

Hepatotoxicidade pelos AINEs

FERNANDO BESSONE¹

EPIDEMIOLOGIA

Estudos epidemiológicos que analisam toxicidade hepática grave causada por anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) levam em consideração o aumento de transaminases, taxa de internações hospitalares e morte da população exposta.

Uma armadilha importante para demonstrar o risco de danos ao fígado induzidos por AINEs reside no projeto do estudo epidemiológico.

Os pontos fortes dos Experimentos Controlados Randomizados (RCT) são o acompanhamento de perto dos pacientes e a comparação a projetos aceitos pelo grupo de controle a fim de comprovar ações terapêuticas específicas. Contudo, esses experimentos representam frequentemente apenas uma amostra da população geral, poucas vezes verdadeiramente representativa, especialmente como prova da incidência de hepatotoxicidade¹.

Além disso, os experimentos frequentemente não fornecem informações relativas à população com menos de 18 anos de idade, porque esse grupo de indivíduos geralmente se encontra subrepresentado quando não abertamente excluído². Por outro lado, os dados relativos à incidência de toxicidade hepática incluídos em estudos e experimentos de controles de casos e coorte não estão livres de influências. Fatores ambientais, abuso de álcool, infecções virais, fatores metabólicos coexistem com lesão no fígado induzida por medicamento, constituindo fatores causadores de confusão.

Do mesmo modo, estudos retrospectivos têm desvantagens importantes, tais como o desconhecimento do pesquisador da ingestão simultânea de outras drogas além da droga de estudo. Outros fatores limitantes importantes afetam os estudos de hepatotoxicidade pré e pós-comercialização. Dentre eles está o fato de que casos leves e reversíveis não são suficientemente relatados.

A outra fonte frequente de erro é a falta de um “denominador” confiável (definido como o número de pacientes potencialmente expostos) para os cálculos. Também podemos considerar como outra fonte adicional de subavaliação da hepatotoxicidade a demora no relato – o tempo de atraso entre a ocorrência dos

eventos adversos e a comunicação do caso. Esta última deve ser levada em conta quando o alerta é associado à grave dano ao fígado.

A incidência de doença hepática induzida por AINEs relatada na maioria dos estudos é razoavelmente uniforme variando entre 1 e 5 casos por 100.000 pessoas expostas³. A despeito desses resultados, o epidemiologista que analisa o risco real de doença hepática induzida por diferentes AINEs geralmente enfrenta dificuldades, tais como projetos de estudos diferentes, populações diferentes (grupos étnicos, idade e sexo) e métodos de controle de variáveis de ajuste que acrescentam complexidade à análise de dados.

Traversa e colaboradores analisaram um estudo de coorte retrospectivo de 1997 a 2001 em uma região da Itália (850.000 habitantes). Foram analisados cerca de 2 milhões de prescrições correspondentes a pacientes tratados com AINEs que tiveram acompanhamento pelo período de 5 anos⁴. Uma das principais conclusões tiradas desse estudo é que o risco de hepatotoxicidade induzida por AINEs é muito pequeno (se o número de prescrições for considerado como denominador, a incidência de lesão no fígado era de 1,7 por 100.000 indivíduos expostos).

Em contrapartida, uma taxa maior de hepatotoxicidade foi observada entre pessoas acima dos 75 anos (risco 5,7 vezes maior de doença hepática em comparação a pessoas com menos de 45 anos). De forma interessante, foi observado que a nimesulida mostrou uma incidência ligeiramente maior de dano hepático e uma taxa de hospitalização mais alta do que a observada com relação a outros AINEs (33 por 100.000 pacientes-ano contra 22 por 100.000 pacientes-ano, respectivamente). Os autores não conseguiram encontrar dano hepático grave e mortes relacionadas aos AINEs.

Embora as duas principais características positivas deste estudo fossem o alto número de pacientes recrutados e o acompanhamento prolongado, suas principais limitações foram o sistema de monitoramento do banco de dados não ter incluído o motivo para a indicação da droga nem as doses de AINEs. Em contrapartida, um estudo de controle de caso que incluía prescrições de todos os AINEs aprovados pelo mercado mostrou o diclofenaco como a única droga associada a um risco maior de dano hepático (95% CI, 1,9-8,8)⁵.

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

Laine e colaboradores relataram recentemente em estudo mais prospectivo, duplo-cego, randomizado, incluindo quatro vezes mais pacientes que experimentos grandes anteriores. Esse estudo avaliou a incidência de hepatotoxicidade induzida por diclofenaco em 17.289 pacientes. Os autores descobriram que os pacientes que sofreram reações adversas (ADRs) associadas ao diclofenaco raramente necessitaram de hospitalização (23/100.000 pacientes). Eles também observaram que os sintomas iniciais de doença hepática relacionada ao diclofenaco se desenvolveram no início ou mais tarde após o início da terapia com a droga⁶.

As conclusões tiradas desse estudo foram: baixa taxa de ocorrência de FHF (Falha Hepática Fulminante) associada ao diclofenaco e baixa taxa de hospitalizações relacionadas ao diclofenaco (apenas 1 entre 132 pacientes apresentou um aumento de transaminases > 3 x UNL). Rostom e colaboradores investigaram os bancos de dados bibliográficos MEDLINE e EMBASE e os arquivos públicos do FDA para identificar estudos controlados randomizados para diclofenaco, naproxen, ibuprofeno, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib ou meloxicam em adultos com osteoartrite ou artrite reumatoide. Os autores analisaram as elevações de aminotransferase > 3 UNL, interrupção da droga relacionada ao fígado, eventos adversos hepáticos graves, hospitalizações relacionadas a problemas de fígado e mortes relacionadas ao fígado².

Depois de analisar 65 artigos do banco de dados e 67 estudos apresentados ao FDA, eles concluíram que diclofenaco e rofecoxib tinham um nível mais elevado de transaminases tanto em comparação ao placebo como a outros AINEs estudados. Curiosamente, nenhum desses estudos teve uma alta taxa de eventos adversos hepáticos graves, hospitalizações e morte.

Os autores descobriram a ocorrência de apenas 1 internação hospitalar (naproxeno) entre os 37.671 pacientes incluídos nos estudos de relato de hospitalização. Essa taxa de hospitalização muito baixa representa 3 por 100.000 pacientes (0,5-15 por 100.000 pacientes). Um paciente morreu por toxicidade hepática causada por naproxeno entre os 51.942 pacientes que tomaram AINEs, o que por sua vez também representa uma baixa taxa de morte: 2 por 100.000 pacientes (0,3-11 por 100.000 pacientes).

Esses resultados estão de acordo com os relatos de Rubinstein e Laine, que também analisaram vários estudos epidemiológicos projetados para determinar a incidência e risco de toxicidade hepática grave causada por AINEs⁷. Sete estudos atendiam os critérios de inclusão propostos pelos autores. Eles observaram uma taxa menor de eventos hepáticos graves, hospitalizações e morte com o uso corrente de AINEs comparados a outros estudos no passado. (4,8 vs. 23,4/100.000 8,6 / 100.000 paciente-ano de exposição). Além disso, esses pesquisadores

documentaram zero de mortalidade associada ao uso de AINEs quando foi analisada a exposição cumulativa de 396.392 pacientes/ano a dano hepático.

Além dos vários problemas nos projetos de estudos epidemiológicos, o clínico é confrontado diariamente com a dificuldade de prever dano hepático grave por AINEs. Grandes esforços vêm sendo feitos para identificar variáveis que possam nos dizer qual grupo de pacientes desenvolverá dano hepático grave induzido por drogas.

Vários anos atrás, o FDA junto com Representantes da Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) e a American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) constituíram um grupo de trabalho para estudar como minimizar o risco de hepatotoxicidade⁸. Não obstante o valioso esforço, não foi possível chegar a um consenso entre os especialistas reunidos com relação a: a) quais marcadores bioquímicos de dano hepático devem ser usados em estudos pré-comercialização e b) quais sinais poderiam prever grave lesão hepática.

Ainda hoje continuamos a usar o nível de transaminases maiores que três vezes o limite normal superior (ULN) como medida confiável de lesão hepatocelular⁹.

PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DE TOXICIDADE HEPÁTICA INDUZIDA POR AINEs DIFERENTES

A aspirina foi o primeiro AINE descoberto. A lesão hepática dependente da dose é reconhecida como o principal mecanismo envolvido. A taxa de toxicidade hepática é muito baixa¹⁰. Considerando que a aspirina foi substituída pelo paracetamol e ibuprofeno em pacientes pediátricos e em várias doenças reumáticas.

O diclofenaco está ligado a um alto efeito anti-inflamatório e provavelmente é o AINE mais utilizado em reumatologia. Reações hepáticas graves e taxa de hospitalização causada por diclofenaco são eventos incomuns. Foi recentemente observado um aumento dos níveis de ALT de 3-10 x ULN em 3% dos casos em um grande estudo epidemiológico⁶.

A hepatotoxicidade induzida pelo sulindaco foi documentada há mais de cinquenta anos. A ocorrência de dano hepático foi relatada 5-10 vezes mais que outros AINEs. Um mecanismo de hipersensibilidade ao dano hepático foi associado ao sulindaco nas reações hepáticas mais relatadas¹¹.

O ibuprofeno provavelmente tem o perfil de segurança hepática mais elevado dentre os AINEs e não identifica lesão hepática grave em estudos maiores. Junto com o paracetamol e a aspirina, são considerados os três AINEs de venda livre mais vendidos no mundo¹².

Os coxibs substituíram atualmente vários AINEs devido ao perfil GI mais seguro. Contudo, a alta taxa de eventos cardiovasculares associados ao rofecoxib é a principal desvantagem relacionada à suspensão do mercado da droga. Não obstante o dano hepático seja uma situação clínica rara, o lumiracoxib também foi suspenso em vários países devido à hepatotoxicidade grave. O etoricoxib parece ter um perfil hepático seguro e não foi publicado até então dano hepático grave¹³.

Oxicams também estão associados a um perfil de segurança hepática bem documentado. Excepcionalmente, o piroxicam pode causar dano hepatocelular grave e ocasionalmente estar relacionado a uma evolução fatal. O padrão clínico e histológico pode ser misto, coleestático ou associado à colestase clínica e bioquímica prolongada com ou sem ductopenia. Isoxicam e droxicam estavam ligados apenas a indução de toxicidade hepática em relatos esporádicos. O mecanismo de dano hepático parece ser idiossincrático¹⁴.

As reações hepáticas induzidas por nimesulida mostraram resultados conflitantes. Embora o medicamento tenha sido retirado do mercado em vários países devido a dano hepático grave descrito nas séries clínicas, vários estudos epidemiológicos não documentaram essas descobertas. Não obstante, a EMEA recomenda que a nimesulida somente deva ser usada por um curto período de tratamento e com uma dose não superior a 200 mg/dia^{16,18}.

REFERÊNCIAS

1. Goldkind L., Laine L. A systematic review of NSAIDs withdrawn from the market due to hepatotoxicity: lessons learned from the bromfenac experience *Pharmacoepidemiol drug saf* 2006; 15: 213-220.
2. Rostom A., Goldkind L. and Laine L. Nonsteroidal Anti-Drugs and Hepatic Toxicity: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials in Arthritis Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:489-498.
3. Garcia Rodriguez LA., Perez Gutthann S., Walker AM., Lueck L. The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute liver injury. *BMJ* 1992;305:865-8.
4. Traversa G., Bianchi C., Da Cas R., Abraha I., Menniti-Ippolito F., Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 2003;327:18-22.
5. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Garcia Rodriguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:71-80.
6. Laine L., Goldkind L., Curtis SP., Connors LG., Yanqiong Z., Cannon CP. How Common Is Diclofenac-Associated Liver Injury? Analysis of 17,289 Arthritis Patients in a Long-Term Prospective Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:356-362.
7. Rubenstein JH. and Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 373-380.
8. PhRMA/FDA/AASLD Drug Induced Hepatotoxicity White Paper Postmarketing Considerations. November 2000. www.fda.gov/cder/livertox/postmarket.pdf.
9. FDA Working Group. Nonclinical Assessment of Potential Hepatotoxicity in Man. 2000. www.fda.gov/cder/livertox/preclinical.pdf.
10. Zimmerman HJ. Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. *Arch Intern Med* 1981;141: 333- 42.
11. Tarazi EM, Harter JG, Zimmerman HJ, Ishak KG., Eaton RA. Sulindac associated hepatic injury: analysis of 91 cases reported to the Food and Drug Administration. *Gastroenterology* 1993; 104:569-574.
12. Rainsford K.D. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacol* 2009; 17:275-342.
13. 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.
14. Chituri S, George J. Hepatotoxicity of commonly used drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, antidiabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 2002;22:169-183.
15. Bessone F, Fay F, Vorobioff J, Passamonti ME, Godoy A, Tanno H. Nimesulide hepatotoxicity: Evidence from six cases. *Hepatology* 1997; 26: 483A.
16. Bessone F., Colombato L., Fassio E., Reggiardo MV., Vorobioff J., Tanno H. The spectrum of nimesulide-induced-hepatotoxicity. An overview. *Anti-Inflam & Anti-Allergy Agents Med Chem* 2010 (aceito para publicação).
17. Bessone F., Tanno H. Hepatotoxicidad inducida por antiinflamatorios no esteroides. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 200-205.
18. Bessone F., Colombato L., Pasamonti ME, Godoy A, Vorobioff J. Tanno H. Nimesulide: clinical and histological evidences of severe hepatotoxicity. *J Hepatol* 2001; 34 [Suppl 1]: 46.