FACULDADE DE TECNOLOGIA E CIÊNCIAS - UNIFTC

COLEGIADO DO CURSO DE FARMÁCIA

BEATRIZ COELHO LUIZ DEBORA
CRISTINA PEREIRA SANTOS
DENISE OLIVEIRA DOS SANTOS

HEPATITE MEDICAMENTOSA CAUSADA PELO USO DE NIMESULIDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

JEQUIÉ-BA

2021

BEATRIZ COELHO LUIZ
DEBORA CRISTINA PEREIRA SANTOS
DENISE OLIVEIRA DOS SANTOS

HEPATITE MEDICAMENTOSA CAUSADA PELO USO DE NIMESULIDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Tecnologia e Ciências – UNIFTC, conforme regulamento do curso de Farmácia, sob-requisito avaliativo para obtenção da aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientadora: Profª. Msc. Tamiles Daiane Borges Santana.

JEQUIÉ - BA

2021

BEATRIZ COELHO LUIZ
DEBORA CRISTINA PEREIRA SANTOS
DENISE OLIVEIRA DOS SANTOS

HEPATITE MEDICAMENTOSA CAUSADA PELO USO DE NIMESULIDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Faculdade de Tecnologia e Ciências – UNIFTC, campus de Jequié-Ba, sob-requisito para obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em:_____/____/_____

COMISSÃO EXAMINADORA

_____
Docente
Aline Silva Lima Matos
Doutora em Medicina e Saúde
Docente da Faculdade de Tecnologia e Ciências (UNIFTC)
Examinadora

_____
Cleriane Santos Macêdo
Especialista em Farmácia Clínica Hospitalar e Prescrição Farmacêutica
Docente da Faculdade de Tecnologia e Ciências (UNIFTC)
Examinadora

_____
Tamiles Daiane Borges Santana
Mestre em Ciências da Saúde
Docente da Faculdade de Tecnologia e Ciências (UNIFTC)
Orientadora

DEDICATÓRIA

Dedicamos aos nossos pais, os nossos maiores incentivadores.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, por ter nos permitido chegar até aqui e nos dar forças para vencermos os obstáculos que encontramos ao longo da graduação, a Ele toda honra.

Aos nossos pais e familiares por todo amor, apoio e incentivo em todos os momentos e principalmente nos mais difíceis.

A nossa orientadora Tamiles Daiane Borges, por sua disponibilidade e ensinamentos, foi muito importante para que esse sonho pudesse ser realizado.

Aos nossos queridos professores, nosso muito obrigada por seus ensinamentos, pois eles nos permitirão alçar voos mais altos.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT Alanina Amino Tansferase

AST Aspartato Amino Transferase

BVS Biblioteca Virtual em Saúde

CEA Carcinoembriônico)

DeCS Descritores em Ciências da Saúde

DILI *Drug Induced Liver Injury*

Gama-GT Glutamil Transferase

GGT Glutamil Transpeptidase

OMS Organização Mundial de Saúde

PubMed National Library of Medicine

NLM U. S. National Library of Medicine

LISTA DE ILUSTRAÇÕES DE FIGURAS E TABELAS

Figura 01 - Fluxograma de critérios de inclusão e exclusão das bases de dados. ...14

Quadro 01 - Resultados encontrados nas bases de dados referentes ao uso de Nimesulida associado ao desenvolvimento de hepatite medicamentosa..... 16

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....11
METODOLOGIA..... 13
RESULTADOS E DISCUSSÃO. 14
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....19

HEPATITE MEDICAMENTOSA CAUSADA PELO USO DE NIMESULIDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

DRUG HEPATITIS CAUSED BY THE USE OF NIMESULIDE: A LITERATURE REVIEW

Beatriz Coelho Luiz [1]
Debora Cristina Pereira Santos [2]
Denise Oliveira dos Santos [3]
Tamiles Daiane Borges Santana [4]

RESUMO

A hepatite medicamentosa é uma inflamação ocasionada pelo uso contínuo de determinados medicamentos, que resultam em lesões no fígado. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura para identificar a ocorrência de hepatite medicamentosa relacionada à utilização de Nimesulida e discutir sobre as lesões através dos exames bioquímicos relatados nos artigos encontrados. A busca de artigos científicos foi realizada nas seguintes bases de dados: U. S. National Library of Medicine (NLM) PubMed (National Library of Medicine), Google Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e Scielo. Utilizou-se os seguintes descritores: hepatite induzida por medicamentos, doença hepática crônica induzida por drogas e anti-inflamatórios, combinados com operador booleanos AND e aspas. Os DeCs utilizados foram os mesmos usados em inglês e espanhol. Para a seleção dos trabalhos foram utilizados os critérios de inclusão: artigos publicados entre os anos de 2015 e 2020, textos completos e gratuitos, nos idiomas inglês, português e espanhol; já os critérios de exclusão foram: estudos realizados em animais, artigos e trabalhos sem resultados de biomarcadores indicadores de lesões no fígado, teses e dissertações e revisões de literatura sistemáticas. A busca foi realizada durante agosto e novembro de 2021. No total foram encontrados 327 artigos, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão ficaram 11 artigos, dentre os quais, apenas 4 relataram lesões hepáticas causadas pelo uso de Nimesulida comprovadas com exames bioquímicos. Observou-se que o uso recorrente de Nimesulida pode desenvolver a Hepatite medicamentosa, sobretudo em pacientes com quadro clínico de debilidade ou de doença pré-existente.

Palavras-chave: DILI. Inflamação hepática. Fígado.

[1] Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário UniFTC de Jequié (UniFTC/Jequié), e-mail: beatriz.luiz16@hotmail.com.
[2] Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário UniFTC de Jequié (UniFTC/Jequié), e-mail: deboratiina@gmail.com.
[3] Discente do curso de Farmácia do Centro Universitário UniFTC de Jequié (UniFTC/Jequié), e-mail: nyse_jm@hotmail.com.
[4] Professora Orientadora do Centro Universitário UniFTC de Jequié (UniFTC/Jequié), farmacêutica, e-mail: tdborges.jeq@ftc.edu.br

ABSTRACT

Drug hepatitis is inflammation caused by the continued use of certain drugs, which result in liver damage. The aim of the study was to carry out a literature review to identify the occurrence of drug-related hepatitis related to the use of Nimesulide and discuss the information through biochemical tests reported in the articles found. The search for scientific articles was performed in the following databases: National Library of Medicine of the United States (NLM), PubMed (National Library of Medicine), Academic Google, Virtual Health Library (VHL), and Scielo. The following descriptors were used: drug-induced hepatitis, drug-induced chronic liver disease and anti-inflammatory drugs, combined with Boolean operator AND and quotation marks. The DeCs used were the same as those used in English and Spanish. For the selection of works, the following inclusion criteria were used: articles published between 2015 and 2020, full and free texts, in English, Portuguese and Spanish; the exclusion criteria were: studies carried out in animals, articles and studies without results of biomarkers indicative of liver damage, theses and dissertations and systematic literature reviews. The search was carried out during August and November 2021. No total found 327 articles, after applying the inclusion and exclusion criteria 11 articles, among which, only 4 reported liver injuries caused by the use of Nimesulide proven with biochemical tests. It was observed that the recurrent use of Nimesulide can develop drug-induced hepatitis, especially in patients with clinical signs of weakness or pre-existing disease.

Keywords: DILI. Liver inflammation. Liver.

1 INTRODUÇÃO

O fígado é uma glândula volumosa responsável pela metabolização e desintoxicação. O excesso ou o abuso de alguns fármacos no organismo humano podem causar lesões e o adoecimento desse órgão, comprometendo seu funcionamento (REIS et al., 2017). Quando os danos hepáticos são causados por medicamentos, pode-se denominar como Hepatite Medicamentosa, hepatite induzida ou chamada pela sigla DILI – do inglês *Drug Induced Liver Injury* (TAJIRI e SHIMIZU, 2008).

A hepatite medicamentosa é uma inflamação ocasionada pelo uso contínuo de determinados medicamentos, que resulta em lesões no fígado, com gravidade variando de aguda a crônica e com alterações nas enzimas hepáticas. Essa doença é recorrente e pode manifestar-se, geralmente, entre um e noventa dias após a administração do medicamento em doses usuais (TAJIRI E SHIMIZU, 2008).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), desde o ano de 1968, mais de três milhões de casos já foram notificados (TAJIRI E SHIMIZU, 2008). Nos Estados Unidos, a ocorrência de hepatite induzida por fármacos anual tem sido indicada como a principal causa de falência hepática aguda, respondendo por mais de 50% doscasos de falência hepática aguda e por 10% dos transplantes de fígado (LUNARDELLI et al., 2016). Além disso, a retirada de medicamentos do mercado Farmacêutico nesse país está relacionada a ocorrência de DILI.

Na América Latina, os dados referentes a DILI são principalmente relacionados a Argentina e Colômbia, com 91% (198 casos) de todos os trabalhos publicados entre 2006 e 2012 (LUNARDELLI et al., 2016). No Brasil, os relatos são em sua maioria subnotificados devido à dificuldade de identificação e diagnóstico, que depende de um elevado grau de suspeição por parte dos profissionais de saúde e ampla investigação de outros diagnósticos diferenciais (DANAN; TESCHKE, 2019; COSTA E OLIVEIRA, 2021).

A gravidade das lesões no fígado causadas pela ocorrência de DILI é analisada mediante exames que são usados na avaliação inicial da doença hepática, que se enquadra em duas categorias: primeiramente, os exames que indicam lesão, como a liberação de enzimas intracelulares e segundo exames que monitoram ou reflete a função real do órgão (LEITE et al apud GOLDMAN, 2013). Os exames laboratoriais são de fundamental importância para obter informações que são necessárias para o diagnóstico e pode elucidar e detectar determinados quadros clínicos dos pacientes.

Dentre os medicamentos mais associados a ocorrência de DILI estão os anti-inflamatórios, que podem ser classificados em esteroidais (AIEs) e não esteroidais (AINEs) (SANDOVAL et al., 2017). Estima-se que no mundo mais de 30 milhões de pessoas utilizem diariamente os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), sendo, em alguns países, a classe medicamentosa mais consumida sem receita médica, apesar de sua toxicidade e de seus efeitos adversos, principalmente os gastrointestinais (LUZ et al., 2006).

A Nimesulida é um anti-inflamatório não esteroidal (AINEs) que inibe a enzima ciclooxigenase 2 (COX-2) e a ciclooxigenase 1 (COX-1), porém com menor atividade, com ações anti-inflamatórias, analgésico e antipirético. Segundo LENZ, (2009, p.31) esse medicamento “foi desenvolvido por George Moore e seus colaboradores na indústria farmacêutica Riker, por volta de 1975.” E a sua comercialização iniciou-se na Itália a partir de 1985. Esse fármaco possui um composto químico, e faz parte do grupo da metanossulfonilida (N-(4-nitro-2-fenoxifenil) (metanossulfonamida), do mesmo modo, a denominação comum e internacional é identificado por Nimesulida (MOREIRA, et al, 2009).

O uso desse fármaco é algo comum e popularizado, sendo muitas vezes realizado sem o acompanhamento de um profissional de saúde, devido a confiabilidade em recomendações de amigos e familiares que já utilizaram em algum momento, tendo resultados eficientes para os quadros clínicos apresentados. No entanto, a administração desse medicamento pode desencadear lesões hepáticas e até o desenvolvimento de hepatite medicamentosa.

Dessa forma, esse estudo por meio de revisão de literatura teve como objetivo evidenciar as alterações promovidas pelo anti-inflamatório não esteroidal Nimesulida ao fígado, e discutir sobre as lesões através dos exames bioquímicos relatados nos artigos encontrados. Nesse sentido, a proposta é uma reflexão para identificar, compreender a evolução e os riscos da hepatite provocados por esse fármaco.

2 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura, que consiste na investigação de trabalhos tendo como finalidade sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente (DOS SANTOS; ARAÚJO; OLIVEIRA, 2020). Este estudo teve como pergunta norteadora: “O uso do anti-inflamatório Nimesulida pode causar lesões hepáticas induzindo ao desenvolvimento da hepatite medicamentosa?”.

A partir desse questionamento, realizou-se buscas no período de agosto a novembro de 2021, de artigos publicados entre os anos de 2015 e 2020. A estratégia de busca foi realizada com base nos seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): hepatite induzida por medicamentos, doença hepática crônica induzida por drogas e anti-inflamatórios, combinados com operador booleanos AND e aspas.Os DeCs utilizados foram os mesmos usados em inglês e espanhol. As bases de dados utilizadas para as buscas foram: U. S. National Library of Medicine (NLM), PubMed (National Library of Medicine), Google Acadêmico, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scielo.

A avaliação dos artigos foi realizada de modo individual, analisando pela leitura dos títulos e resumos e após aplicação dos filtros (Inclusão e exclusão). Após a seleção realizou-se a leitura dos artigos na integra. A extração dos dados foi realizada com o apoio de uma planilha padronizada, onde levou em consideração: ano da publicação, uso da Nimesulida associada à DILI, lesões hepáticas observadas e resultados de exames bioquímicos.

Para a seleção dos trabalhos foram utilizados os critérios de inclusão: artigos publicados entre os anos de 2015 e 2020, textos completos e gratuitos, nos idiomas inglês, português e espanhol; já os critérios de exclusão foram: estudos realizados

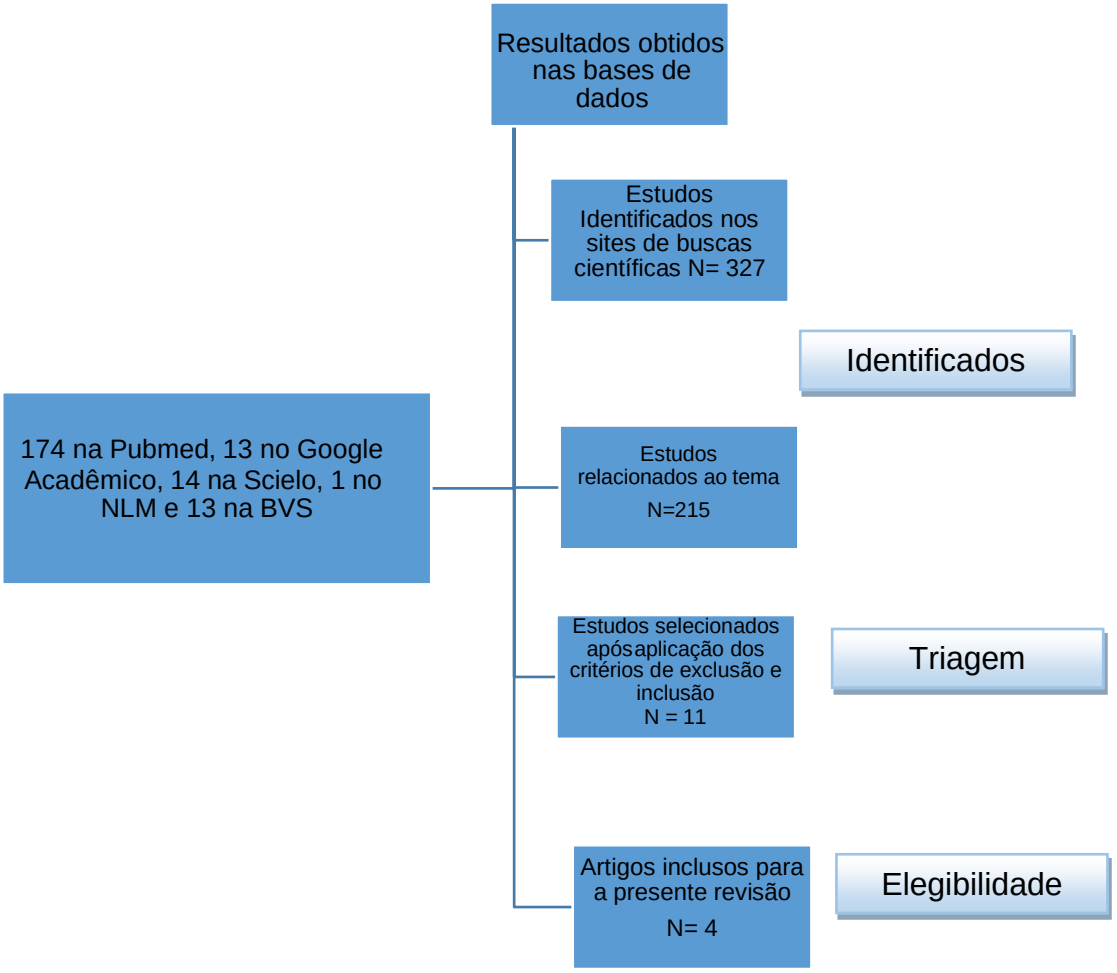
em animais, artigos e trabalhos sem resultados de biomarcadores indicadores de lesões no fígado, teses e dissertações e revisões de literatura sistemáticas.

4 RESULTADO E DISCUSSÃO

Após a utilização dos DeCS nos sites de busca, foram identificados 327 artigos. No entanto, 215 apresentaram trechos relacionados a temática desta revisão, sendo que 174 artigos foram encontrados na Pubmed, 13 no Google Acadêmico, 14 na Scielo, 1 no NLM e 13 na BVS.

Os resultados obtidos nas pesquisas estão descritos no fluxograma da Figura 1.

Figura 01. Fluxograma de critérios de inclusão e exclusão dos artigos utilizados nesta revisão.



Fonte: autoras

A partir da busca realizada e com a atribuição dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 04 artigos, que foram organizados e estão apresentados no quadro 01.

Quadro 1. Resultados encontrados nas bases de dados referentes ao uso de Nimesulida associado ao desenvolvimento dehepatite medicamentosa.

Autor(es)/Ano	Tipo de Estudo	Objetivos	Principais Resultados	Conclusões
Bernades et al. (2015)	Estudo de caso	Relatar o caso de uma mulher idosa com metástase de adenocarcinoma e distúrbios hematológicos após a ingestão de Nimesulida em doses terapêuticas	Uma mulher de 81 anos, administração de Nimesulida por seis dias e manifestação de hematêmese e epistaxe dois dias antecedentes a hospitalização.	A paciente veio a óbito. Os exames necroscópicos encontraram hepatite aguda com colapso hepatocelular, metástase de carcinoma, oriunda provavelmente do ducto biliar.
Garzón-Sánchez et al. (2018)	Estudo de caso	Investigaram o abuso de Nimesulida em uma criança de 03 anos de idade com diagnóstico de Varicela	Foi revelado icterícia, lesões dérmicas impetiginadas e microabscessos no pescoço, tórax anterior e posterior pelo excesso de Nimesulida.	Faleceu por falência de múltiplos órgãos, com predomínio de encefalopatia hepática, provavelmente secundária ao uso excessivo da Nimesulida.
Prado et al. (2019)	Estudo quantitativo retrospectivo de coorte	Avaliar frequência de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos em uma unidade básica de saúde, em uma cidade do sudoeste baiano.	Observaram que 2% dos 149 pacientes consultados, após 30 dias do atendimento inicial, apresentaram lesão hepática após tomar Nimesulida, Budesonida e Valaciclovir. Nesse estudo, foram encontradas lesões hepatocelulares, com elevação das transaminases e mesma apresentação clínica em todos os pacientes com lesões.	O medicamento foi descontinuado e a terapia medicamentosa não foi necessária para resolver o problema.
Kwon et al. (2019)	Estudo de metanalise em revisão de literatura	Avaliar o risco de hepatotoxicidade com a Nimesulida, na República da Coréia.	33 pacientes era do sexo feminino, e a média de idade. Quase metade dos pacientes que receberam Nimesulida necessitaram de transplante de fígado ou morreram devido a insuficiência hepática fulminante e desenvolveu hepatotoxicidade em menos de 15 dias da administração de Nimesulida.	Nesse estudo indica que o uso da Nimesulida está associando a um aumento de aproximadamente duas vezes o risco de hepatotoxicidade.

O uso de Nimesulida pode desencadear danos no fígado comprometendo a função hepática de maneira severa ou fatal, causando o desenvolvimento de hepatite medicamentosa. A lesão induzida por drogas é uma das causas de doença hepática que está diretamente relacionada com a toxicidade por terapia medicamentosa, na qual o paciente está sujeito a realizar o uso de fármacos (PRADO, et al 2019).

Segundo Muller 2016, o quadro clínico da doença é variável entre um paciente e outro, e pode ocorrer desde a alterações das enzimas hepáticas até mesmo a insuficiência hepática fulminante, levando ao óbito. Essa afirmação corrobora com o encontrado por Bernardes et al., 2015, Garzón-Sánchez et al. (2018) e Kwon et al. (2019), os quais observaram a ocorrência de falecimento após a administração de Nimesulida.

As lesões desenvolvidas no fígado podem ser observadas em testes que dosam a atividade de enzimas presentes nesse órgão. O fígado quando apresenta problemas no seu funcionamento apresenta três padrões básicos de lesão, que são classificados em: hepatocelular, colestática e mista. A mais frequente, a lesão hepatocelular, aquela no qual há alterações dos biomarcadores utilizados na triagem básica de disfunção hepática. São eles: o Aspartato Amino Transferase (AST) e Alanina Amino Transferase (ALT), que quando alterados elevará bilirrubina (direta), enzimas fosfatase alcalina e gama Glutamil Transferase (gama-GT) e que se apresenta de forma aguda, diferente do tipo colestática e mista, pois se manifestam de forma crônica (BLATT et al., 2016).

Segundo Costa e Oliveira (2021), essas alterações bioquímicas nos exames laboratoriais descritas por Blatt et al., 2016, são resultantes das lesões a nível celular, ou seja, nos hepatócitos. Costa e Oliveira (2021) também afirmam que as dosagens de ALT e AST é uma técnica eficiente, haja vista que são marcadores de boa sensibilidade na presença de danos hepáticos, independente dos fatores causadores.

Nos estudos analisados nesta revisão de literatura, foram observadas alterações nos exames de dosagens séricas laboratoriais para avaliação da função hepática. No estudo realizado por Bernades et al. (2015), em uma mulher de 81 anos, e administração de Nimesulida por seis dias, foi encontrado alterações dos exames laboratoriais dos testes de coagulação, leucocitose, diminuição do número

de plaquetas, hemoglobina e hemácias, elevação na bilirrubina direta e dos valores e Aspartato aminotransferase (AST), Gama Glutamil Transpeptidase (GGT), Fosfatase alcalina e marcadores de função renal. Somado a isso, também se notou hematêmese e epistaxe dois dias antecedentes a hospitalização. O exame clínico revelou disfunções acentuadas na coagulação, hematomas difusos, hipotensão e taquipneia.

Ainda nesse estudo de Bernades et al., (2015), foram encontrados altos níveis dos marcadores antígeno carcinoembriônico (CEA), CA-19-9 e CA-12, um dos achados mais importantes, enquanto a alfa-fetoproteína mantiveram-se em níveis normais, e diagnóstico de um tumor maligno no ducto biliar. Após trinta e seis horas de hospitalização, a paciente veio a óbito. Os exames de necroscopia identificaram hepatite aguda com colapso hepatocelular, metástase de carcinoma, oriunda provavelmente do ducto biliar. Mesmo na presença do carcinoma desenvolvido pela paciente, a utilização de Nimesulida pode ter sido um fator que contribuiu para a lesão hepática, o que reforça a ponderação no uso desse medicamento, especialmente em indivíduos com quadro clínico delicado.

Prado et al., 2019, em um estudo realizado em um município do sudoeste baiano, observaram que 2% dos 149 pacientes consultados, após 30 dias do atendimento inicial, apresentaram lesão hepática após tomar Nimesulida, Budesonida e Valaciclovir. O uso desses fármacos, segundo os autores, foi feito de modo concomitante. Nesse estudo, foram encontradas lesões hepatocelulares, com elevação das transaminases e mesma apresentação clínica em todos os pacientes com lesões.

Garzón-Sánchez et al. (2018) investigaram o abuso de Nimesulida em uma criança de três anos de idade, sem histórico de imunização para varicela, que apresentou quadro típico de varicela e febre persistente, que causou o abuso de Nimesulida. Ao chegar ao pronto-socorro, encontrava-se hipotensa, com taquicardia e indiferença ao meio ambiente, sem apresentar micção nas últimas 24 horas.

O exame físico revelou icterícia, lesões dérmicas impetiginadas e microabscessos no pescoço, tórax anterior e posterior. Foi iniciado tratamento intensivo com cristaloides, inotrópicos e antimicrobianos. Posteriormente, foi encaminhada à unidade de terapia intensiva, onde faleceu por falência de múltiplos órgãos, com predomínio de encefalopatia hepática.

Concluiu-se que em todos os casos de varicela, monitoramento adequado e tratamento oportuno são necessários no caso de qualquer suspeita de infecção superagregada ou dados de alarme. Segundo os autores, a Nimesulida não é indicada como AINE em crianças menores de 12 anos (GARZÓN-SÁNCHEZ et al., 2018).

5 CONSIDERÇÕES FINAIS

Nos quatro trabalhos analisados desta revisão, foi observado que a lesão hepática desenvolvida estava associada a uma doença pré-existente ou a um quadro clínico anterior, que se agravou após a administração de Nimesulida. Apesar desse fármaco apresentar propriedades anti-inflamatórias, o uso contínuo e sem acompanhamento pode desencadear lesões hepáticas em paceintes com quadro clínico de doença, que podem comprometer a sobrevivência do indivíduo**.**

Observou-se também que há poucos casos publicados de hepatite medicamentosa associada a Nimesulida na América Latina. Os artigos analisados neste estudo indicaram que as notificações pelo uso de Nimesulida estão subestimadas e possivelmente não correspondem ao número real.

REFERÊNCIAS

BERNARDES, S. S. et al. Insuficiência hepática aguda fatal induzida por Nimesulida em uma mulher idosa com adenocarcinoma biliar metastático. Um relato de caso. **São Paulo Medical Journal**, v. 133, n. 4, p. 371-376, 2015.

BITTENCOURT, P. L.. Epidemiologia da hepatotoxicidade por drogas. **Reunião com Expertos em Hepatotoxicidade da Sociedade Brasileira de Hepatologia: Analgésicos, Antitérmicos, Insumos Vegetais, Fitoterápicos, Homeopáticos e AINEs**, p. 06-47, 2011.

BLATT, CARINE RAQUEL; BECKER, MATHEUS WILLIAM; LUNARDELI, MICHELE JOHN MULLER. Lesão hepática induzida por medicamentos: qual o papel do farmacêutico clínico. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 7, n. 4,2016.

COSTA, I. A. F.; OLIVEIRA, F. S. Fármacos hepatotóxico e hepatoprotetores: uma revisão de literatura. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 1, 2021.

DOS SANTOS, A. K. C.; ARAÚJO, T. A.; OLIVEIRA, F. S. Farmacoterapia e cuidados farmacêuticos da gripe e resfriado. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 16, n. 2, p. 137-155, 2020.

GARZÓN-SÁNCHEZ, E. et al. Falla orgánica múltiple secundaria a varicela complicada por *Staphylococcus aureus* asociada al uso de nimesulida. **Salud Quintana Roo**, v. 11, n. 38, p. 32-36, 2020.

LEITE, S A.; RODRIGUES C., et al. The importance of laboratory tests for liver diseases: Preliminary financial rsults in a laboratory of a county east of Minas Gerais. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research, v.**13, n.4, 2015.

KWON, J., et al . Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE** v.14, n. 1, 2019.

LUZ, T. C. B.; ROZENFELD, S.; LOPES, C. S.; FAERSTEIN, E. Fatores associados ao uso de anti-inflamatórios não esteróides em população de funcionários de uma universidade no Rio de Janeiro: Estudo Pró-Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 9, n. 4, p. 514- 526, 2006

LUNARDELLI, M. J. M.; BECKER, M. W.; BLATT, C. R. Lesão hepática induzida por medicamentos: qual o papel do farmacêutico Clínico. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv.** Saúde São Paulo v.7 n.4 31-35, 2016.

MENEGOI, Y. L. F. Complicações do uso da nimesulida-revisão de literatura. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 76, p. 99, 2019.

PRADO, N.M.B. L. et al. Monitoramento prospectivo do uso de medicamentos: lesão hepática induzida por medicamentos em um centro municipal de saúde. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 56, n. 4, p. 390-393, 2019.

TAJIRI K.; SHIM, Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. **World Journal of Gastroenterology**, v.14, n. 44, 2008.

SANDOVAL, A.C.; FERNANDES, D.R.; SILVA, A.; JUNIOR, A.T.T Uso indiscriminado dos anti- inflamatórios não esteroidais (AINES). v.8 n. 2; **Revista Científica FAEMA**; 2017.