotoxicidade?

FERNANDO BESSONE¹

INTRODUÇÃO

Os coxibs são anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) desenvolvidos para inibição seletiva de COX-2. Recentemente, esse grupo de drogas vem conquistando popularidade mundial devido a um perfil de segurança gastrointestinal melhor em comparação aos AINEs não-seletivos¹.

Eventos adversos cardiovasculares induzidos por AINEs têm gerado uma quantidade significativa de pontos de vista controversos^{2,3}. Devido ao alto risco de infarto do miocárdio e aumento da pressão sanguínea, o rofecoxib foi retirado do mercado pela Merck Company em 2004⁴.

O valdecoxib também foi interrompido voluntariamente por seu fabricante (Bextra, Pfizer Canada Inc.) e pelo FDA em 2005. O que causou o banimento desta última droga não foram apenas as graves lesões alérgicas de pele, incluindo casos de síndrome de Stevens-Johnson, mas também o risco maior de ataque cardíaco e derrame⁵.

Contudo, o celecoxib continua a ser comercializado em muitos países em todo o mundo. Laine e colaboradores publicaram recentemente uma avaliação abrangente da literatura até 2007, analisando estudos controlados, metanálises e revisões relacionadas ao perfil de segurança de inibidores seletivos de COX-2 em pacientes com osteoartrite (OA)⁶. Esses resultados são verdadeiramente encorajadores e mostraram que o coxib possui eficácia terapêutica comparável a outros AINEs e superior à do acetaminofeno.

Isso foi observado quando pacientes com OA foram tratados para grau de dor de moderado a grave. Quando os autores analisaram seletivamente por meio de metanálise, documentaram que os coxibs possuem um risco 74% menor de complicações de úlcera gastroduodenal. Em contrapartida, eles descobriram um risco maior (duas vezes maior) de infarto do miocárdio em comparação ao placebo e pacientes tratados com naproxeno.

Não houve diferenças significativas de risco cardiovascular entre coxibs comparados aos AINEs que não contêm naproxeno. Não obstante esses resultados encorajadores, o FDA informou acerca de um alerta relacionado ao aumento de risco cardiovascular induzido por coxib.

CARACTERÍSTICAS DE DANO HEPÁTICO INDUZIDO POR COXIBS

O dano hepático induzido por coxib é um evento incomum e a incidência anual de hepatotoxicidade relatada é de 1 em cada 100.000 pessoas expostas⁷. Um estudo de longo prazo de avaliação do perfil de segurança do celecoxib em pacientes artríticos (*Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study-CLASS*) descobriu um aumento do nível de transaminase em 0,6% dos pacientes (0,2% dos 0,6 tiveram um aumento ALT > 3 x UNL)⁸.

Um aumento do nível de transaminase foi também relatado e associado ao rofecoxib (2%) e a doses maiores de lumiracoxib (3%). Nesse estudo, maior frequência de hepatite clínica foi encontrada em pacientes que receberam 400 mg de lumiracoxib quando comparado a pacientes tratados com ibuprofeno e naproxeno⁹. Em outro estudo, o lumiracoxib também foi vinculado à necrose hepatocelular grave e autoridades de saúde do Reino Unido o retiraram do mercado¹⁰. Autoridades escocesas relataram 20 casos de doença hepática grave até outubro de 2007, provavelmente associados ao lumiracoxib. Foi documentada falha hepática fulminante em catorze dos 20 pacientes (dois pacientes morreram e três precisaram de transplante de fígado).

Além disso, relatos pós-comercialização recentes da Austrália de reações hepáticas graves com lumiracoxib a doses de pelo menos 200 mg (dois pacientes morreram e 2 passaram por transplante de fígado) também levaram a retirada do medicamento do mercado naquele país¹¹.

Por outro lado, o rofecoxib mostrou estar associado a uma baixa taxa de reações hepáticas e um aumento de ALT ≥ 3 x UNL foi documentado em 1,8/100.000 pessoas expostas⁶. Não obstante esse excelente perfil de segurança, Yan e colegas relataram dois casos bem documentados de hepatite colestatia induzida por rofecoxib. Embora apresentassem características clínicas e histológicas semelhantes, os LFTs desses pacientes eram substancialmente diferentes em ambos os casos¹². O primeiro paciente apresentou um alto nível de fosfatase alcalina (APH) associado ao dano hepatocelular na zona 1 enquanto no outro caso foi observado um aumento significativo de ALT associado a um aumento mínimo de APH. Nesse último paciente, foi descrito um dano hepático leve

36

GED

1. Professor Associado de Gastroenterologia - Escola de Medicina da Universidade de Rosário - 2000, Rosário - Argentina

tanto na zona acinar 1 como na 3 na histologia do fígado. Em contrapartida, quatro outros casos publicados de toxicidade hepática induzida por rofecoxib eram caracterizados por uma apresentação predominantemente colestatória^{13,14}. Pelo que sabemos, nunca tinha sido publicada hepatotoxicidade grave induzida por etoricoxib, contudo, foi relatada elevação de ALT e/ou AST (3 x ULN) em aproximadamente 1% dos pacientes dos estudos clínicos tratados por até um ano¹⁵. Considerando que o mecanismo de dano hepático induzido por coxib ainda não foi completamente elucidado, Kung e colaboradores sugeriram recentemente que a bioativação do lumiracoxib e seu metabólito [4'-hidroxilumiracoxib [M5]] podem produzir depleção de GSH (glutaciona), ligação covalente com proteínas e stress oxidativo que, por sua vez, pode levar potencialmente a dano hepático¹⁶.

No entanto, a hepatotoxicidade causada por AINEs não seletivos vem sendo mais amplamente estudada. Além disso, o dano mitocondrial, colestatose e stress oxidativo induzidos pela formação de metabólito reativo são as desordens moleculares mais evidentes relatadas. Uma hipótese atrativa sugere que os AINEs inibidores de COX-2 também podem causar dano hepático através das prostaglandinas (PGs). Com relação a esse conceito, os autores propuseram que a inibição de PGE2 poderia regular para baixo a proteína mitocondrial antiapoptótica Bcl-2, a qual protege contra apoptose induzida por ácido biliar¹⁷. O etoricoxib foi aprovado para uso fora dos EUA e foi avaliado no programa MEDAL que compara o etoricoxib (60-90 mg diariamente) contra o diclofenaco (150 mg diariamente). Esses resultados mostraram que as taxas de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) ≥ 3 x ULN foram de 0,7% contra 3,1%, as interrupções relacionadas ao fígado foram de 0,3% contra 2,7% e hospitalizações relacionadas ao fígado foram 0 contra 0,02%; não ocorreu falha hepática, transplante ou morte relacionada a problemas de fígado¹⁸.

CONCLUSÃO

Os coxibs comercializados atualmente não demonstraram uma taxa maior de hepatotoxicidade se comparados ao resto dos AINEs. Contudo, um deles foi retirado do mercado em vários países devido à falha hepática e necessidade de transplante de fígado em vários casos (lumiracoxib). Não existem dados prospectivos comparando a incidência de dano hepático entre coxibs, sendo o etoricoxib atualmente o mais seguro e, segundo sei, não existem dados que descrevam grave dano hepático.

REFERÊNCIAS

- Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. In: Inflammation in the Pathogenesis of Chronic Disease Randall. By E. Harris, R. Bittman, D. Dasgupta, H. Engelhardt, L. Flohe, H. Herrmann, A. Holzenburg, H-P. Nasheuer, S. Rottem, M. Wyss and P. Zwickl. *Subcell Biochem.* 2007;42:3-27.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Bosi Ferraz M, Hawkey C, Hochberg M, Kvien T, Schnitzer T. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-1528.
- Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs do not protect against coronary heart disease among people at high risk. *Evidence based Cardiovascular Medicine* 2002; 6(2): 62.
- Rainsford KD. The coxib controversies. *Inflammopharmacology* 2005;13:331-341.
- FDA Requests Voluntarily Withdrawal of Valdecoxib (BextraR) from US Markets: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm>
- Laine L, White W., Rostom A., Hochberg M., COX-2 Selective Inhibitors in the Treatment of Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38:165-187.
- Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: Focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002;25:633-48.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowitz JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study.* *JAMA* 2000;284:1247-55.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, Hochberg MC, Doherty M, Ehrsam E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:665-74.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Authority. Lumiracoxib (Prexige): suspension of marketing authorisation; 2007. www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2033073&ssTargetNodeId=22. Acessado em 25 de janeiro de 2008.
- Techman A. Novartis Withdraws Lumiracoxib (PrexigeR) in Australia in Response to Decision From Therapeutic Goods Administration to Cancel Registration. *CIAOMed.* 14 de agosto de 2007 http://www.ciaomed.org/articles.cfm?articleID_1460.
- Yan B., Leung Y., Urbanski SJ., Myers RP. Rofecoxib-induced hepatotoxicity: A forgotten complication of the coxibs. *Can J Gastroenterol* 2006;20 (5):351-355.
- Huster D, Schubert C, Berr F, Mossner J, Caca K. Rofecoxib-induced cholestatic hepatitis: Treatment with molecular adsorbent recycling system (MARS). *J Hepatol* 2002;37:413-4.
- Papachristou GI, Demetris AJ, Rabinovitz M. Acute cholestatic hepatitis associated with long-term use of rofecoxib. *Dig Dis Sci* 2004;49:459-61.
- Baraf H., Fuentealba H., Greenwald M., Brzezicki J., O'brien K., Soffer B., Polis A., Bird S., Kaur A., Curtis S., For The Edge Study Group. Gastrointestinal Side Effects Of Etoricoxib In Patients With Osteoarthritis: Results Of The Etoricoxib Versus Diclofenac Sodium Gastrointestinal Tolerability And Effectiveness (EDGE) Trial. *J. Rheumatol* 2007; 34(2):408-420.
- Kang P, Dalvie D, Smith E, Renner M. Bioactivation of lumiracoxib by peroxidases and human liver microsomes: identification of multiple quinone imine intermediates and GSH adducts. *Chem Res Toxicol.* 2009 22(1):106-17.
- Souto EO, Miyoshi H, Dubois RN, Gores GJ. Kupffer cell-derived cyclooxygenase-2 regulates hepatocyte Bcl-2 expression in choledochovenous fistula rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001 280:805-11.
- Laine L, Goldkind L, Curtis S, Connors L, Cannon C. How common is Diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17289 arthritis patients in a long term prospective clinical trial. *Gastroenterology* 2007;132 (Suppl 2):A742-3.