

ACÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA DA NIMESULIDA E SEU GRAU DE HEPATOTOXIDADE

Jorlan Modesto de Sousa¹, Manoel Felipe de Araújo Neto¹, Anette Kelsei Partata²

O uso de fármacos para melhorar a dor e a inflamação é uma das necessidades mais antigas da humanidade. Desde o isolamento da salicilina e a demonstração dos seus efeitos antipiréticos em 1829 por Leraux, um longo caminho de pesquisa vem sendo trilhado. A nimesulida foi primeiramente autorizada e vendida na Itália em 1985 e, atualmente, é vendida em todo o mundo. O estudo trata de uma revisão bibliográfica sobre a nimesulida com os objetivos de apresentar suas propriedades farmacológicas e evidenciar seu grau de hepatotoxicidade. A nimesulida apresenta-se na forma de um pó amarelo pálido, cristalino e pertence à classe das metassulfonamidas. O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da COX-2 e suas principais reações adversas são náusea, dor gástrica, dor abdominal, diarreia, constipação e estomatite; raramente, úlceras pépticas, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, que podem ser graves. Problemas no sistema renal, oligúria, edema e, em casos isolados, falência renal; e no sistema nervoso, como sonolência, cefaleia, tonturas e vertigens, foram relatados. As principais interações da nimesulida são com betabloqueadores e antimetabólicos. Contudo, a nimesulida é agravante em problemas hepáticos e diante de estudos realizados, nos quais mostram que o seu uso pode causar colestase intra-hepática e até mesmo necrose hepática, ainda não há uma conclusão sobre seu grau de hepatotoxicidade.

Palavras-Chave: Anti-inflamatório não-esteróide. Inibidor seletivo da COX-2. Hepatotoxicidade.

The use of drugs for reducing pain and inflammation is one of the oldest needs of mankind. Since the isolation of salicin and the demonstration of its antipyretic effects by Leraux in 1829, a long search has been done. Nimesulide was first authorized and sold in Italy in 1985 and is currently sold worldwide. The study is a literature review of nimesulide and aims to present its properties and demonstrate their degree of hepatotoxicity. Nimesulide presents itself in the form of a yellow pale crystalline powder and belongs to the class of methanesulfonamides. Its mechanism of action is based on the inhibition of COX-2 and its main adverse effects are nausea, stomach pain, abdominal pain, diarrhea, constipation and stomatitis; rarely, peptic ulcers, gastrointestinal bleeding or perforation, which may be severe. Problems in the renal system, as oliguria, edema and renal failure in isolated cases; and in the nervous system such as drowsiness, headache, dizziness and vertigo have been reported. The main interactions are with nimesulide beta blockers and antimetabolites. However, nimesulide is aggravating for liver problems in studies which show that their use can cause intrahepatic cholestasis and even hepatic necrosis, but a number of studies are ongoing and there is still no conclusion about their degree of hepatotoxicity.

Keywords: Anti-inflammatory non-steroid. Selective inhibitor of COX-2. Hepatotoxicity.

¹ Farmacêutico (a). Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos. Av. Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77.816-540; Araguaína - TO. Email: jorlanmodesto@hotmail.com, manoelfelipe2010@hotmail.com.

² Doutora. Docente do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos- ITPAC. Av. Filadélfia, 568; Setor Oeste; CEP: 77.816-540; Araguaína - TO. Email: anettepartata@hotmail.com.

1. INTRODUÇÃO

O uso de substâncias químicas para melhorar a dor e a inflamação é uma das necessidades mais antigas da humanidade. Desde o isolamento da salicilina e a demonstração dos seus efeitos antipiréticos em 1829 por Leraux, um longo caminho de pesquisa vem sendo trilhado.

Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) são um grupo variado de fármacos que têm em comum a capacidade de controlar a inflamação, de analgesia e de combater a hipertermia.

Apesar de em sua maioria serem constituídos por ácidos orgânicos, sua estrutura química não é relacionada. Caracterizam-se por inibir a atividade de subtipos da ciclooxigenase, impedindo assim a síntese de eicosanoides pela via metabólica da cascata do ácido araquidônico. Fazem parte deste grupo, medicamentos muito conhecidos, em parte por alguns já estarem disponíveis há muito tempo, por serem de venda livre, e pelo vasto número de situações em que são usados, como o ácido acetilsalicílico (AAS), diclofenaco, meloxicam, ibuprofeno e nimesulida.

Tendo em vista a ausência de estudos em relação à seletividade da ação farmacológica da nimesulida e sua hepatotoxicidade, considerou-se oportuno o desenvolvimento deste trabalho.

1.1 Objetivos

Apresentar suas propriedades farmacológicas da nimesulida e evidenciar seu grau de hepatotoxicidade.

1.2 Metodologia

A obtenção de informações ocorreu com a classificação de artigos científicos e livros direcionados aos anti-inflamatórios não-esteroides disponíveis no acervo bibliográfico da FAHESA / ITPAC e em bibliotecas virtuais.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 História

A nimesulida foi primeiramente autorizada e vendida na Itália em 1985, onde depois se tornou o AINE mais prescrito e usado. Atualmente, é

vendida em todo o mundo, em mais de 50 países, incluindo os da União Europeia, América Central e América do Sul, China, Índia e sudeste da Ásia. Encontra-se aprovada em Portugal desde 1985, estando classificada quanto ao modo de dispensar como medicamento sujeito a receita médica (TEXEIRA, 2009).

2.2 Denominação

A nimesulida é um anti-inflamatório do grupo das metanossulfonilida e tem como denominação química (*N*-(4-nitro-2-fenoxifenil) metanossulfonamida). De acordo com a denominação comum e internacional é identificado por nimesulida (MOREIRA, et al, 2009).

2.3 Propriedades Físicas e Químicas

Segundo a Farmacopeia Brasileira (2004), a nimesulida apresenta-se na forma de um pó amarelo pálido, cristalino, levemente untuoso ao tato, inodoro e não higroscópico. Sua estrutura química é $C_{13}H_{12}N_2O_5S$, *N*-(4-nitro-2-fenoxifenil) metassulfonamida e pode ser observada na Figura 1. Seu peso molecular é $308,31 \text{ g. mol}^{-1}$. Apresenta-se como um ácido fraco praticamente insolúvel em água, pouco solúvel em etanol e facilmente solúvel em acetona (RUELA, et al, 2009).

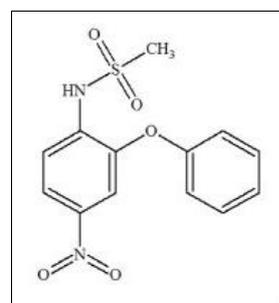


Figura 1. Estrutura química da nimesulida

Fonte: Ruela, et al, 2009

2.4 Farmacocinética

A primeira geração propriamente dita dos inibidores específicos da COX-2 é representada por nimesulida, etodolaco e meloxicam. A descoberta da especificidade destes produtos foi na realidade constatada após a comercialização, sendo decorrente, principalmente, de observações clínicas e experimentais da reduzida incidência de

efeitos colaterais gastrintestinais, sendo posteriormente constatadas por estudos *in vitro* (CARVALHO; CARVALHO; SANTOS, 2004).

A nimesulida é bem absorvida quando administrada por via oral. Após uma única dose de 100mg, é obtido o pico de concentração máxima ($C_{máx}$) no plasma de 3 a 4 mg/L em cerca de duas horas (h) (TEXEIRA, 2009).

Bernareggi (1998) efetuou um estudo que envolveu voluntários saudáveis que tomaram 100mg de nimesulida. Verificou-se uma rápida e extensa absorção de nimesulida apresentando uma $C_{máx}$ de 2,86 - 6,5 mg/L no espaço de 1,22 - 2,75h.

Quanto à administração retal, esta apresentou uma $C_{máx}$ mais baixa, comparativamente com a administração oral. Este estudo permitiu também concluir que a presença de alimentos no estômago não reduz a taxa de absorção do fármaco. O mesmo estudo permitiu verificar que o fármaco era rapidamente distribuído com um volume aparente de distribuição 0,18 - 0,39 L/Kg e mostrou-se fortemente ligado à albumina, cerca de 99%. Menos de 1% da concentração total plasmática na forma não ligada está, portanto, disponível para se distribuir para os tecidos extra vasculares (TEXEIRA, 2009).

A nimesulida é biotransformada no fígado, através de múltiplas vias, nomeadamente através das isoenzimas do citocromo P450 (CYP), em que a CYP2C9 e CYP2C19 estão implicadas nas reações de hidroxilação. Foram identificados 16 metabólitos do fármaco, em que metabólito principal é a 4-hidroxi-nimesulida, que é ainda ativo farmacologicamente. O tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) da nimesulida é de cerca de 3,2 e 6h. O tempo que decorre até ao aparecimento do metabólito 4-hidroxi-nimesulida na circulação é curto (cerca de 0,8h). A sua constante de formação não é elevada, sendo consideravelmente inferior à constante de absorção da nimesulida (TEXEIRA, 2009).

Após uma administração de 200mg de nimesulida, o metabólito formado 4-hidroxi-nimesulida, atingiu a sua mais alta concentração (3,03 μ g/ml) no plasma às 5,33h, apresentando uma aparente $t_{1/2}$ de 4,78h. A 4-hidroxi-nimesulida é o único metabólito detectável no

plasma e apresenta-se quase na totalidade, sob forma de glucuronato, sendo 98% excretado na urina, num período de 24h. Existem, contudo, outros metabólitos que são detectados na urina e nas fezes na sua forma conjugada, mas em quantidades ínfimas. A nimesulida é principalmente excretada por via urinária (50,5 - 62,5%), sendo 1 a 3% excretada na forma de composto não modificado. Pode ocorrer também excreção fecal numa percentagem de 17,9 a 36,2% havendo 6,3 - 8,7% de fármaco intacto nas fezes (TEXEIRA, 2009).

2.5 Farmacodinâmica

Há duas formas de ciclooxigenase, a (COX-1) e a (COX-2). Já foram descritas variantes de remontagem da COX-1 que retêm a atividade enzimática, uma das quais foi chamada "COX-3". No momento, não está claro quão relevante são essas variantes de remontagem para a síntese de prostaglandinas e a ação dos AINE em seres humanos. A COX-1 é a principal isoforma constitutiva, encontrada na maioria das células e tecidos normais, ao passo que as citocinas e os mediadores inflamatórios que acompanham a inflamação induzem a produção de COX-2. Entretanto, a COX-2 também expressa de forma constitutiva em certas áreas do rim e do cérebro e induzida em células endoteliais por forças de cisalhamento laminar. É importante frisar que a COX-1 é expressa como isoforma constitutiva dominante nas células epiteliais gástricas e constitui a maior fonte da formação de prostaglandinas citoprotetoras (GOODMAN; GILMAN, 2010).

A resposta inflamatória aguda envolve uma complexa cascata de eventos bioquímicos e celulares, constituindo fundamentalmente em uma reação inata, não imunológica, com eventos vasculares e celulares e uma resposta imune adquirida. A primeira resposta vascular é caracterizada inicialmente por vasodilatação arteriolar, com conseqüente aumento do fluxo sanguíneo local, seguido de uma redução na velocidade do fluxo e estase sanguínea, contribuindo para os sinais de calor e vermelhidão. A segunda alteração é a ativação de células endoteliais e dos leucócitos circulantes, que passarão a expressar moléculas de adesão,

permitindo a migração transendotelial dos leucócitos com extravasamento para os tecidos. Essas alterações são iniciadas pelas citocinas (interleucina-IL) produzidas pelos macrófagos ativos. A terceira alteração vascular é caracterizada pelo aumento na permeabilidade vascular com exsudação de líquidos para os tecidos, resultando em edema e dor. O extravasamento plasmático contribui para ativação de uma série de proteases inativas componentes de quatro cascatas enzimáticas proteolíticas: o sistema do complemento, o sistema da coagulação, o sistema fibrinolítico e o sistema das cininas. A ativação dessas cascatas no tecido desencadeia a formação de substâncias quimiotáticas que atraem células e estimulam a liberação de diversos mediadores inflamatórios, destacando-se a histamina, bradicinina, serotonina, produtos da cascata do ácido araquidônico e ATP (SILVA, 2010).

As prostaglandinas são obtidas através do metabolismo do ácido araquidônico, que se encontra esterificado nos fosfolípidios das membranas das células. Uma vez liberado pela ação das fosfolipases, o ácido araquidônico é metabolizado através de duas vias enzimáticas distintas: a via das ciclooxygenases, que desencadeia a biossíntese das prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos, e a via da lipoxigenases, responsável pela síntese dos leucotrienos, lipoxinas e outros compostos (SILVA, 2010).

O mecanismo de ação da nimesulida baseia-se na inibição da COX-2, decorrente da interação do grupamento sulfonamida da molécula do fármaco com um resíduo de arginina em uma cavidade hidrofílica da enzima. O fármaco é amplamente comercializado atualmente em formas farmacêuticas orais, como comprimidos, comprimidos dispersivos, gotas, granulados e suspensões, pois estas reduzem a incidência de efeitos indesejáveis associados à inibição da COX tipo 1 fisiológica, como as irritações gastrintestinais (SILVA, 2010).

Os efeitos adicionais incluem inibição da ativação dos neutrófilos, diminuição da produção de citocinas, redução da produção de enzimas degradantes e possivelmente a ativação de

receptores para os glicocorticoides (GOODMAN; GILMAN, 2010).

A nimesulida tem efeitos anti-inflamatório, analgésico e antipirético, e segundo relatos, associa-se à baixa incidência de efeitos adversos gastrintestinais. Dado seu perfil de seletividade, não é uma alternativa lógica para os pacientes que abandonaram os outros coxibes pelo risco de eventos cardiovasculares e cerebrovasculares (GOODMAN; GILMAN, 2010).

2.6 A Influência de Tensoativos e do Amidoglicolato de Sódio na Dissolução de Comprimidos e Cápsulas de Nimesulida

Para aumentar a solubilidade de fármacos sensíveis ao pH, pode-se alterar o pH do meio ou introduzir modificadores como, por exemplo, tensoativos ou solventes orgânicos (SILVA; VOLPATO, 2002).

O desintegrante amidoglicolato de sódio (AGS), também denominado superdesintegrante, foi introduzido em tempos mais recentes, em substituição do amido, para a ruptura do cilindro de pó em cápsulas duras. Os superdesintegrantes podem intumescer por adsorção de água, aumentando várias vezes o seu volume original, promovendo a desagregação do cilindro de pó da cápsula, favorecendo, assim, a liberação, bem como a dissolução dos fármacos (MUNIZ; OLIVEIRA; GARCIA, 2012).

O uso de tensoativos em meios de dissolução é uma das principais formas para aumentar a solubilidade de fármacos insolúveis ou ligeiramente solúveis na água, sendo apropriado devido à possibilidade de simular o ambiente *in vivo* do lúmen intestinal. Os tensoativos endógenos, leptina e ácidos e sais biliares, têm mostrado aumentar o grau de dissolução de fármacos de baixa hidrossolubilidade, pelo fato de os mesmos serem solubilizados no organismo antes de serem absorvidos (SILVA; VOLPATO, 2002).

A nimesulida é um anti-inflamatório não-esteróide com baixa solubilidade em água e de caráter fracamente ácido. O desenvolvimento dos ensaios de dissolução para fármacos de baixa hidrossolubilidade pode ser problemático e tensoativos são frequentemente requeridos para aumentar a solubilização dos mesmos (SILVA;

VOLPATO, 2002). Esta tem a capacidade de se cristalizar em diferentes formas, cada uma com diferentes propriedades físico-químicas. A existência de formas polimórficas de um mesmo fármaco influencia a solubilidade e, portanto, a velocidade de dissolução (MUNIZ; OLIVEIRA; GARCIA, 2012).

De acordo com testes realizados por Silva e Volpato (2002), constataram que a solubilidade da nimesulida em soluções aquosas de lauril sulfato de sódio (LSS) e polissorbato 80 (Poli 80), em diferentes concentrações percentuais, foi superior na presença do primeiro tensoativo. Porém, analisando-se a situação em termos de concentração molar, observa-se que, na verdade, o Poli 80 tem maior poder de solubilização do fármaco, quando comparado com o LSS para concentrações molares equivalentes.

Os tensoativos desempenham papel fundamental na solubilidade da nimesulida devido à sua baixa hidrossolubilidade, sendo imprescindível a presença dos mesmos nos meios para a dissolução. O principal mecanismo de atuação dos tensoativos na promoção da solubilidade da nimesulida é a solubilização micelar (SILVA; VOLPATO, 2002).

Os excipientes contidos na formulação exercem alguma influência na dissolução. Excipientes com características hidrofóbicas e/ou pouco hidrossolúveis, tais como: estearato de magnésio, aerosil e celulose microcristalina, podem dificultar a umectação e, conseqüentemente, a dissolução da formulação. Por outro lado a presença de tensoativos (lauril sulfato de sódio, polissorbato 80, ducosato de sódio) em uma formulação pode facilitar a dissolução de fármacos pouco solúveis em água. Os diluentes como amido, lactose, celulose microcristalina, sorbitol, manitol, dextrose, por sua vez, podem aumentar ou diminuir a taxa de dissolução do fármaco conforme suas próprias características físico-químicas (MUNIZ; OLIVEIRA; GARCIA, 2012).

Assim, para a obtenção de uma liberação adequada do fármaco, são necessárias que a composição e a escolha dos excipientes sejam devidamente fundamentadas em estudos de pré-formulação (MUNIZ; OLIVEIRA; GARCIA, 2012).

2.7 Indicações Clínicas

A nimesulida apresenta ações analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, estando indicados no tratamento de estados febris, processos inflamatórios relacionados com a liberação de prostaglandinas, notadamente osteoarticulares e musculoesqueléticas; e também como analgésico para cefaleias, mialgias, e no alívio da dor pós-operatória. Além da inibição seletiva da COX-2, a nimesulida neutraliza a formação de radicais livres de oxigênio produzidos durante o processo inflamatório. Efeitos adicionais incluem a diminuição na produção de citocinas, a redução na produção de enzimas de degradação e eventualmente a ativação de receptores glicocorticoides. Também foi relatada a inibição da liberação de histamina pelos mastócitos e basófilos e a produção do fator de ativação plaquetária (PAF) por neutrófilos (ARAÚJO, 2012).

2.8 Reações Adversas

2.8.1 Efeitos Cardiovasculares

A adição de um AINE ao esquema terapêutico de paciente em uso de diurético para controle de doença cardiovascular, associada à retenção de sódio e água, aumenta a probabilidade de desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Em estudo envolvendo cerca de 10.000 indivíduos, com 55 anos ou mais, o uso concomitante de diuréticos e AINES associou-se ao aumento de duas vezes na taxa de hospitalização por insuficiência cardíaca. Pacientes com história prévia de insuficiência cardíaca congestiva apresentaram maior risco (BATLOUNI, 2009).

É importante lembrar também que tanto os AINES tradicionais quanto os coxibes, ainda que em proporções diferentes, aumentam de forma dose-dependente a pressão arterial. Esse efeito é consequência de alterações no equilíbrio hidroeletrólítico e na reatividade vascular. De qualquer forma, o aumento de pressão arterial, independente do risco de trombose, pode contribuir para o aumento do risco de complicações cardiovasculares desses fármacos (MENDES, et al, 2012).

Os AINES interferem com os efeitos anti-hipertensivos das diversas classes desses agentes,

especialmente daqueles cujos mecanismos de ação envolvem também a síntese das prostaglandinas vasodilatadoras, como diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e betabloqueadores. Bloqueadores dos canais de cálcio e antagonistas dos receptores de angiotensina II sofreram menor interferência dos AINES em seus efeitos (BATLOUNI, 2009).

Entretanto, há ainda uma carência de ensaios clínicos controlados, randomizados, de larga escala para vários dos AINES tradicionais, dificultando a obtenção de conclusões contundentes a respeito do risco de complicações cardiovasculares com a utilização desses fármacos. O risco cardiovascular de inibidores seletivos da COX-2 ainda não está bem elucidado; portanto, nenhuma predição de risco cardiovascular pode ser baseada nesta seletividade nem tampouco afirmar que o uso de um inibidor tradicional é seguro no que tange a este efeito adverso (MENDES *et al*, 2012).

2.8.2 Efeitos Cerebrovasculares

Nos ensaios clínicos, o uso dos AINES inibidores seletivos da COX-2 associaram-se ao risco aumentado de eventos cardiovasculares e morte. A maioria das análises *post hoc* dos ensaios mostrou como desfecho clínico os eventos cardiovasculares e cerebrovasculares combinados, sem outra especificação do risco cardiovascular. A meta-análise de Kearney e cols não mostrou diferença na incidência de eventos cerebrovasculares com os AINES (BATLOUNI, 2009).

Recentemente, HAAG e COLS avaliaram 7.636 indivíduos com idade média de 70,2 anos, dos quais 61,3% eram mulheres, sem manifestação de isquemia cerebral prévia (1991-1993), para incidência de acidente vascular cerebral (AVC) até setembro de 2004. Em 70.063 pessoas/ano de seguimento (média = 9,2 anos), 807 indivíduos desenvolveram AVC (460 isquêmicos, 74 hemorrágicos e 273 não especificados). Os usuários habituais de AINES não-seletivos (OR 1,72; IC 95%; 1,22 a 2,44) e de inibidores seletivos da COX-2 (OR 2,75; IC 1,28 a 5,95) tiveram maior risco de AVC, porém não os que tomaram inibidores seletivos da COX-1 (HR 1,1; IC 0,41 a 2,97). O *oddsratio* (OR) para AVC isquêmico foi de

1,68 (1,05 a 2,69) para agentes não seletivos, e de 4,54 (2,06 a 9,98) para os seletivos da COX-2. Considerados separadamente, o uso corrente de naproxeno (não-seletivo) associou-se a OR 2,63 (IC 1,47 a 4,72) e de rofecoxibe (seletivo para COX-2) a maior risco de AVC (OR 3,38; IC 1,48 a 7,74). Os *oddsratio* para diclofenaco (1,60; 1,0 a 2,57), ibuprofeno (1,47; 0,73 a 3,00) e celecoxibe (3,79; 0,52 a 2,76) foram maiores que 1,00, porém não alcançaram significância estatística (BATLOUNI, 2009).

Concluíram os autores que, na população geral, o risco de AVC foi maior com o uso corrente de AINES seletivos, porém não limitado a estes, pois ocorre também com os AINES não-seletivos (BATLOUNI, 2009).

Informações recentes sugerem que as prostaglandinas derivadas da COX-2 aumentam o processo inflamatório neurodegenerativo, induzem a síntese de citocinas pró-inflamatórias nas células da astrogliia e potencializam a excitotoxicidade do glutamato acelerando a neurodegeneração. Os inibidores específicos da COX-2 podem oferecer importante alternativa na terapêutica profilática de redução da produção central de prostaglandinas nestes pacientes (BATLOUNI, 2009).

Informações obtidas de diversos estudos epidemiológicos humanos, de modelos animais e de experimentos *in vitro* de cultura de células, evidenciam a participação da COX-2 no desenvolvimento de processos neoplásicos, abrindo a perspectiva do uso dos inibidores específicos da COX-2 na prevenção e no tratamento de diversos tipos de câncer. Estudos epidemiológicos revelaram que o AAS é capaz de reduzir de 40% a 50% a incidência de câncer de cólon. Diversos outros AINES, incluindo os inibidores específicos da COX-2, têm mostrado excelentes resultados na prevenção de vários tipos de câncer, incluindo os de pâncreas, fígado, esôfago, intestino, estômago, pulmão, mama, próstata, dentre outros pacientes (CARVALHO; CARVALHO; SANTOS, 2004).

2.8.3 Efeitos Renais

As respostas à diminuição do fluxo sanguíneo renal e às alterações hemodinâmicas renais incluem a estimulação do sistema renina-

angiotensina-aldosterona, que resulta em vasoconstrição e retenção de sódio e água, e na estimulação do sistema nervoso simpático, que aumenta adicionalmente o tônus vascular. Nessas situações, as prostaglandinas promovem dilatação compensatória da vasculatura renal para assegurar um fluxo sanguíneo normal e prevenir a deterioração funcional aguda do rim. Além disso, essas prostaglandinas reduzem a liberação de noradrenalina, o que também favorece a vasodilatação. É devido, em grande parte, à atenuação desses mecanismos contra regulatórios mediados pelas prostaglandinas que os AINES comprometem a função renal, especialmente em pacientes de alto risco, que já apresentam redução da perfusão renal (BATLOUNI, 2009).

Retenção de sódio e água e edema são efeitos colaterais dos AINES, mas são habitualmente leves e subclínicos. A prevalência de edema sintomático é de 3% a 5%. Outra reação potencialmente adversa induzida pelos AINES é a hipercalcemia.

Os AINES atenuam a liberação de renina mediada pelas prostaglandinas, reduzem a formação de aldosterona e, em consequência, diminuem a excreção de potássio (Figura 2). Além disso, em presença de fluxo glomerular diminuído, a oposição aos efeitos natriuréticos e diuréticos das prostaglandinas pelos AINES pode aumentar a reabsorção de sódio e água no túbulo renal, com diminuição da troca Na^+/K^+ no néfron distal.

Os pacientes mais suscetíveis a desenvolver hipercalcemia são os que usam simultaneamente suplemento de potássio, diuréticos poupadores de potássio e/ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), além daqueles que têm disfunção renal basal, insuficiência cardíaca ou diabetes melitos (BATLOUNI, 2009).

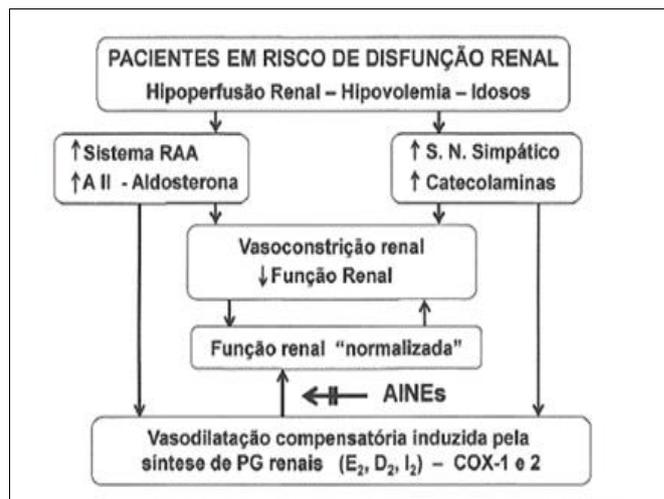


Figura 2. Representação esquemática dos efeitos dos AINES no bloqueio das ações Compensatórias induzidas pelas prostaglandinas em presença da disfunção renal. Fonte: BATLOUNI, 2009.

Os inibidores específicos da COX-2, de forma semelhante aos demais AINES, podem promover alterações da função renal, resultando principalmente em edema periférico, hipertensão, inibição da excreção renal de água e sódio e hipercalcemia. A hipercalcemia pode ser resultante da redução na liberação de renina mediada por prostaglandina, que por sua vez promove uma redução na formação de aldosterona e decréscimo na excreção de potássio no túbulo distal (CARVALHO; CARVALHO; SANTOS, 2004).

2.8.4 Hepatotoxidade

A eliminação da nimesulida é quase que exclusivamente através do metabolismo hepático, sendo metabolizada pelas enzimas do citocromo P450. Dessa forma, a insuficiência hepática modifica quase que completamente o perfil farmacocinético da nimesulida, aumentando significativamente as taxas de seu metabólito 4-hidroxi-nimesulida e sua meia-vida plasmática, reduzindo assim a sua eliminação (ARAÚJO, 2012).

A hepatotoxicidade, embora seja raramente relatada como efeito adverso aos AINES, pode se manifestar de forma severa, o que fez com que alguns fármacos dessa categoria fossem retirados do mercado, uma vez que é pouco previsível em modelos de estudo pré-clínicos e em experimentos clínicos padronizados, vários autores têm relatado

casos clínicos em que a hepatotoxicidade associada ao uso de nimesulida ocorreu em vários países, tornando discutível sua segurança nesse aspecto (ARAÚJO, 2012).

Vários dos mecanismos pelos quais se desenvolve a toxicidade hepática por medicamentos já foram esclarecidos, entre eles destacam-se: a biotransformação de xenobióticos mediada por enzimas do citocromo P450(CYP); a depleção de ATP; a ligação a constituintes citoplasmáticos e nucleares; interferências no RNA (ARAÚJO, 2012).

Um estudo detectou que a nimesulida induziu a morte por necrose de células humanas HUH-7 derivadas de hepatócitos na ausência de albumina. Dessa forma, a nimesulida transfere prótons para a matriz mitocondrial, diminui o potencial da membrana mitocondrial e aumenta a respiração mitocondrial. O aumento da respiração leva a uma depleção progressiva da enzima nicotinamida adenina nucleotídeo fosfato (NADP), à oxidação e à depleção de glutatona, ao aumento intracelular das espécies reativas de oxigênio, ao início da mudança da permeabilidade mitocondrial, à depleção de ATP, ao aumento do cálcio celular e à necrose nas células de hepatoma humano incubadas sem albumina (ARAÚJO, 2012).

Ocorreram 6 casos de pessoas, que desenvolveram lesões hepáticas agudas, após administração de nimesulida. Três destes casos foram admitidos no Hospital Universidade Gasthuisberg em Leuven e os outros foram hospitalizados em outros dois hospitais. Foram feitos exames clínicos e laboratoriais, bem como biópsias ao fígado. Analisando o historial de cada caso, detectaram-se antecedentes de hepatite, transfusões, abuso de álcool e uso concomitante de drogas, durante a terapia com nimesulida (TEXEIRA, 2009).

Para se analisar a possível relação entre a administração de nimesulida e as lesões hepáticas em cada paciente, teve-se de ter em conta os fatores de risco, como administração de outros fármacos e a administração da nimesulida. Dos seis pacientes, quatro deles, são do sexo feminino e dois do sexo masculino com idades situadas entre os 39 e 81 anos. Após os exames detectaram-se dois padrões de lesões hepáticas. Destes seis

pacientes, quatro mulheres desenvolveram necrose hepática, enquanto os dois homens apresentaram uma suave colestase intra-hepática. Um sintoma que se manifestou em 5 dos 6 casos foi a icterícia e verificou-se que um dos pacientes, com necrose hepática e outro com hepatite colestásica apresentavam características de hipersensibilidade com um aumento da eosinofilia no sangue e tecidos. Um paciente morreu com um tumor pancreático 5 meses após se ter diagnosticado lesões hepáticas tóxicas. Nos outros pacientes, o fígado retornou aos níveis normais dentro de um período tardio de 6 a 17 meses. Contudo, os autores discutem as principais hipóteses diagnosticadas, enfatizando os critérios definidores de hepatotoxicidade e a dificuldade inerente à comprovação deste diagnóstico (TEXEIRA, 2009).

2.8.5 Alterações Cardíacas Fetais

O fechamento ou constrição prematura do canal arterial é uma situação pouco conhecida na prática da obstetrícia, classificada como evento “raro”, havendo escassa literatura acerca do assunto que se restringe basicamente a relatos de casos e trabalhos com amostras pequenas. Estando seu diagnóstico dependente unicamente da realização de uma ecocardiografia fetal, é compreensível que não exista uma documentação mais extensa sobre o assunto, uma vez que apenas uma pequena porcentagem da população de gestantes em nosso país tem acesso a este exame (LOPES; FRANCISCO; ZUGAIB, 2010).

Alguns estudos revelam que a presença da COX-2 é essencial para o início do fechamento do ducto arterioso durante a gravidez, sugerindo que o uso materno dos inibidores da COX-2 muito próximo do período do parto determina elevação da incidência de ducto arterioso patente após o nascimento (CARVALHO; CARVALHO; SANTOS, 2004).

Muitos obstetras, amparados apenas pela informação presente na bula da maioria dos AINEs, sentem-se confortáveis para usar esta medicação no primeiro e no segundo trimestre, pois seguem à risca que “somente seja empregado na gestação quando houver indicação formal e na menor posologia eficaz. Como outros inibidores das prostaglandinas sintetase, esta orientação

aplica-se particularmente nos últimos meses de gestação pela possibilidade de ocorrer inércia uterina e/ou fechamento prematuro do canal arterial". Ao basear-se em conselho tão vago e desconhecendo dados da literatura que, embora escassos, existem, não se sabe ao certo quantos óbitos fetais já foram provocados pelo uso indevido desta medicação durante a gestação. Por isso, deve-se divulgar conhecimento e alertar médicos obstetras, socorristas, ortopedistas, urologistas e proctologistas em relação ao perigo da prescrição de anti-inflamatórios para gestantes (LOPES; FRANSCISCO; ZUGAIB, 2010).

2.9 Interações Medicamentosas

Recentemente, novos anti-inflamatórios que apresentam maior seletividade pela enzima COX-2 foram desenvolvidos com o objetivo de provocar menos efeitos colaterais, tais como danos na mucosa gastrintestinal. Apesar disso, estudos recentes demonstraram não existirem evidências que comprovem a segurança gastrintestinal dos anti-inflamatórios seletivos da COX-2 em relação aos não- seletivos, sugerindo que esses fármacos não são tão seguros como se imaginava (BERGAMASCHI *et al*, 2007).

Apesar de algumas semelhanças, a nimesulida difere dos convencionais anti-inflamatórios na sua estrutura e perfil farmacológico, bem como as suas potenciais interações. Doentes tratados com nimesulida e varfarina ou agentes anticoagulantes similares, ou até mesmo ácido acetilsalicílico têm maior tendência a desenvolver complicações hemorrágicas. Por isso, esta associação é desaconselhada e não deverá ser feita em doentes com alterações graves de coagulação (TEXEIRA, 2009).

Outro aspecto a ter em conta são as possíveis interações farmacodinâmicas/farmacocinética que possam ocorrer com diuréticos. Em indivíduos saudáveis, a nimesulida diminui transitoriamente o efeito da furosemida na excreção de sódio e, em menor grau, na excreção de potássio, reduzindo, portanto, a ação do diurético. O uso concomitante de furosemida e nimesulida requer precauções em doentes renais ou cardíacos (TEXEIRA, 2009).

Os beta-bloqueadores reduzem a pressão por diversos mecanismos, incluindo o aumento de prostaglandinas circulantes. Seu efeito pode também ser inibido pelos anti-inflamatórios não esteroides, devido à inibição dessas prostaglandinas circulantes (BERGAMASCHI *et al*, 2007).

O metotrexato é um fármaco antimetabólico indicado em baixas doses, no tratamento da artrite reumatoide e, em altas doses, na terapia anticancerígena (BERGAMASCHI *et al*, 2007). A nimesulida interage com o metotrexato e, portanto recomenda-se precaução em situações em que a nimesulida é usada num período inferior a 24 horas antes ou após o tratamento com o metotrexato, no sentido de evitar que os níveis séricos do metotrexato aumentem, o que levará a um incremento da sua toxicidade (TEXEIRA, 2009).

Segundo Texeira (2009), não existem interações significativas entre a nimesulida e a glibenclamida, antiácidos ou com a digoxina.

2.10 O Papel do Farmacêutico na Dispensação de Nimesulida

A atuação do farmacêutico enquanto cidadão e enquanto profissional da saúde pode, didaticamente, dividir-se em:

1) Ações para diagnóstico da racionalidade na utilização de medicamentos, que sem esse conhecimento, fica difícil planejar ações mais globais no que diz respeito aos medicamentos;

2) Ações para "tratar" os problemas encontrados, como orientar o paciente quanto ao tratamento: a que horas e como deve tomar o medicamento, horário da tomada do medicamento em relação ao horário das refeições, tratamentos não medicamentosos, cuidados gerais; advertências quanto à dose máxima diária, a possíveis interações com outros medicamentos, com álcool, com alimentos, quanto ao risco de suspender o medicamento; orientações sobre o efeito dos medicamentos: objetivo do uso, início do efeito, o porquê da duração do tratamento; orientações sobre efeitos adversos: quais esperar, quanto tempo duram, como controlá-los, o que fazer se ocorrerem; deve acompanhar os resultados do tratamento: as intervenções terapêuticas estão sendo efetivas? Ocorreram

reações adversas? Ocorreram erros de medicação? Como está sendo a adesão ao tratamento? (BERGSTEN-MENDES, 2008).

3. CONCLUSÃO

O mecanismo de ação da nimesulida baseia-se na inibição da COX-2, decorrente da interação do grupamento sulfonamida da molécula do fármaco com um resíduo de arginina em uma cavidade hidrofílica da enzima.

Constatou-se que o seu uso abusivo pode causar danos à saúde do paciente, pois foram relatados problemas hepáticos e renais, devido ao uso concomitante do mesmo. Entretanto, a nimesulida sendo utilizada de modo correto pode ser menos prejudicial ao estômago que os demais anti-inflamatórios, devido a sua seletividade diante da enzima ciclooxigenase 2.

A nimesulida é bastante agravante em problemas hepáticos, diante de estudos realizados nos quais mostram que o seu uso pode causar colestase intra-hepática e até mesmo necrose hepática, mas uma série de estudos está em andamento e ainda não há uma certeza absoluta sobre seu grau de hepatotoxicidade.

4. REFERÊNCIAS

- ARAÚJO, Marcio A. Rodrigues. Hepatotoxicidade associada à nimesulida: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Farmácia**. São Luís, v. 93. n. 3. p. 283-289, jul/2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em 10 ago. 2014.
- BATLOUNI, Michel. Antiinflamatório não esteroides: efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**. São Paulo, v. 94. n. 4. p. 556-563, fev/2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em 11 ago. 2014.
- BERGAMASCHI, Cristiane de Cássia; et al. Interações medicamentosas: analgésicos, anti-inflamatório e antibióticos (parte II). **Revista cirurgia traumatologia Buco-maxilo-facial**. Camaragibe, v.7, n.2, p. 9-18, abr./jun./2007. Disponível em: <<http://www.revistacirurgiabmf.com>>. Acesso em 14/10/2014.
- BERGSTEN-MENDES, Gun. Uso racional de medicamentos: o papel fundamental do farmacêutico. **Ciência e saúde coletiva**. V. 13 , p. 569-571, 2008. Disponível em:<<http://www.scielo.br>>. Acesso em 14/10/2014.
- BERNAREGGI, A. Clinical Pharmacokinetics of nimesulida. **Pub Med**. 1998 Oct; 35(4):247-74. Review. PMID 9812177
- CARVALHO, Wilson Andrade; CARVALHO, Rosemary D. Sales; SANTOS, Fabrício Rios. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2:Avanços Terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Salvador, v. 54. n. 3. p. 448-464, mai-jun/2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 09 ago. 2014.
- Farmacopeia Brasileira*, volume 2 / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 5 Ed. 2004. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1%2020110216.pdf
- GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred. Analgésicos-antipiréticos; farmacoterapia da gota. In:_____. **As bases da farmacologia da terapêutica**. 11. ed. PortoAlegre:Amgh, 2010. Cap.26, p.603-632.
- LOPES, Lilian Maria; FRANSCISCO, Rossana P. Viera; ZUGAIB, Marcelo. Antiinflamatórios e alterações cardíacas fetais. **Revista Brasileira de Ginecologia Obstétrica**. São Paulo, v. 32, n. 1, p.1-3, jan/2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 10 ago. 2014.
- MENDES, Reila Tainá; et al. Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: riscos e benefícios. **Revista Brasileira de Reumatologia**. Ponta Grossa, v. 52. n. 5. p. 767-782, jun/2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 11 ago. 2014.
- MOREIRA, Tailane S.; et al. Extração e purificação de fármacos antiinflamatórios não esteroidais ciclooxigenase-2-seletivos. **Revista química nova**. Rio de Janeiro, v. 32. n. 5. p. 1324-1328, abr/2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 10ago. 2014.
- MUNIZ, Gabriela S. Oliveira; OLIVEIRA, Antônio Z. deJunior; GARCIA, Maria T. Junqueira.

Cápsulas gelatinosas duras de nimesulida: a influência do amido glicolato de sódio, e sua concentração, na dissolução do fármaco. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. Uberaba, v.33. n. 3. p. 361-371. Mar/2012. Disponível em: < <http://www.scielo.br> >. Acesso em: 09 ago. 2014.

RUELA, André L. Morais; ARAÚJO, Magali B.; PEREIRA, Gislaine Ribeiro. Desenvolvimento e validação de um método analítico rápido por cromatografia líquida de alta eficiência para determinação de nimesulida em estudos de liberação in vitro. **Revista Química Nova**. Alfenas, v. 32. n. 1. p. 165-168, jan/2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em 09 ago. 2014.

SILVA, Penildon. Anti-inflamatórios não esteroides, analgésicos, antipiréticos e drogas utilizadas no tratamento da gota. In: CARVALHO, Wilson Andrade. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. Cap. 45, p.439-466.

SILVA, Regina Lengruher da; VOLPATO, Nadia Maria. Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. Rio de Janeiro, v. 38. n. 2. p. 163-171, abr/jun/2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 09 ago. 2014.

TEXEIRA, Raquel da Silva. **Nimesulida: uso do medicamento pelos utentes da Farmácia Comunitária**. 66f. (Monografia de bacharelado em ciências farmacêuticas). Porto, Universidade de Fernando Pessoa, 2009.