

USO INDISCRIMINADO DE NIMESULIDA

Thamiris da Silva Correia Castro¹
Leonardo Guimarães de Andrade²

RESUMO: Os Anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são a classe de medicamentos mais prescritos e vendidos no mundo, são utilizados para evitar e/ou dificultar um processo inflamatório causado por uma infecção ou lesão. A nimesulida surgiu em 1985 e passou a ser comercializada em mais de 50 países. Em virtude de seu potencial terapêutico, este medicamento acaba sendo usado em larga escala no Brasil. Seu mecanismo de ação está associado à inibição das enzimas ciclo-oxigenases, preferencialmente da COX-2. A menor afinidade pela COX-1 reduz os efeitos adversos que os AINEs podem causar. Contudo, com o passar dos anos, alguns estudos científicos demonstraram a presença de uma grave reação adversa: são evidenciados problemas gastrintestinais, cardiovasculares, hepáticas, cerebrovasculares, renais, trombóticos, gestacionais e fetais, aumentando o índice de morbimortalidade. É nessa circunstância que entra a importância da atuação do farmacêutico, assumindo papel essencial na avaliação e orientação do paciente quanto à farmacoterapia prescrita pelo médico.

Palavras-chave: Nimesulida. Uso indiscriminado. Uso irracional. AINE. Cuidados farmacêuticos.

ABSTRACT: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most prescribed and sold class of medications in the world. They are used to prevent and/or hinder an inflammatory process caused by an infection or injury. Nimesulide appeared in 1985 and was sold in more than 50 countries. Due to its potential therapeutic, this medicine ends up being used on a large scale in Brazil. Its mechanism of action is associated with the inhibition of cyclooxygenase enzymes, preferably COX-2. The lower affinity for COX-1 reduces the adverse effects that NSAIDs can cause. However, over the years, some scientific studies have demonstrated the presence of a serious adverse reaction: gastrointestinal, cardiovascular, hepatic, cerebrovascular, renal, thrombotic problems are evident. , gestational and fetal, increasing the morbidity and mortality rate. It is in this circumstance that the importance of the pharmacist's role comes into play, assuming an essential role in evaluating and guiding the patient regarding the pharmacotherapy prescribed by the doctor.

Keywords: Nimesulide. Indiscriminate use. Irrational use. NSAID. Pharmaceutical care.

¹Graduação em Farmácia, Universidade Nova Iguaçu, RJ, UNIG.

²Orientado do Curso de Farmácia, Universidade Nova Iguaçu, RJ, UNIG.

1. INTRODUÇÃO

A nimesulida é um medicamento anti-inflamatório não-esteróide (AINE), comercializados em muitos países para o tratamento de dores agudas, tratamento sintomático de osteoartrite dolorosa e para dismenorreia primária. Porém, o uso deste fármaco pode apresentar riscos tóxicos à saúde, uma preocupação constante para os órgãos mundiais de saúde (TEXEIRA, 2020; ARAÚJO, 2020).

Seu mecanismo de ação é inibir, seletivamente, a cicloxigenase do tipo 2 (COX-2), uma das enzimas que sintetiza a prostaglandinas na cascata do ácido araquidônico. Entretanto, devido à baixa semelhança aos inibidores da cicloxigenase do tipo 1 (COX-1), possui menos afinidade para esta enzima (MENDONÇA; PARTALA; SILVA, 2020).

Este fármaco também demonstrou possuir muitas outras propriedades bioquímicas, que são as principais responsáveis por suas propriedades terapêuticas: inibição da fosfodiesterase (PDE) do tipo IV; redução da formação de ânion superóxido (O_2^-) e, portanto, inibição da produção de radicais livres de oxigênio, que contribuem para a inflamação e dor; inibidor da alfa-1-proteínase; inibição da libertação de histamina dos basófilos e mastócitos e dos basófilos humanos; inibição da atividade de histamina (SILVA, 2021).

Em doses superiores, a nimesulida pode prejudicar outras vias e esses efeitos podem ocorrer em tecidos onde o fármaco é absorvido, de modo a que a concentração local seja maior, tais como: atividade antioxidante, inibição da produção ânion peróxido pelos neutrófilos, aumento da produção de AMP cíclico por inibição da fosfolipase tipo IV, inibição da síntese do fator ativador de plaquetas (PAF). Apresenta essencialmente toxicidade hepática, renal e gastrointestinal (BATLOUNI, 2021; TEIXEIRA, 2020).

É nesta circunstância que entra a importância da atuação do farmacêutico, tendo como papel relevante na avaliação e orientação o paciente quanto à farmacoterapia prescrita pelo médico. O ofício da profissão farmacêutica torna-se ainda mais relevante, principalmente, quando é necessária a orientação do uso de medicamentos de venda livre, como os anti-inflamatórios (BALESTRIN, 2020).

É indispensável a atuação do farmacêutico na conscientização de todos os riscos das indicações e prescrições destes medicamentos, e que o profissional analise cada caso, se a utilização é de forma crônica ou se é em associação a outros medicamentos,

assim de forma que o uso de anti-inflamatórios seja correto com o propósito de diminuir as reações adversas e.

os possíveis danos à saúde (MELO et al., 2020).

O cuidado farmacêutico é o exemplo de prática que orienta a determinação de diversos serviços farmacêuticos intimamente ligados ao paciente, esses serviços contribuem para a prevenção de doenças, a promoção, a proteção e a recuperação da saúde (MIRANDA FILHO;

ANDRADE JÚNIOR; MONTENEGRO, 2021).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Apresentar as propriedades farmacológicas da nimesulida e os riscos do seu uso de forma indiscriminado.

2.2 Objetivos Específicos

- Mencionar o que são medicamentos anti-inflamatórios não-esteroidais;
- Descrever as propriedades farmacológicas e farmacocinéticas da nimesulida;
- Listar os riscos à saúde por o uso indiscriminado da nimesulida;
- Identificar quais indicações de uso do medicamento;
- Relatar como o farmacêutico pode contribuir com o uso irracional da nimesulida.

3. METODOLOGIA

A metodologia utilizada foi de revisão de literatura no qual abrange sobre o uso indiscriminado de nimesulida. Para realizar este estudo foram usadas as bases de dados eletrônicos de artigos científicos e revista científica, tais como: Scielo, Google acadêmico, Ministério da saúde, entre outros.

Os artigos foram lidos e analisados e aqueles que abordavam os descritores: Nimesulida; Uso indiscriminado; Uso irracional; AINE; Cuidados farmacêuticos, foram selecionados para a realização do trabalho. Os artigos pesquisados basearam-se na conformidade dos limites dos objetivos deste estudo, desconsiderando aqueles que,

apesar de aparecerem nos resultado de busca, não abordavam assunto sob o ponto de vista da pesquisa. Foram selecionados artigos entre os anos de 2020 e 2023. Quanto à formatação, foram utilizadas as regras da ABNT.

4. JUSTIFICATIVA

Justifica-se a escolha do tema, pois o uso incorreto da nimesulida pode causar danos à saúde, cabe ao farmacêutico a devida orientação sobre o uso correto do medicamento.

5. DESENVOLVIMENTO

5.1. ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDAIIS

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) são a classe de medicamentos mais prescritos e vendidos no mundo. Comumente, eles são utilizados no tratamento de dor aguda, moderada e crônica decorrente do processo inflamatório (MELO *et al.*, 2020). Além disso, possuem ação Anti-inflamatória, Antipirética e Analgésica, devido ao bloqueio de enzimas, como ciclo-oxigenases (COX), que são responsáveis no processo de síntese das prostaglandinas e tromboxanos mediadores do processo inflamatório, impedindo que o mesmo aconteça (SILVA *et al.*, 2021).

3286

Os AINE constituem uma extensa classe de compostos heterogêneos com estruturas químicas variantes, podendo ser distribuídos em classes de acordo com seu grupo químico. Admite-se que as diferenças na ação primária entre fármacos estejam na distribuição em subclasses de acordo com sua seletividade (CARVALHO, 2020; RANG *et al.*, 2020).

Os tradicionais AINE inibem as mesmas enzimas de forma reversível e não-seletiva. No entanto, existem fármacos que acetilam as isoenzimas (COX-1 e COX-2) de forma irreversível. Sabe-se que as ações anti-inflamatória, antipirética e analgésica decorrem da inibição sobre a COX-2, enquanto os efeitos indesejáveis são resultantes da inibição da COX-1. Seus principais efeitos colaterais são gastrite, disfunção plaquetária, comprometimento, renal e broncoespasmo (CARVALHO, 2020).

A introdução dos inibidores seletivos da COX-2 na prática clínica visa manter a eficácia anti-inflamatória sem os efeitos gastrintestinais indesejáveis. Hoje se dispõe de alguns inibidores seletivos da COX-2, por exemplo, os coxíbes, que se ligam

seletivamente ao local ativo da enzima COX-2 e a bloqueia com mais eficácia que a COX-1. Nota-se que essa subclasse tem efeito analgésico e anti-inflamatório semelhante aos demais AINE, estando em primeira escolha para o tratamento de idosos e pacientes predispostos a ulceração e sangramento digestivo. Todavia estudos sugerem toxicidade associado ao seu uso (ROBERTS, 2021).

5.2. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

A nimesulida apresenta, além dos seus efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, outras propriedades farmacodinâmicas, tais como: a redução da geração de superóxidos através do estímulo de linfócitos polimorfonucleares, a inibição da liberação de histamina pelos mastócitos e basófilos, a inibição da fosfodiesterase IV e do fator de ativação plaquetária (FAP), a redução dos processos de apoptose nos condrócitos e em outras células do tecido conjuntivo e a redução da atividade da óxido nítrico sintetase. A capacidade deste fármaco em afetar tantos mediadores envolvidos no processo inflamatório possibilita seu uso em diversas condições inflamatórias. Além disso, a nimesulida apresenta baixos índices de efeitos adversos gastrointestinais, provavelmente devido à sua baixa afinidade pela COX-1 (BIANCHI, 2021).

3287

Quando administrada na dosagem recomendada, 100 mg duas vezes ao dia, a nimesulida apresenta baixa incidência de efeitos colaterais, sendo mais bem tolerada do que outros AINEs, como o diclofenaco, cetoprofeno, naproxeno e piroxicam (BERNAREGGI, 2021).

De acordo com o Sumário de Características do Produto (2020), documento exigido pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para as indústrias farmacêuticas, a nimesulida está aprovada para o uso no tratamento da dor aguda, tratamento da dor na osteoartrite e na dismenorréia primária (BIANCHI, 2021). Também está indicada para uma variedade de condições que requeiram atividade anti-inflamatória, analgésica e antipirética (SINGLA *et al.*, 2020).

5.3. PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

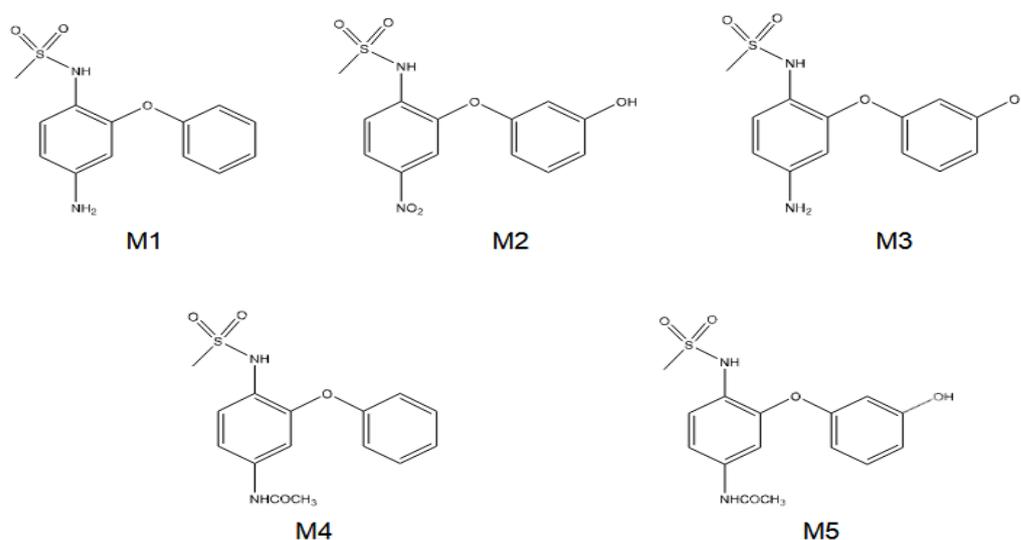
A nimesulida apresenta rápida absorção oral, atingindo sua concentração máxima (2,86-6,5 mg.L⁻¹) em 1,22-2,75h (SINGLA *et al.*, 2000). Seus efeitos farmacológicos são usualmente exibidos antes do tempo previsto para a concentração

plasmática máxima (C_{max}), ocorrendo cerca de 30 a 60 minutos após a administração. Apresenta farmacocinética linear até 100 mg; porém, a partir da administração de doses maiores que 200 mg começam a aparecer indícios de não-linearidade (BERNAREGGI, 2021).

Quando administrada com alimento, a nimesulida não sofre influências significativas na velocidade e extensão de sua absorção. Assim como os outros AINEs, a nimesulida encontra-se extensamente ligada à albumina (99%) (BERNAREGGI, 2021; BIANCHI, 2021).

A metabolização desse fármaco ocorre no fígado, através do citocromo P₄₅₀, formando seu principal metabólito, o 4-hidroxinimesulida (M₁) (BIANCHI, 2021). A FIGURA 1 ilustra os cinco metabólitos da nimesulida descritos na literatura, todos com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, porém com potência inferior à da nimesulida (BERNAREGGI, 2021).

Figura 1: Metabólitos da nimesulida



Fonte: CARINI *et al.*, 2020.

A eliminação ocorre de forma progressiva: 2-5 horas para o fármaco e 3-9 horas para o metabólito principal (4-hidroxinimesulida). Isso permite a posologia conveniente de 100 mg duas vezes ao dia, sem qualquer evidência de acúmulo da dose recomendada (BIANCHI, 2021). A excreção dos metabólitos da nimesulida nas fezes e urina é de cerca de 20 e 80%, respectivamente, da dose administrada (BERNAREGGI, 2020).

Em relação às interações medicamentosas, a nimesulida não apresenta nenhuma interação clínica relevante com os seguintes fármacos: glibenclamida, cimetidina, antiácidos, furosemida, teofilina, e digoxina (BERNAREGGI, 2020; BIANCHI, 2021). No entanto, não é recomendada a administração concomitante com outros AINEs ou com varfarina (BIANCHI, 2021).

5.4. RISCOS A SAÚDE CAUSADOS PELO USO INDISCRIMINADO DA NIMESULIDA

As principais limitações no uso de AINEs são os seus efeitos gastrointestinais que estão entre os mais graves, incluindo náuseas, dor abdominal e úlcera gástrica, podendo esses efeitos serem agravados quando usados de maneira incorreta e sem orientação médica ou do profissional farmacêutico (BITTENCOURT, 2020).

GUERRA *et al.*, (2020), verificaram que muitas gestantes fizeram uso dessa classe de medicamentos durante o primeiro trimestre de gestação aumentando as chances de problemas fetais, já que eles são classificadas na categoria de risco D.

Em geral, os AINEs apresentam como principais efeitos colaterais, problemas gastrointestinais como úlceras ou sangramentos digestivos, além de lesão renal, por isso, são fundamentais atitudes do prescritor e do dispensador o conhecimento prévio dos possíveis riscos ao desenvolvimento de insuficiência renal, por pacientes que apresentam uma suscetibilidade a problemas renais ou fatores que contribuam para esse quadro (BITTENCOURT, 2020).

A Nimesulida está entre os poucos que apresentam baixos efeitos gastrointestinais, mas podem diminuir a ativação dos neutrófilos e apresenta propriedades anti-oxidantes (GOODMAN, 2020).

Pacientes que apresentam hipertensão arterial devem ter um cuidado a mais, porque existe uma interação medicamentosa entre os anti-hipertensivos e a nimesulida. O mecanismo envolvido na elevação da pressão arterial é a redução da produção de prostaglandinas que participam da homeostase renal, elas atuam mantendo a homeostasia renal por regulação da reabsorção de sódio e água, mediando o tônus vascular e a liberação de renina. É adequado nesses casos um acompanhamento da função renal e da pressão arterial sanguínea em pacientes que necessitam fazer uso de AINEs (JUNIOR *et al.*, 2020).

A Nimesulida pode induzir o broncoespasmo leve se usado em altas doses, pois são inibidores da COX-1 e da COX-2 (VARALDA; MOTTA, 2020).

5.5. INDICAÇÃO PARA O USO DA NIMESULIDA

Atualmente os AINES são normalmente empregados no alívio sintomático de dor, edema em artropatia crônica comum na osteoartrite, artrite reumatoide e em outras afecções inflamatórias mais agudas, como em fraturas, entorses e lesões de partes moles. Farmacologicamente atuam como anti-inflamatório, analgésico, antipirético e antitrombótico (VILLETI e SANCHES, 2020; RANG e DALE, 2020).

Para os efeitos anti-inflamatórios, a colaboração da nimesulida ocorre pela diminuição da vasodilatação, decorrente da síntese de prostaglandinas que apresentam atividades vasodilatadoras e no edema sua ação é de maneira indireta, pois, ao diminuir a vasodilatação conseqüentemente há menos mediadores químicos atuando diminuindo assim a permeabilidade de vênulas pós-capilares (RANG e DALE, 2020).

O efeito antipirético relaciona-se a capacidade que ele apresenta para reajustar o equilíbrio no hipotálamo inibindo a produção de prostaglandinas naquele local, responsável pelo controle da temperatura corporal. As prostaglandinas não são as únicas responsáveis pela febre, por isso, supõe-se que exista outro mecanismo para o controle da temperatura que ainda não é conhecido (RANG e DALE, 2020).

Apresenta seu efeito analgésico, pela redução de produção de prostaglandinas que são responsáveis na sensibilização de nociceptores para os mediadores da inflamação como a bradicina. Com a indução da síntese de COX-2 que ocorre nos processos inflamatórios aumenta-se o número de prostaglandinas, a inibição da enzima auxilia na redução da dor (RANG e DALE, 2020).

5.6. INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA NO USO DA NIMESULIDA

É importante destacar a presença de um profissional farmacêutico em drogarias para prestar atenção devida aos pacientes sobre o uso correto dos anti-inflamatórios e informar sobre os possíveis danos que o uso indiscriminado e desordenados dessa classe de medicamentos podem causar os organismos. Destacando-se que a classe de AINEs está disponível entre os Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs), assim a

uma maior facilidade de acesso a essa classe de medicamentos, os riscos tornam-se mais crescentes, por isso que a atenção farmacêutica é de grande importância na terapêutica, mantendo o foco na orientação sobre posologia e horários dos medicamentos aos usuários, a final a intervenção farmacêutica é o principal fator para o sucesso e segurança da terapia (PAZ, RALPH, 2020).

Essa foi uma atribuição regulamentada e concedida ao farmacêutico pela Resolução no 585/2013 do Conselho Federal de Farmácia (CFF), que se refere à comunicação e educação em saúde. Podemos dizer que seu principal objetivo é tratar dos cuidados que o farmacêutico pode prestar aos clientes. Entre as orientações, o profissional deve informar: Administração medicamentosa; prescrição correta de medicamentos; via de administração, efeitos indesejáveis; características do medicamento, interações com alimentos e outros fármacos; efeitos colaterais e se necessário fazer intervenção farmacêutica. Assim, foca-se no objetivo de se obter os melhores efeitos dos medicamentos, bem como a melhoria da saúde em geral (SOUZA, 2020).

CONCLUSÃO

3291

Os AINEs são uma importante classe farmacológica de medicamentos, o conhecimento dessa classe se faz necessário em especial pela sua intensa utilização. É um grupo heterogêneo de compostos que apresentam funções fundamentais para inibição do processo inflamatório, tanto agudo como crônico. Entendendo-se que os AINEs são essenciais em diversas indicações terapêuticas. Entretanto, não são inofensivos, podendo gerar danos a saúde quando são utilizados de forma irracional e sem a correta orientação realizada por profissionais capacitados.

Podem desencadear problemas gastrointestinais, cardiovasculares, renais, hematológicos e hepáticos, pelo que as pessoas devem tomar estes medicamentos durante o menor tempo possível para alívio sintomático. Todo e qualquer medicamento para seu uso racional, deve ser prescrito pelo médico e sob orientação do profissional farmacêutico em relação ao uso adequado para que não ocorra uso irracional a fim de evitar uma subdose e/ou superdose.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, M, A. R. **Hepatotoxicidade associada à nimesulida: uma revisão de literatura.** Revista Brasileira de Farmácia. São Luís, v.93. n.3. p.283-289, 2020.

BALESTRIN, Thaize. **Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINEs): A Orientação Do Profissional Farmacêutico No Uso Desses Medicamentos.** FACIDER Revista Científica, Colider, n.13, 2020.

BATLOUNI, M. **Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia. v.94, n.4, p.556-563, 2021.

BERNAREGGI, A. **Clinical pharmacokinetics and metabolism of nimesulide.** Infammopharmacology, v. 9, n. 1,2, p. 81-89, 2021.

BERNAREGGI, A. **The pharmacokinetics profile of nimesulide in healthy volunteers.** *Drugs*, v. 46, n. 1, p. 64-72, 2020.

BIANCHI, M. **Nimesulide for painful osteoarthritis.** *Future Rheumathology*, v. 1, n. 5, p. 533, 2021.

BITTENCOURT, V. B. **Anti-inflamatórios não esteroides e nefrotoxicidade.** Boletim Científico da Sociedade de Pediatria do Rio Grande do Sul, nº3, 2020.

CARINI, M.; ALDINI, G.; STEFANI, R.; MARINELLO, C.; FACINO, R. M. **Mass spectrometric characterization and HPLC determination of the main urinary metabolites of nimesulide in man.** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 18, p. 201-211, 2020.

CARVALHO, Wilson Andrade. **Anti-inflamatórios Não Esteroides, Analgésicos, Antipiréticos e Drogas Utilizadas na Tratamento da Gota.** In: SILVA, Penildo. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. Cap. 45, p. 439-466.

GOODMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica.** Rio de Janeiro. Décima edição, 2020.

GUERRA, G. C. B.; SILVA, A. Q. B.; **Utilização de medicamentos durante a gravidez na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil.** *Revista Brasileira de Ginecol. Obstet.* Vol.30, nº1. 2020.

JUNIOR, E. D. S.; SETTE, I. M. F.; BELEM, L. F.; PEREIRA, G. J. S.; BARBOSA, J. A. A. **Interação medicamentosa entre anti-inflamatórios não-esteróides e anti-hipertensivos em pacientes internados em um hospital público: uma abordagem de farmacovigilância.** *Revista Baiana de Saúde Pública*, vol. 32, nº 1, págs. 18-28, 2020.

MELO, L. G. de A. *et al.*, **Automedicação: o uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais e suas implicações para saúde.** *Revista Científica: Faculdade Atenas*, v.11, n.4, 2020.

MENDONÇA, P. P.; PARTATA, A. K.; SILVA, J. M. **Anti-inflamatórios não-esteroides e Suas Propriedades Gerais.** *Revista Científica do ITPAC*, 2020.

MIRANDA FILHO, J. P. de; ANDRADE JÚNIOR, F. P. de; MONTENEGRO, Camila De Albuquerque. **Cuidados Farmacêuticos E Os Medicamentos Isentos De**

Prescrição: Revisão Integrativa Da Literatura. Arch Health Invest, v.10, n.1, p:153-162, 2021.

PAZ, A. S., RALPH, A. C. L. **O Papel da Atenção Farmacêutica no Uso Indiscriminado de Anti-inflamatórios Não Esteroides (AINES)**, Revista Expressão da Estácio REDE – 2020.

RANG, H. P., *et al.* **Fármacos antiinflamatórios e imunossupressores.** In: _____. Rang&Dale Farmacologia. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020.. Cap. 14, p. 226-245.

SILVA, P. **Anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos, antipiréticos e drogas utilizadas no tratamento da gota**, Guanabara Koogan, 2021.

SINGLA, A. K.; CHAWLA, M.; SINGH, A. **Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects-an update.** Journal of Pharmaceutical Pharmacology, v. 52, p. 467-486, 2020.

SOUZA, Catieli de. **A Importância do Profissional Farmacêutico no Combate a Automedicação.** UNIC, Primavera do Leste – MT 2020.

TEXEIRA, R. S. **Nimesulida: uso do medicamento pelos utentes da Farmácia Comunitária.** (Monografia de bacharelado em ciências farmacêuticas). Porto, Universidade de Fernando Pessoa, 2020.

VARALDA, D. B.; MOTTA, A. A. **Reações adversas aos anti-iflamatórios não esteroidais**, Revista Bras. Alerg. Imunopatol; São Paulo, p. 27 – 34, 2020.

3293

VILETTI, F.; SANCHES, A. C. C. **Uso indiscriminado e/ou uso irracional de anti-inflamatórios não esterodais (AINES) observados em uma farmácia de dispensação.** Revista Visão Acadêmica. 2020.