

CASO CLÍNICO

Hepatotoxicidade por Nimesulide

A propósito de um caso clínico

Autores: S. Rito Nobre, J.M. Romãozinho, M. Ferreira, P. Amaro, J.E. Pina Cabral, M. C. Leitão
Serviço de Gastrenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO | Doente do sexo feminino, com 44 anos de idade, residente em ambiente rural, com um quadro inicial de leucorreia e adenopatias inguinais, pelo que foi medicada com nimesulide. Dois dias depois desenvolveu sintomas constitucionais. Na admissão hospitalar apresentava icterícia, sufusão conjuntival e hiperémia orofaríngea. Laboratorialmente destacavam-se citopenia, citólise hepática marcada, colestase, insuficiência renal e elevação da proteína C reactiva. A investigação complementar revelou anticorpos antinucleares positivos, ligeiro aumento das imunoglobulinas M e E, e espessamento da parede vesicular. O teste de transformação linfoblástica para o nimesulide foi positivo. Registou-se melhoria clínica e laboratorial após a suspensão do fármaco. Os autores discutem as principais hipóteses diagnósticas, enfatizando os critérios definidores de hepatotoxicidade e a dificuldade inerente à comprovação deste diagnóstico.

SUMMARY | A case of a forty-four years old rural female admitted due to vaginal discharge and inguinal lymphadenopathies is presented. She took nimesulide and, after two days, started with constitutional symptoms. At hospital admission she presented with jaundice, conjunctival suffusion and pharyngeal injection. Blood tests revealed cytopenia, marked hepatic cytotoxicity, cholestasis, renal failure and reactive C protein elevation. Complementary studies showed positive antinuclear autoantibodies, mild elevation of immunoglobulins M and E, and a thickened gallbladder wall. Lymphocyte transformation test was positive for nimesulide. There was a clinical and laboratorial improvement after cessation of the drug. The authors discuss the main diagnostic hypotheses emphasizing definition criteria for hepatotoxicity and also the difficulty in establishing this diagnosis.

GE - J Port Gastrenterol 2008; 15: 168-172

INTRODUÇÃO

A evidência directa de hepatotoxicidade induzida por fármacos continua a representar um desafio na prática clínica, mercê de uma incidência relativamente baixa e ausência de um método "gold standard" de diagnóstico. Para além disso, a patogénese permanece pouco esclarecida e os factores de susceptibilidade individuais não se encontram devidamente identificados. Ademais, não dispomos de marcadores fidedignos e reprodutíveis para identificação e caracterização das lesões hepáticas tóxicas⁽¹⁾. Assim, o diagnóstico depende de um elevado índice de suspeição e baseia-se num conjunto de critérios que incluem uma relação temporal compatível, padrão bioquímico sugestivo, melhoria após suspensão do fármaco (com toxicidade conhecida), manifestações concomitantes de hipersensibilidade e exclusão de outras etiologias⁽¹⁾. Numa tentativa de obviar esta subjectividade, têm sido empregues métodos como as escalas clínicas de causalidade e o teste de transformação linfoblástica, os quais, embora constituam uma mais-valia, não permitem, contudo, estabelecer um diagnóstico definitivo⁽¹⁾.

O nimesulide tem sido associado a diversos casos de hepatotoxicidade, alguns dos quais fatais^(2,3). A sua quantificação é difícil e sujeita a múltiplos viés. Dados do sistema de farmacovigilância espanhol apontam para 9,37 casos por milhão de prescrições [IC 95%: 5,84-12,91]⁽²⁾. O fármaco foi suspenso na Finlândia e em Espanha, em 2002⁽²⁾ e, mais recentemente, na Irlanda. O nimesulide condiciona lesão hepatocelular e/ou colestática por

intermédio de um mecanismo ainda não esclarecido, mas provavelmente idios-sincrático (mais vezes metabólico do que imuno-alérgico)^(3,4).

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, com 44 anos de idade, leucodérmica, que iniciou quadro de dor inguinal bilateral e leucorreia amarelada, motivo pelo qual foi medicada com Aulin® (nimesulide). Tomou seis comprimidos (600 mg) ao longo de dois dias, após o que suspendeu o fármaco, por epigastralgias, a que se seguiram astenia, mialgias, calafrios, náuseas e cefaleias, pelo que recorreu ao Serviço de Urgência. Na admissão hospitalar encontrava-se consciente e orientada, febril (38,3°C), ictérica, com sufusão conjuntival bilateral e hiperémia orofaríngea. A palpação abdominal era dolorosa nos quadrantes superiores e eram evidentes adenopatias inguinais. O restante exame objectivo era normal. Laboratorialmente destacavam-se: leucopenia (3700/ μ L) com fórmula leucocitária normal, trombocitopenia (64000/ μ L), hipoprotrombinémia (70%), com INR de 1,26, hipoalbuminémia (3 g/dL), hiperbilirrubinémia total/directa (4/3 mg/dL) e elevação da Υ GT/fosfatase alcalina (325/219 U/L), LDH (1837 U/L), AST/ALT (2690/1460 U/L), assim como da proteína C reactiva (27,1 mg/dL) e da creatinina (3,2 mg/dL). Apresentava acidose metabólica (pH: 7,33), pequeno derrame pleural direito e, ecograficamente, apenas se detectaram adenopatias inguinais inflamatórias bilaterais. Foi observada por Ginecologista, que diagnosticou leucorreia amarelada inespecífica.

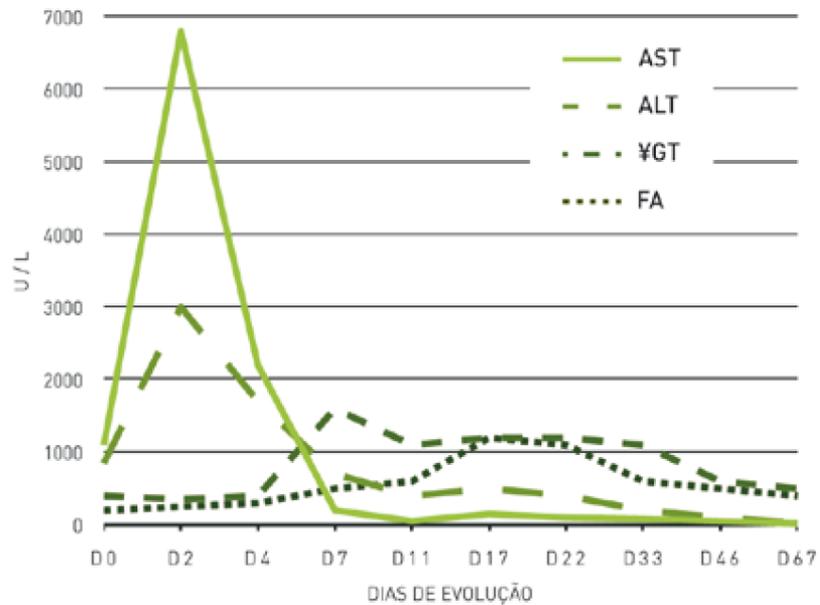


FIGURA 1 | Evolução laboratorial com descida marcada das aminotransferases nos primeiros 8 dias de internamento, agravamento da colestase até ao final da 3ª semana e melhoria gradual subsequente.

LEGENDA DO GRÁFICO

AST Aspartato aminotransferase
 ALT Alanina aminotransferase
 Υ GT Gamaglutamil transpeptidase
 FA Fosfatase alcalina

Tratava-se de uma doente hipertensa, medicada com enalapril e losartan + hidroclorotiazida, desde há quatro e um anos, respectivamente. Para além disso, fazia contracepção oral com Harmonet® (etinilestradiol + gestodeno) desde há três anos. Não havia exposição prévia ao nimesulide. Do ponto de vista epidemiológico, apenas há a salientar que residia numa habitação com quintal e diversos animais, produzindo hortícolas para consumo próprio. Era portadora de análises normais, datadas de há cinco meses antes.

A doente ficou internada no Serviço de Infecçiology, por suspeita de leptospirose, tendo sido medicada com penicilina G, ceftriaxone e clindamicina vaginal. Durante aquele internamento permaneceu apirética, sem encefalopatia ou hepatomegália, constatando-se remissão da sufusão conjuntival, hiperémia orofaríngea e adenopatias. No entanto, mantinha dor abdominal e houve agravamento das provas hepáticas, o que motivou a transferência para a Unidade de Cuidados In-

tensivos de Gastroenterologia. Manteve-se sem encefalopatia ou coagulopatia, apirética, com parâmetros vitais estáveis e função renal normalizada. Ao 6º dia de internamento desenvolveu eritema cutâneo no tronco e membros, pruriginoso, pelo que suspendeu o ceftriaxone e a clindamicina, tendo completado os sete dias de penicilina preconizados para a leptospirose. Houve resolução paulatina das lesões cutâneas após a suspensão da antibioterapia. A evolução laboratorial encontra-se esquematizada na Figura 1.

A investigação complementar revelou serologias negativas dos vírus das hepatites A, B e C, citomegalovírus, herpes simplex, Epstein-Barr, VIH 1/2, VDRL e toxoplasma. Serologias para *Brucella*, *Salmonella*, *Rickettsia*, *Borrelia* e *Chlamydia trachomatis*, hemoculturas e urinocultura igualmente negativas. Pesquisa de *Leptospira* na urina (por exame directo) e duas serologias, espaçadas de quinze dias, negativas. Proteinograma normal e li-

geira elevação das imunoglobulinas (Ig M (2,5 g/L) e E (173 U/mL). O estudo de auto-imunidade identificou fraca positividade dos anticorpos antinucleares, com padrão granular. A ecografia abdominal, repetida ao 2º dia, mostrou espessamento marcado da parede da vesícula biliar e pequenos derrames peritoneal e pleural direito. A tomografia computadorizada (TC) abdomino-pélvica, com protocolo angio-TC, apenas confirmou estes dados (Figura 2). Foi efectuada endoscopia digestiva alta, que detectou gastropatia congestiva, erosão bulbar e nodulação ligeira da mucosa de DII, cujas biopsias revelaram duodenite inespecífica. Finalmente, o teste de transformação linfoblástica para o nimesulide, realizado cerca de uma semana após o início do quadro clínico, foi positivo (Quadro I).

A doente teve alta ao 22º dia medicada com ácido ursodesoxicólico. Ao cabo de três meses de seguimento permanece assintomática e com melhoria sustentada das provas hepáticas.

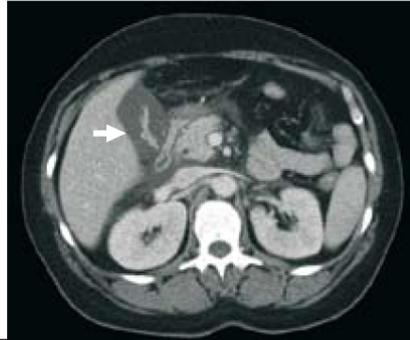


FIGURA 2 | TC abdomino-pélvica efectuada ao 2º dia de internamento, revelando espessamento marcado da parede da vesícula biliar (seta), com cerca de 24 mm, sem outras alterações hepatobiliares.

DISCUSSÃO

O caso que apresentamos suscita diversas questões, que se prendem com o diagnóstico diferencial e, em particular, com a exclusão definitiva de leptospirose, definição de hepatotoxicidade e eventual associação de etiologias.

A hipótese diagnóstica de leptospirose assenta no contexto epidemiológico, nos achados clínicos, em particular a sufusão

conjuntival (considerada o sinal mais característico da doença) e, do ponto de vista laboratorial, na citopenia, insuficiência renal e elevação acentuada da proteína C reactiva ^[5]. Contudo, o padrão de lesão hepática não é o mais habitual, sendo que as aminotransferases geralmente não excedem 5 vezes o limite normal ^[5]. Um achado frequente na leptospirose, que esta doente também não apresenta, é o aumento da creatina-fosfoquinase ^[5]. Os dados imagiológicos podem enquadrar-se, tendo inclusivamente sido descritos casos de leptospirose que cursam com espessamento marcado da vesícula biliar, sem litíase ^[6], como se verificou nesta enferma. No entanto, a pesquisa de *Leptospira* na urina e as serologias foram negativas. O diagnóstico definitivo de leptospirose depende do isolamento do agente causal. Contudo, a pesquisa de *Leptospira* na urina, por exame directo, é um método pouco sensível e específico. Por outro lado, o exame cultural requer um meio especial e um período de incubação prolongado, de modo que raramente é efectuada. Consequentemente, os testes

QUADRO 1 | O teste de transformação linfoblástica para o nimesulide foi positivo. Foram utilizadas 9 concentrações diferentes de nimesulide e cada concentração foi testada em quadruplicado. Os resultados são expressos em c.p.m. (cintilações por minuto). A espontânea indica os resultados obtidos numa cultura em que as células mononucleares do doente só estão em contacto com o meio de cultura, sem adição do fármaco, tratando-se portanto de um valor basal. O teste é considerado positivo quando o valor alcançado para uma determinada cultura é superior a 2 vezes o valor da espontânea e superior à soma do valor da espontânea com 2 vezes o desvio-padrão da espontânea. Por fim apresenta-se a média das 4 culturas, assinalando-se os resultados positivos.

Espontânea	Concentrações de nimesulide								
	100 µg/ml	10 µg/ml	1 µg/ml	100 ng/ml	10 ng/ml	1 ng/ml	100 pg/ml	10 pg/ml	1 pg/ml
200	142	2617	2056	1379	2270	2726	279	149	105
136	98	967	708	482	3366	3622	143	275	111
180	151	1758	1279	1114	2583	2500	791	109	93
220	89	1055	749	501	5417	4540	244	179	104
Média das 4 culturas									
184	120	1599	1198	869	3409	3347	364	178	103

serológicos constituem a melhor alternativa. Um aumento superior a 4 vezes entre a primeira e a segunda titulações ou uma determinação isolada > 1:800 estabelecem o diagnóstico. Apesar disso, em 10% das infecções comprovadas por cultura as serologias são negativas^{15,6)}.

A hipótese de hepatite tóxica parece bastante plausível. Neste caso, a toxicidade por nimesulide encontra justificação na relação temporal, tratando-se do fármaco mais recentemente administrado numa doente polimedicada há vários anos. O início das queixas e as alterações laboratoriais, com destaque para a citólise hepática marcada, foram subsequentes à toma do medicamento, numa doente com análises prévias normais. Ademais, registou-se uma descida muito significativa das aminotransferases, superior a 50%, nos primeiros oito dias após a suspensão do fármaco, o que é francamente sugestivo¹¹⁾. Paralelamente houve agravamento da colestase, a que se seguiu uma melhoria progressiva e sustentada. Na verdade, pode haver deterioração laboratorial não obstante a suspensão do medicamento implicado e, para além disso, as reacções colestatas tendem a regredir mais lentamente, subsistindo alterações enzimáticas até um ano¹¹⁾. Nesta doente, podem ser encaradas como manifestações de hipersensibilidade a febre, a hiperémia orofaríngea, a citopenia e o aumento da IgE^{11,7)}. O envolvimento renal e a detecção de anticorpos antinucleares séricos também podem ocorrer nas reacções imuno-alérgicas¹¹⁾. Por último, a investigação complementar excluiu outras etiologias potencialmente responsáveis pela lesão hepática.

Nas últimas décadas foram desenvolvidos métodos com vista a melhorar a consistência, acuidade e objectividade do diagnóstico de hepatotoxicidade. Neste âmbito, as escalas clínicas adquiriram um papel de relevo. A escala CIOMS/RUCAM ("Council for International Organizations of Medical Sciences" / "Roussel Uclaf Causality Assessment Method") resultou de uma reunião de consenso internacional que teve lugar em 1992. É constituída por seis critérios (cronologia, factores de

risco, fármacos concomitantes, outras etiologias, casos descritos na literatura e re-exposição ao fármaco), aos quais é atribuída uma pontuação cuja soma resulta no "score" total. As categorias definidas são as seguintes: diagnóstico definitivo ou altamente provável ("score" > 8), provável ("score" 6-8), possível ("score" 3-5), improvável ("score" 1-2) e excluído ("score" ≤ 0)¹⁸⁾. Mais recentemente surgiu a escala Maria & Victorino, que emprega o mesmo sistema mas com diferentes critérios (excluídos os factores de risco e fármacos concomitantes e englobadas as manifestações extra-hepáticas). As categorias estabelecidas são as que se seguem: diagnóstico definitivo ("score" ≥ 17), provável ("score" 14-17), possível ("score" 10-13), improvável ("score" 6-9) e excluído ("score" < 6)¹⁷⁾. Nos trabalhos de validação levados a cabo pelos respectivos autores são relatadas elevadas sensibilidade e especificidade^{17,9)}. Num estudo comparativo, a escala Maria & Victorino apresenta menor acuidade diagnóstica em reacções com longo período de latência e nos casos de progressão para cronicidade ou morte¹⁰⁾. Actualmente, é recomendada a utilização da escala CIOMS/RUCAM, não obstante a sua complexidade e necessidade de refinamento, em particular no que concerne à reavaliação dos factores de risco e eventual inclusão das manifestações de hipersensibilidade¹¹⁾.

Nesta doente, os "scores" alcançados nas escalas CIOMS/RUCAM e Maria & Victorino foram, respectivamente, 8 e 14 (diagnóstico provável). Curiosamente, a concordância integral entre as duas escalas é globalmente baixa, mas a melhor correlação foi encontrada nos casos em que o mecanismo provável de lesão hepática é imuno-alérgico¹⁰⁾, como parece acontecer nesta enferma.

O teste de transformação linfoblástica consiste na introdução de células mononucleares do doente num meio de cultura a que se adicionam diferentes concentrações do medicamento em estudo, para determinar a proliferação linfocitária daí decorrente, que se avalia pela incorporação de timidina marcada nas células proliferativas^{11,11,12)}. A baixa reprodutibilidade

constitui o principal óbice, a que não são alheias as determinantes associadas aos fármacos, a metodologia do teste, a variabilidade genética interindividual e a complexidade dos mecanismos imunológicos *in vivo*. Um teste negativo não exclui alergia, ao passo que a positividade apenas indica sensibilização ao fármaco e não permite estabelecer uma relação causal com o quadro clínico. Ainda assim, o teste é considerado um método útil no diagnóstico de hepatotoxicidade^{11,12)}. A sua repetição, com resultado negativo, três a seis meses após a suspensão do medicamento suporta o diagnóstico, porque nesse momento já não deverão ser detectados linfócitos sensibilizados em circulação¹¹⁾.

Neste caso, podia ainda ser equacionada a perihepatite ou síndrome de Fitz-Hugh-Curtis. Originalmente descrita como uma complicação da doença inflamatória pélvica por *Neisseria gonorrhoeae*, veio depois a identificar-se a *Chlamydia trachomatis* (por serologia e/ou exame cultural) em 75% das doentes¹³⁾. A febre e a dor abdominal nos quadrantes superiores, aliadas às queixas ginecológicas e adenopatias inguinais, poderiam favorecer o diagnóstico. Contudo, geralmente detectam-se títulos elevados de anticorpos específicos¹³⁾, o que não ocorreu nesta enferma.

Podia também admitir-se a hipótese de hepatite auto-imune de tipo 1, fundamentalmente por se tratar de uma doente do sexo feminino, com elevação marcada das aminotransferases e anticorpos antinucleares positivos. Contudo, não apresenta hipergamaglobulinémia, os níveis de IgG são normais, a evolução clínica não é sugestiva e, para além disso, pontua 5 no "score" da hepatite auto-imune, o que é considerado não diagnóstico¹⁴⁾.

Poder-se-á ainda especular sobre uma eventual concomitância de etiologias (infeciosa e hepatotóxica) e admitir que a resolução clínica tivesse decorrido da antibioterapia e da suspensão do fármaco implicado. Esta associação não se encontra, todavia, descrita na literatura.

Finalmente, a infecção (leptospirose ou o processo ginecológico inespecífico) poderia ter actuado como factor sensibilizador

hepático. De facto, a inflamação e/ou a infecção do hospedeiro são factores potencialmente implicados nas reacções idiossincráticas, mediante activação de citocinas e outras substâncias pró-inflamatórias que, por sua vez, determinam uma redução da actividade dos mecanismos enzimáticos envolvidos no metabolismo e na eliminação dos fármacos, com acréscimo do seu potencial tóxico^[4,15].

Em conclusão, e pese embora a dificuldade em estabelecer definitivamente este diagnóstico, a hipótese de hepatotoxicidade por nimesulide parece ser a mais provável nesta doente. 

Agradecimento

Dr. Artur Paiva

Centro de Histocompatibilidade
Hospitais da Universidade de Coimbra

Correspondência

Sónia Rito Nobre

Serviço de Gastrenterologia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Avenida Bissaya Barreto e Praceta Mota Pinto
3000-075 Coimbra
Telefone: 239400483
Fax: 239701517
E-mail: soninobre@hotmail.com

Bibliografia

1. Andrade RJ, Robles M, Fernández-Castañer A, López-Ortega S, López-Veja MC, Lucena MI. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 329-40.
2. Maciá MA, Carvajal A, Pozo JG, Vera E, Pino A. Hepatotxicidade associada com nimesulide: Dados do Sistema Espanhol de Farmacovigilância. *Clin Pharm Ther* 2002; 72: 596-7.
3. Van Steenberghe W, Peeters P, De Bondt J, Staessen D, Buscher H, Laporta T, et al. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol* 1998; 29: 135-41.
4. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-Induced Hepatotxicidade - Focus on nimesulide. *Drug Safety* 2002; 25: 633-48.
5. Sanford JP. Leptospirosis. In: Wilson JD et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th edition. New York: McGraw-Hill, Inc; 1991. p. 663-66.
6. Guarner J, Shieh W-J, Morgan J, Bragg SL, Bajani MD, Tappero JW, et al. Leptospirosis mimicking acute cholecystitis among athletes participating in a triathlon. *Human Pathol* 2001; 32: 750-2.
7. Maria V, Victorino R. Development and Validation of a Clinical Scale for the Diagnosis of Drug-Induced Hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-9.
8. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of International Consensus Meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-30.
9. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1331-36.
10. Lucena MA, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez De La Cuesta F. Comparison of Two Clinical Scales for Causality Assessment in Hepatotxicidade. *Hepatology* 2001; 33: 123-30.
11. Berg PA, Becker EW. The lymphocyte transformation test - a debated method for the evaluation of drug allergic hepatic injury. *J Hepatol* 1995; 22: 115-18.
12. Maria VAJ, Victorino RMM. Immunological investigation in hepatic drug reactions. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 71-7.
13. Stamm WE. Chlamydial infections. In: Fauci et al. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th edition. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 1058.
14. Mão de Ferro S, Ramalho F. Hepatite auto-imune. In: *Tratado de Hepatologia*. 1ª edição. Lisboa: Permanyer Portugal; 2006. p. 247-62.
15. Prandota J. Important role of proinflammatory cytokines/other endogenous substances in drug-induced hepatotoxicidade: depression of drug metabolism during infections/inflammation states, and genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes/cytokines may markedly contribute to this pathology. *Am J Ther* 2005; 12: 254-61.