

RISCOS POTENCIAIS DO USO PROLONGADO DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS

Rafaela Grobe

Frequentemente o tratamento com inibidores de bomba de prótons (IBP) é conduzido por até 12 semanas, porém também é indicado em tratamentos de longo prazo em condições de hipersecreção gástrica como síndrome de Zollinger-Ellison, mastocitose sistêmica e adenomas endócrinos múltiplos. Nesses casos a terapia deve ser continuada durante o período que for clinicamente indicado.⁽¹⁾

EXEMPLOS DE INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS DISPONÍVEIS NO BRASIL

Dexlansoprazol
Esomeprazol

Lansoprazol
Omeprazol

Pantoprazol
Rabeprazol

De maneira geral, o uso em longo prazo de IBP é considerado seguro, embora vários riscos potenciais e questões de segurança tenham sido associados a essa prática em decorrência da hipergastrinemia prolongada e hipocloridria crônica. Entre esses riscos potenciais, incluem-se câncer gástrico, supercrescimento de bactérias e diminuição da absorção de nutrientes (Tabela 1). Na maioria dos casos, entretanto, é difícil determinar a causalidade, devido aos formatos dos estudos e à seleção dos seus participantes.⁽²⁾

INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS

TABELA 1. Monitoramento durante o uso de inibidores de bomba de prótons.⁽¹⁾⁽²⁾

EVENTOS ADVERSOS	PARÂMETROS DE MONITORAMENTO	COMENTÁRIOS
<p>MAIS COMUNS:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cefaleia, sonolência, diarreia, constipação intestinal, flatulência, dor abdominal e náusea. 	<ul style="list-style-type: none"> Número e tipo de episódios de diarreia. Nível sérico de magnésio para pacientes que utilizam doses altas ou fazem uso por mais de um ano. Densitometria óssea de rotina ou suplementação de cálcio devem ser considerados somente se estiverem presentes outros fatores de risco para osteoporose ou fraturas ósseas. Níveis séricos de vitamina B₁₂ a cada um a dois anos em pacientes fazendo uso prolongado. 	<ul style="list-style-type: none"> A supressão de ácido pode resultar em perda da defesa do organismo contra esporos e bactérias ingeridos, permitindo um maior grau de exposição. Hipomagnesemia é incomum, mas pode colocar a vida em risco. Dados relacionados ao aumento no risco de fraturas ósseas são conflitantes; porém, considera-se que esse risco seja aumentado em pacientes que utilizam altas doses ou fazendo uso por mais de um ano. Inibidores de bomba de prótons podem inibir a secreção de fator intrínseco, o que poderia potencialmente levar à deficiência de vitamina B₁₂, mas isso não está bem documentado na literatura como uma preocupação principal.
<p>OUTROS EVENTOS ADVERSOS IMPORTANTES:</p> <ul style="list-style-type: none"> Infecções entéricas (por <i>Clostridium difficile</i>). Risco aumentado de pneumonia no início do tratamento. 		
<p>EVENTOS ADVERSOS EM LONGO PRAZO:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hipomagnesemia. Fraturas ósseas. Deficiência de Vitamina B₁₂. 		

■ Câncer colorretal:

Apesar de dados teóricos e *in vitro*, não há evidências que confirmem uma correlação entre uso de inibidores de bomba de prótons e o desenvolvimento de pólipos ou câncer colorretal. Da mesma forma, ainda que a terapia em longo prazo com IBP em pacientes positivos para *H. pylori* esteja associada com gastrite atrófica progressiva, não há dados suficientes para ligar o uso crônico dos fármacos com câncer gástrico nesses pacientes. Em animais, a hipocloridria ocasiona supercrescimento de bactérias no estômago, podendo levar à formação de compostos carcinogênicos, mas é bastante improvável que o mesmo possa ocorrer em humanos.⁽²⁾

■ Infecções:

Por outro lado, a supressão da secreção ácida tem sido colocada como fator de risco para pneumonia adquirida na comunidade e infecções entéricas, em es-

pecial por *Clostridium difficile*.⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾ A hipótese para que isso aconteça é de que a secreção de ácido gástrico age como um mecanismo de defesa contra bactérias entéricas, e o aumento no pH gástrico durante o uso de IBP permitiria a colonização de micro-organismos oportunistas;⁽⁴⁾ entretanto, alguns estudos levantaram questionamentos a respeito desse mecanismo proposto ou sugeriram que a associação observada entre o uso de IBP e infecções por *C. difficile* é o resultado da combinação de outros fatores de risco.⁽²⁾

O grau de associação entre o uso de IBP e pneumonia adquirida na comunidade não está claro ainda, devido a dados conflitantes. Diretrizes norte-americanas declaram que o uso de IBP em prazo curto (menos de 30 dias) pode aumentar o risco de pneumonia, mas o risco não parece ser elevado com o uso em longo prazo.⁽¹⁾

Em 2017, a *American Gastroenterological Association* declarou que, embora haja uma associação entre o uso de IBP e infecções por *C. difficile*, a qualidade das evidências sobre essa associação é baixa. O risco relativo de desenvolver uma infecção por *C. difficile* adquirida

na comunidade enquanto há o uso de IBP em longo prazo varia entre nenhum a um aumento em três vezes no risco, mas os relatos dessas infecções permanecem raros, o que diminui a confiança nessa estimativa. Além disso, o risco de desenvolver uma infecção por *C. difficile* é modesto quando comparado a outros fatores de risco, como uso de antibióticos. Porém, o uso de IBP e a incidência de infecções por *C. difficile* podem ser mais importantes em populações específicas, como crianças, por exemplo. Ainda assim, devido a limitações dos estudos sobre o assunto, não podem ser feitas conclusões definitivas.⁽⁵⁾

A agência regulatória norte-americana FDA (*Food and Drug Administration*) recomenda que pacientes que desenvolvam diarreia persistente, dores abdominais e febre enquanto fazem uso de IBP sejam avaliados quanto à possibilidade de diarreias causadas por *C. difficile*, especialmente pacientes com idade avançada, condições clínicas crônicas e em uso de antibióticos. Os pacientes devem utilizar os inibidores de bomba de prótons na menor dose possível, pelo menor período de tempo possível. Devem-se pesar os benefícios e o risco de iniciar ou manter o tratamento com IBP em pacientes sob risco de contrair infecção por *C. difficile*.⁽⁵⁾

■ Interferência na absorção de nutrientes:

Também se investiga a possibilidade de a alteração no pH gástrico influenciar a absorção de nutrientes, especialmente vitamina B₁₂, ferro, cálcio e magnésio. Aconselha-se monitorar somente pacientes de alto risco para deficiências desses nutrientes, como idosos, vegetarianos ou alcoolistas.⁽²⁾

Vitamina B₁₂ (Cianocobalamina):

De acordo com a literatura, já foi demonstrado que o uso em longo prazo de inibidores de bomba de prótons, isto é, acima de três anos, diminui a absorção de cianocobalamina de maneira dependente de dose.⁽¹⁾ No entanto, essa conclusão é baseada em dados limitados e não se sabe se tal redução na absorção de cianocobalamina pode levar à uma deficiência de vitamina B₁₂.⁽⁴⁾ De fato, a deficiência dessa vitamina é relatada raramente.⁽¹⁾ Assim, sugere-se que a concentração sérica de cianocobalamina deva ser monitorada em pacientes fazendo uso de IBP em longo prazo, até que haja mais estudos publicados sobre o assunto.⁽⁴⁾

Ferro:

Segundo trabalho de revisão publicado em 2016, apesar de haver alguns estudos retrospectivos que demonstrem uma associação entre o uso crônico de IBP e o desenvolvimento de anemia por deficiência de ferro (pois a absorção de ferro da dieta é influenciada por ácido gástrico e vitamina C), tais estudos não analisam propriamente outras variáveis importantes. Até o momento, não há estudos prospectivos para estabelecer uma relação causal. Mesmo assim, é prudente monitorar periodicamente os pacientes que estejam em maior risco de perda de sangue ou perda de ferro e que necessitem de uso em longo prazo de IBP.⁽⁶⁾

Cálcio:

Em relação ao cálcio, existe uma associação entre o uso de IBP em altas doses ou por longos períodos de tempo e um aumento no risco de fraturas de quadril, punho e coluna vertebral, relacionado à redução na absorção de cálcio.⁽²⁾⁽⁴⁾ A hipótese para que isso aconteça é que a absorção de cálcio da dieta é dependente de um ambiente ácido no trato gastrointestinal. Devido à redução na acidez, por conta do efeito farmacológico do IBP, pode ocorrer uma perda potencial na absorção de cálcio.⁽⁴⁾⁽⁷⁾ Essa redução levaria a uma diminuição na atividade osteoclástica e, desse modo, diminuiria a densidade mineral óssea, aumentando o risco de fraturas.⁽⁶⁾

Uma revisão feita pela FDA em 2010 encontrou um risco aumentado de fraturas no quadril, punho ou coluna vertebral em seis de sete estudos epidemiológicos, nos quais os pacientes fizeram uso de IBP por um a 12 anos. O único estudo que não encontrou uma associação limitou a população para aqueles sem maiores fatores de risco para fraturas. Na maioria dos estudos, os pacientes tinham 50 anos ou mais e o maior aumento do risco foi nesse grupo, principalmente, com tratamento por um ano ou mais. Dois estudos relataram um aumento nas fraturas com doses mais altas e dois relataram um aumento com uma duração mais longa do uso. Esses dados sugerem que pacientes que fazem uso de IBP possam estar com um risco aumentado de fraturas. Entretanto, outros fatores que podem influenciar essa conclusão, como histórico de osteoporose, tabagismo, uso de álcool e índice de massa corporal (IMC), podem não ter sido considerados. Além disso, três estudos não encontraram uma associação consistente entre o uso crônico de IBP e a densidade mineral óssea. Portanto, não está claro que o uso de IBP cause um risco aumentado de fraturas.⁽⁷⁾

Uma metanálise subsequente, publicada em 2011, de 11 estudos observacionais (incluindo seis dos estudos da revisão da FDA citada anteriormente) encontrou que o uso de IBP aumentou moderadamente o risco de fraturas em qualquer local do corpo. A agência regulatória do Reino Unido, MHRA (*Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*), também alertou, em 2012, que a metanálise de estudos epidemiológicos sugere que o risco de fraturas é aumentado em 10% a 40%, apesar de os estudos variarem no quanto levaram em conta outros fatores de risco.⁽⁷⁾

A *American Gastroenterological Association* considerou insuficientes as evidências para definir se existe risco aumentado de alteração de densidade óssea, assim como afirmou não existirem evidências que suportem a suplementação de cálcio ou adoção de qualquer outra medida preventiva em usuários crônicos de IBP.⁽³⁾

Magnésio:

Em 2011, a FDA lançou um alerta quanto a baixos níveis séricos de magnésio associados ao uso de IBP em longo prazo. A maioria dos casos relatados de hipomagnesemia ocorreu após um ano, mas houve relatos com três meses de tratamento. Sintomas de hipomagnesemia incluem convulsões, arritmias, tremores e hipotensão, podendo ser potencialmente fatal. O mecanismo por trás da mudança na absorção é desconhecido, mas especula-se que o uso em longo prazo de IBP possa causar mudanças na absorção intestinal de magnésio. Em cerca de um quarto dos casos, a suplementação com magnésio não melhorou a concentração sérica e o uso do IBP teve que ser interrompido.⁽⁷⁾ Assim, recomenda-se que os níveis séricos de magnésio sejam monitorados em pacientes que fazem uso de IBP em longo prazo, naqueles que fazem uso concomitante de digoxina ou de outros medicamentos que possam causar hipomagnesemia.⁽⁷⁾⁽¹⁾ Os pacientes que apresentarem hipomagnesemia clinicamente significativa podem necessitar da descontinuação do IBP e reposição de magnésio via oral.⁽¹⁾

■ **Demência:**

Recentemente, tem sido questionada uma possível ligação entre o uso contínuo de IBP e demência. Isso porque, em 2014, foi publicado um estudo multicêntrico de coorte relacionando o uso contínuo desses fármacos com demência em idosos na Alemanha.⁽⁸⁾ Há,

desde então, evidências conflitantes quanto a uma possível associação entre o uso de IBP e a incidência de demência na população geriátrica. Uma revisão sistemática identificou quatro estudos investigando essa associação; três concluíram que o uso de IBP realmente aumentou o risco de demência, enquanto o quarto estudo não chegou a essa conclusão.⁽⁹⁾

Esses estudos não controlaram outros fatores possivelmente envolvidos no risco de demência, como depressão, acidente vascular cerebral, obesidade, diabetes e o uso de cinco ou mais fármacos além do IBP (polifarmácia). Apesar dessas limitações, há alguma plausibilidade para esses achados. Os IBP podem acelerar a senescência (processo natural de envelhecimento) nas células endoteliais humanas e afetar o metabolismo amiloide em modelos celulares e animais.⁽⁸⁾

Em 2017, a *American Gastroenterological Association* sugeriu que, com base na baixa qualidade das evidências dos dados publicados, os pacientes acima de 75 anos em uso de IBP em longo prazo tenham um aumento estimado de 4% a 80% no risco relativo de desenvolver demência, comparados a não usuários de IBP.⁽⁹⁾

Em 2018, estudo de coorte baseado na população concluiu que o uso de IBP não estava associado com risco de demência, até mesmo para pessoas com exposição cumulativa alta. Apesar de haver outras preocupações de segurança com o uso de IBP em longo prazo, os autores concluíram que esses medicamentos não devem ser evitados por preocupações a respeito do risco de causar demência.⁽⁸⁾

CONCLUSÕES:

Geralmente, o uso de IBP é indicado por até 12 semanas, com algumas exceções, nas quais o tratamento deve ser mantido pelo período considerado clinicamente adequado.⁽¹⁾

A segurança em longo prazo (maior que 20 anos) do uso de IBP é questionada no que tange a efeitos de hipergastrinemia prolongada na mucosa intestinal, possível associação entre IBP e atrofia gástrica (especialmente em pacientes infectados por *Helicobacter pylori*) e hipocloridria crônica sobre proliferação bacteriana, incluindo um aumento do risco de colite por *Clos-*

tridium difficile.⁽³⁾ Parece haver um aumento do risco de pneumonia, mas este é associado ao início do tratamento (primeiros 30 dias), não ao uso em longo prazo.⁽¹⁾

Há relatos consideráveis alegando efeitos maléficos sobre a absorção de vitaminas e minerais associados ao uso crônico de IBP. A maioria, se não todos, desses estudos possui uma heterogeneidade considerável e não consegue excluir variáveis que podem confundir os efeitos atribuídos aos IBP. Por exemplo, o uso crônico de IBP poderia diminuir a absorção de ferro, mas não há estudos que realmente comprovem isso.⁽⁶⁾ Já a absorção de vitamina B₁₂ é diminuída com o tratamento crônico com IBP, mas a relevância clínica desse efeito não é clara.⁽³⁾ Assim, recomenda-se o monitoramento do ferro e de vitamina B₁₂ para pacientes em risco de deficiência desses nutrientes, como idosos, vegetarianos ou alcoolistas.⁽²⁾⁽⁶⁾ A administração de IBP por longos períodos tem sido associada a fraturas tanto em adultos com osteoporose ou com risco para osteoporose quanto em adultos jovens, mesmo sem fatores de risco para fraturas. No entanto, a *American Gastroenterological Association* afirma que não há evidências que suportem a suplementação de cálcio ou a adoção de qualquer outra medida preventiva em usuários crônicos de IBP.⁽³⁾ Há recomendação de monitoramento dos níveis plasmáticos de magnésio em usuários crônicos de IBP, pois pode ocorrer alteração na absorção intestinal desse mineral.⁽⁷⁾

Desde 2014, tem havido uma preocupação sobre o uso de IBP em longo prazo causar demência. Entretanto, até o momento, mesmo para pessoas com exposição cumulativa alta a esses fármacos, não há uma correlação comprovada.⁽⁸⁾

Portanto, os IBP são considerados seguros no tratamento de doenças e complicações relacionadas à secreção ácida do estômago; porém, os profissionais de saúde devem sempre avaliar a necessidade de seu uso contínuo. Devem ser feitos esforços para reduzir a dose ou interromper o uso, se não houver mais necessidade.⁽⁶⁾

REFERÊNCIAS:

- 1) KLASCO, R.K. (Ed). **Drugdex System**. Greenwood Village: Truven Health Analytics Micromedex. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 13 ago. 2018.
- 2) LOVE, B.L.; THOMA, M.N. Peptic ulcer disease. In: DIPIRO, J.T. et al. **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 9. ed. McGraw-Hill: New York, 2014. p.471-495.
- 3) FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- 4) McEVOY, G.K. (Ed). **AHFS Drug Information**. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2017.
- 5) DRUG CONSULT: Proton pump inhibitors and Clostridium difficile-associated disease. In: KLASCO, R.K. (Ed). **Drugdex System**. Greenwood Village: Truven Health Analytics Micromedex. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 13 ago. 2018.
- 6) JOHNSON, D.A. Nutritional consequences of long-term acid suppression; are they clinically important? **Curr Opin Gastroenterol.**, v.32, n.2, p.136-140, 2016. Disponível em: <<http://www.medscape.com/viewarticle/859223>>. Acesso em 13 ago. 2018.
- 7) SWEETMAN, S.C. (Ed). **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Eletronic version. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 13 ago. 2018.
- 8) GRAY, S.L. et al. Proton pump inhibitor use and dementia risk. **J Am Geriatr Soc.**, v.66, n.2, p.247-253, 2018. Disponível em: <<https://www.medscape.com/viewarticle/892696>>. Acesso em 13 ago. 2018.
- 9) DRUG CONSULT: Proton pump inhibitors and dementia risk. In: KLASCO, R.K. (Ed). **Drugdex System**. Greenwood Village: Truven Health Analytics Micromedex. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 13 ago. 2018.

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ

CIM FORMANDO - Edição nº 03 - Ano XV - 2018
Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.

Gerente Técnico-Científico:
Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200

Farmacêuticas:
Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311
Karin Juliana Bitencourt Zaros - CRF-PR 15.619

Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan

Twitter: twitter.com/cimcrfpr

USO DE NIMESULIDA E RISCO DE HEPATOTOXICIDADE

Jackson C. Rapkiewicz

Alguns textos disponíveis na internet têm alertado para os efeitos hepatotóxicos da nimesulida, mencionando também que a substância é proibida em vários países. Como estas informações têm gerado dúvidas entre os farmacêuticos e o público em geral, decidimos publicar uma breve cronologia das medidas tomadas na União Europeia e na América do Sul frente às suspeitas de hepatotoxicidade com o uso do fármaco.

A nimesulida é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) que inibe de forma preferencial a ciclo-oxigenase 2. O bloqueio da enzima reduz a síntese de prostaglandinas, resultando em efeitos analgésicos, anti-piréticos e anti-inflamatórios.⁽¹⁾⁽²⁾

Medicamentos de uso sistêmico contendo nimesulida são comercializados em mais de 50 países, principalmente na Europa e na América do Sul. Seu uso na União Europeia foi autorizado em 1985 e o fármaco continua disponível em nações como Itália, Portugal, Grécia, Polônia, República Checa, Hungria, Romênia, Bulgária e Eslováquia.⁽³⁾⁽⁴⁾ Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia são países em que o fármaco nunca foi comercializado.⁽⁵⁾

No segundo semestre de 1998 e início de 1999 começaram a surgir relatos de reações adversas atribuídas ao uso da nimesulida. Naquela época, o governo português aprovou um resumo das características do medicamento em que restringia as indicações de uso, limitava o tempo de tratamento de dores agudas a sete dias e contraindicava a nimesulida em casos de insuficiência hepática. Outra medida adotada foi a suspensão da comercialização de formulações pediátricas contendo nimesulida.⁽²⁾

Em 2002, relatos de hepatotoxicidade severa levaram à suspensão da comercialização da nimesulida na Finlândia e posteriormente na Espanha. Este episódio desencadeou uma análise de segurança pela *European Medicines Agency (EMA)*, que concluiu que a incidência de reações adversas hepáticas com a nimesulida era levemente mais alta quando comparada com os outros AINEs. Apesar disso, não foi detectado aumento no risco de reações hepáticas graves e a agência considerou que

a razão entre os riscos e os benefícios do uso permanecia favorável.⁽³⁾

Ao publicar seu posicionamento, a EMA recomendou que as indicações da nimesulida de uso sistêmico fossem restritas a casos de dores agudas, dismenorreia e osteoartrite e que a dose máxima diária fosse reduzida para 100 mg duas vezes ao dia. A substância ainda foi contraindicada para pacientes com comprometimento hepático, menores de 12 anos, mulheres no terceiro trimestre de gestação e durante a amamentação. A conclusão foi publicada em abril de 2004 e as informações sobre o produto atualizadas na sequência.⁽³⁾

Em maio de 2007 foi a vez da autoridade regulatória da Irlanda determinar o recolhimento de medicamentos de uso sistêmico contendo nimesulida. No mercado irlandês desde 1995, o fármaco havia gerado 53 relatos de reações adversas envolvendo toxicidade hepática, incluindo nove casos de insuficiência hepática que resultaram em três mortes e seis transplantes de fígado.⁽³⁾⁽⁶⁾

As suspeitas levaram a uma nova revisão pela EMA, que concluiu que um pequeno aumento no risco absoluto de reações hepatotóxicas (incluindo reações graves) não podia ser excluído. Porém, como havia pouca informação sobre o perfil de reações gastrointestinais da nimesulida quando comparada a outros AINEs, a relação entre os riscos e os benefícios de formulações sistêmicas de nimesulida foi considerada favorável desde que algumas medidas fossem adotadas. As principais foram limitar a duração do tratamento a um máximo de 15 dias e solicitar estudos adicionais aos detentores dos registros.⁽³⁾

A conduta da EMA foi criticada pela *International Society of Drug Bulletins*, que se manifestou dizendo que ao apenas limitar a duração do tratamento a agência estava deixando os pacientes expostos a riscos injustificáveis e que a nimesulida deveria ser proibida em todo o mundo.⁽⁷⁾

Depois de nova análise dos riscos e benefícios do uso da nimesulida, em 2011 a EMA publicou as seguintes conclusões:⁽³⁾

- Sua efetividade é similar a dos outros AINEs disponíveis;
- De forma geral, as reações gastrintestinais da nimesulida são comparáveis às de outros AINEs, mas ela está associada a um risco aumentado de hepatotoxicidade. Considerando estes dois aspectos, seu perfil de segurança demonstrou ser pior que o de fármacos como diclofenaco e naproxeno. Além disso, as limitações dos dados disponíveis levam a incertezas quanto à hepatotoxicidade e persistem preocupações, especialmente com o uso prolongado;
- Seu uso deve ser restrito a quadros agudos, ou seja, a tratamentos de dores agudas e dismenorrea primária, e não deve ultrapassar 15 dias;
- A razão risco-benefício do uso crônico da nimesulida no tratamento sintomático da osteoartrite não é favorável.

Na América Latina as medidas regulatórias adotadas variaram entre os diferentes países. Em Cuba nunca houve registro de medicamentos contendo nimesulida. Já no Peru, no Paraguai e no Panamá relata-se que a substância foi retirada em definitivo do mercado em 2007, 2011 e 2015, respectivamente.⁽⁵⁾

Em setembro de 2009, a *Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* (ANMAT) da Argentina suspendeu a comercialização e o uso da nimesulida devido à ocorrência de reações adversas hepáticas. A agência estava monitorando os eventos adversos atribuídos ao fármaco desde 2003 e constatou que os pacientes continuavam usando doses acima das autorizadas e por períodos mais longos que o recomendado. A ANMAT também argumentou que havia alternativas no mercado para o tratamento de dores agudas.⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Em 2017, a *Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe* publicou uma revisão da segurança do uso da nimesulida em que recomenda que o fármaco seja retirado do mercado nos países latino-americanos onde sua comercialização continua autorizada. A recomendação se fundamenta: a) na evidência sobre o risco de hepatotoxicidade associado ao uso da nimesulida, b) na característica idiossincrática da reação, que a torna imprevisível, c) nos alertas de agências reguladoras internacionais e de especialistas em informação sobre medicamentos a respeito deste risco, d) nos casos documentados de hepatotoxicidade ocorridos na América Latina e e) na existência de alternativas terapêuticas de menor risco de hepatotoxicidade.⁽⁵⁾

Devido a essa publicação, em julho de 2017, o *Instituto de Salud Pública de Chile* (ISP) decidiu suspender a distribuição e a comercialização no país de todos os medicamentos que contenham nimesulida.⁽¹⁰⁾

No Brasil a nimesulida continua disponível como medicamento sujeito a prescrição. As bulas dos produtos recomendam doses máximas diárias de até 400 mg e que a duração de uso deve ser a mais curta possível.⁽¹¹⁾

REFERÊNCIAS:

- 1) KLASCO, R.K. (Ed). *Drugdex System*. Greenwood Village: Truven Health Analytics Micromedex. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 30 ago. 2018.
- 2) WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*, n. 4, 2002.
- 3) EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Assessment report for nimesulide containing medicinal products for systemic use*. EMEA, 2012. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500125574.pdf>. Acesso em 24 nov. 15.
- 4) EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *List of nationally authorised medicinal products*. Active substance: nimesulide (systemic formulations). EMEA, 2016. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Periodic_safety_update_single_assessment/2016/10/WC500214578.pdf>. Acesso em 17 jan. 18.
- 5) RED DE CENTROS DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS DE LATINOAMÉRICA Y EL CARIBE. *Hepatotoxicidad grave asociada con el uso de nimesulida: suficiente evidencia para recomendar su retiro del mercado latinoamericano*. *Red CIMLAC Informa*, ano IV, n. 5, p. 1-12, mar. 2017.
- 6) SWEETMAN, S.C. (Ed). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 24 nov. 15.
- 7) INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS. *Nimesulide must be withdrawn worldwide due to serious liver damage*. Press release, December 2007. Disponível em: <<http://www.ti.ubc.ca/2008/02/04/nimesulide-must-be-withdrawn-worldwide-due-serious-liver-damage/>>. Acesso em 18 jan. 18.
- 8) ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA. *Disposición n°4087/2003*. Incorporase la droga nimesulida a vigilancia controlada por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Disponível em: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_4087-03.pdf>. Acesso em 27 jul. 16.

NIMESULIDA E HEPATOTOXICIDADE

9) ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA. Disposición nº 4430/2009. Disponível em: <http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/Disposicion_ANMAT_4430-2009.PDF>. Acesso em 24 nov. 15.

10) RED DE CENTROS DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS DE LATINOAMERICA Y EL CARIBE. Chile, ISP: Suspensión de distribución de venta de Nimesulida. Jul. 2017. Disponível em: <http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=1877:chile-isp-suspension-de-distribucion-de-venta-de-nimesulida&catid=5:alertas-sanitarias&Itemid=40>. Acesso em 30 ago. 18.

11) NISULID/nimesulida: comprimidos. Responsável Técnico: Gabriela Mallmann. São Paulo: Aché Laboratórios Farmacêuticos, 2016. 1 bula de medicamento. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25276392016&pIdAnexo=4043681>. Acesso em 18 jan. 18.

■ Cronologia dos principais acontecimentos envolvendo a nimesulida:

