



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Análise de medicamentos perigosos vendidos em Portugal:

A controvérsia da nimesulida

Jónatas Miguel Borralho Mangas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutora María Eugenia Gallardo Alba

Covilhã, Outubro de 2011

Dedicatória

Gostaria de dedicar esta dissertação aos meus pais que sempre me apoiaram e muitas vezes se sacrificaram para me proporcionar um futuro melhor. Sem eles não teria chegado até a este ponto.

À minha irmã, pela enorme paciência que teve comigo e que esteve sempre disponível quando precisei.

Á Mariana, Fábria, Catarina, Belinda Norberto, Frederico Jaime, Andreia, Rita, Joana Gonçalves, Patrícia, Joana Mira, Joana RO, verdadeiros amigos que jamais esquecerei e com quem vivi momentos que recordarei com muita saudade.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, que desde o início se mostrou disponível para ajudar no que fosse preciso e pela enorme capacidade que teve para me animar ao longo desta etapa, principalmente nos momentos de maior desespero.

Aos meus colegas de profissão, em especial à Marisa, que contribuíram para a minha integração na vida profissional e que me ajudaram a ultrapassar diversos obstáculos durante o estágio.

A todos os professores e funcionários da Universidade da Beira Interior que estiveram envolvidos na minha formação.

A todos os colegas de curso, pelos momentos que passamos juntos e pela contribuição directa ou indirecta que tiveram neste trabalho.

Resumo

A nimesulida é um AINE que inibe preferencialmente a COX-2. Este fármaco está indicado como segunda linha no tratamento da dor aguda e dismenorreia primária. Desde o início da sua comercialização, a nimesulida tem estado envolvida numa grande controvérsia, nomeadamente o aparecimento de casos de hepatite graves em consumidores deste fármaco, levando mesmo à morte em algumas situações; estes casos tiveram como consequência uma revisão dos efeitos adversos deste princípio activo por parte da EMEA. Este anti-inflamatório já foi retirado do mercado em alguns países Europeus, como por exemplo a Finlândia e a Espanha, enquanto noutros, incluindo Portugal, é ainda comercializado.

O objectivo do trabalho é Conhecer o perfil de consumo da nimesulida na população portuguesa residente na região centro de Portugal.

Para tal foi efectuada a distribuição de um questionário a utentes das farmácias comunitárias nacionais que consumam nimesulida. Foram analisados vários parâmetros, como a posologia, frequência e motivo da toma, por quem lhe tinha sido indicada, efeitos adversos e possíveis interacções com outros fármacos ou substâncias. Para análise destes dados foi utilizado o software Excell 2007.

Deste estudo destacam-se os principais resultados, nomeadamente que a maioria dos utentes consumiu nimesulida para o alívio da dor de cabeça e 35% dos consumidores iniciou o tratamento com este anti-inflamatório por iniciativa própria e sem receita médica. Verificou-se que 18% dos inquiridos não respeitaram a posologia da nimesulida recomendada pelo INFARMED e pela EMEA e 9% tomaram este anti-inflamatório por mais de 15 dias, o que se traduz num aumento da probabilidade de toxicidade hepática em ambas as situações. Além disso, 10% afirmaram tomar este fármaco concomitantemente com paracetamol, interacção esta que pode incrementar maior risco de danos hepáticos. Registaram-se ainda dois casos de problemas hepáticos.

Perante estes resultados pode constatar-se que uma percentagem significativa da população portuguesa consumidora de nimesulida não está ciente do perigo inerente ao uso irracional deste fármaco nem das restrições que advêm do seu consumo fármaco.

Palavras-chave

Nimesulida, anti-inflamatório, dor aguda, dismenorreia primária, interacções, reacções adversas, toxicidade hepática.

Abstract

Nimesulide is a NSAID and a preferential COX-2 inhibitor. This compound is used as secondary line of treatment for acute pain and dysmenorrhoea. Since it was first commercialized, this drug has been involved in great controversy, namely the occurrence of hepatitis which, in some cases, resulted in death; such events lead to the revision of the adverse effects of its active principle by the EMEA. This anti-inflammatory drug has already been withdrawn from the market in some European countries, such as Finland and Spain. However it is still sold in others, as is the case with Portugal.

The main goal fo this work is to know the intake profile of nimesulide in the Portuguese population resident in the centre region of the country.

A questionnaire was distributed to nimesulide users in community pharmacies in Portugal. Several parameters were analysed, such as posology, frequency, motive for taking this drug, who indicated it, possible adverse effects and interactions. The data gathered was analysed using the statistical software Excell 2007.

This study revealed that the majority of the patients took nimesulide for headaches and 35% of the consumers initiated their treatment by self-initiative without prescription. It was also verified that 18% of the inquired population do not respect the recommended posology by the INFARMED and EMEA and 9% took this medication for a period over 15 days, which translates itself in an increase of probable toxicity in both situations. Moreover 10% affirmed tacking nimesulide with paracetamol, such interaction also leads to a probable increase in liver damage. During the course of this study were registered 2 cases of liver problems.

According these results we can conclude that the portuguese population which consume nimesulide is neither aware of the risks inherent with its irrational use nor of the restrictions that its usage requires.

Keywords

Nimesulide, anti-inflammatory drug, acute pain, dysmenorrhoea, interactions, adverse effects, hepatic toxicity.

Índice

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Índice	xi
Lista de Figuras.....	xiv
Lista de Acrónimos.....	xvii
1. Introdução	1
1.1 História.....	1
1.2. Propriedades químicas e físicas	2
1.3. Farmacocinética.....	3
1.3.1 Absorção.....	3
1.3.2 Distribuição	4
1.3.3 Metabolismo	4
1.3.4 Eliminação	6
1.4. Farmacologia.....	6
1.4.1 Síntese de prostaglandinas	6
1.3.1 Ciclooxigenases	6
1.3.1 Mecanismo de acção da nimesulida	8
1.5 Indicações Terapêuticas	8
1.6 Posologia e modo de administração	10
1.7 Interações medicamentosas	10
1.8 Contra-indicações	11
1.9 Reacções adversas	12
1.10 Sobredosagem	13
1.11 Toxicidade	13
1.11.1 Toxicidade gastrointestinal.....	13
1.11.2 Toxicidade hepática	13
1.11.3 Toxicidade renal.....	14

1.11.4 Toxicidade dermatológica e reacções alérgicas	14
1.12 Novas aplicações	14
1.12.1 Cancro	14
1.12.2 Doença de Alzheimer	15
1.13 Avaliação do risco	16
2. Objectivos	19
2.1. Objectivo	19
3. Métodos	20
3.1 Selecção da amostra	20
3.2. Material e métodos	20
4. Resultados e Discussão	21
4.1. Caracterização da amostra	21
4.2. Uso da nimesulida pelos utentes da farmácia.....	22
5. Conclusão	36
Referências Bibliográficas	38
Anexos	43

Lista de Figuras

Figura 1 - Esquema da síntese da nimesulida	1
Figura 2 - Estrutura química da nimesulida	2
Figura 3 - Metabolismo simplificado da nimesulida em humanos.....	5
Figura 4 - Esquema dos locais de actuação dos AINE's na formação de prostaglandinas e leucotrienos.....	7
Figura 5 - Distribuição dos inquiridos segundo género	21
Figura 6 - Distribuição dos inquiridos segundo faixa etária	22
Figura 7 - Distribuição dos inquiridos relativamente ao destinatário da nimesulida	23
Figura 8 - Distribuição dos inquiridos relativamente ao motivo da toma de nimesulida.....	24
Figura 9 - Distribuição dos inquiridos relativamente ao número de comprimidos/ saquetas que tomou diariamente.....	25
Figura 10 - Distribuição dos inquiridos relativamente à duração do tratamento com nimesulida	26
Figura 11 - Distribuição dos inquiridos relativamente à forma com foi indicada a nimesulida.....	27
Figura 12 - Distribuição dos inquiridos relativamente a ingestão de medicamentos/substâncias ao mesmo tempo que a nimesulida ou num período inferior a 6 horas	29
Figura 13 - Medicação ingerida ao mesmo tempo que a nimesulida ou num período inferior a 6 horas .	30
Figura 14 - Doenças crónicas apresentadas pelos inquiridos que ingeriram nimesulida aquando a medicação para a patologia crónica.....	30
Figura 15 - Distribuição dos inquiridos relativamente às reacções adversas experimentadas	32
Figura 16 - Reacções adversas experimentadas por cada inquirido.....	32

Figura 17 - Distribuição dos inquiridos relativamente a realização de análises clínicas.....	33
Figura 18 - Distribuição dos inquiridos relativamente a renovação da prescrição médica.....	34
Figura 19 - Distribuição dos inquiridos relativamente ao conhecimento da situação da nimesulida a nível internacional e nacional	35

Lista de Acrónimos

LSS	Lauril sulfato de sódio
Poli 80	Polissorbato 80
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutico
C _{máx}	Concentração plasmática máxima
T _{máx}	Tempo para a concentração plasmática máxima
AUC	Área sob a curva
NAT	N-acetil-transferases
UGT	Uridina difosfato glucuronosiltransferases
ST	sulfotransferases
COX	Ciclooxigenases
AINE	Anti-inflamatório não esteróide
TNF α	Factor de necrose tumoral
PAF	Factor de activação plaquetar
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
AAII	Antagonista da Angiotensina II
ATP	Adenosina Trifosfato
EMA	Agência Europeia do Medicamento
CMHP	Comité de Medicamentos de Uso Humano
RCM	Resumo das Características do Medicamento
FI	Folheto informativo
TAIM	Titular de Autorização de Introdução no Mercado

1. Introdução Teórica

1.1 História

A nimesulida antes de adquirir a importância no mercado farmacêutico que tem actualmente, no que diz respeito ao tratamento da dor e do processo inflamatório, teve um desenvolvimento bastante modesto e pouco promissor. Foi originalmente desenvolvida em 1960 por George Moore, por Karl Swingle e por Bob Scherrer e seus colaboradores nos Laboratórios Riker (Califórnia, EUA), como parte de um programa de desenvolvimento de novos fármacos anti-inflamatórios e de pesticidas. O *design* deste composto teve como base a premissa de que os radicais livres apresentavam um papel importante no processo inflamatório crónico e a sua remoção poderia originar novas actividades anti-inflamatórias no controlo das inflamações crónicas [1]. Após vários estudos sobre a modificação da estrutura das sulfonamidas e posterior actividade farmacológica apresentada pelos produtos originados, foi desenvolvido o composto químico 4-nitro-2-fenoxi-trifluorometano-sulfonamida (Figura 1). Este serviu de base para o nome do fármaco, nimesulida [1-2].

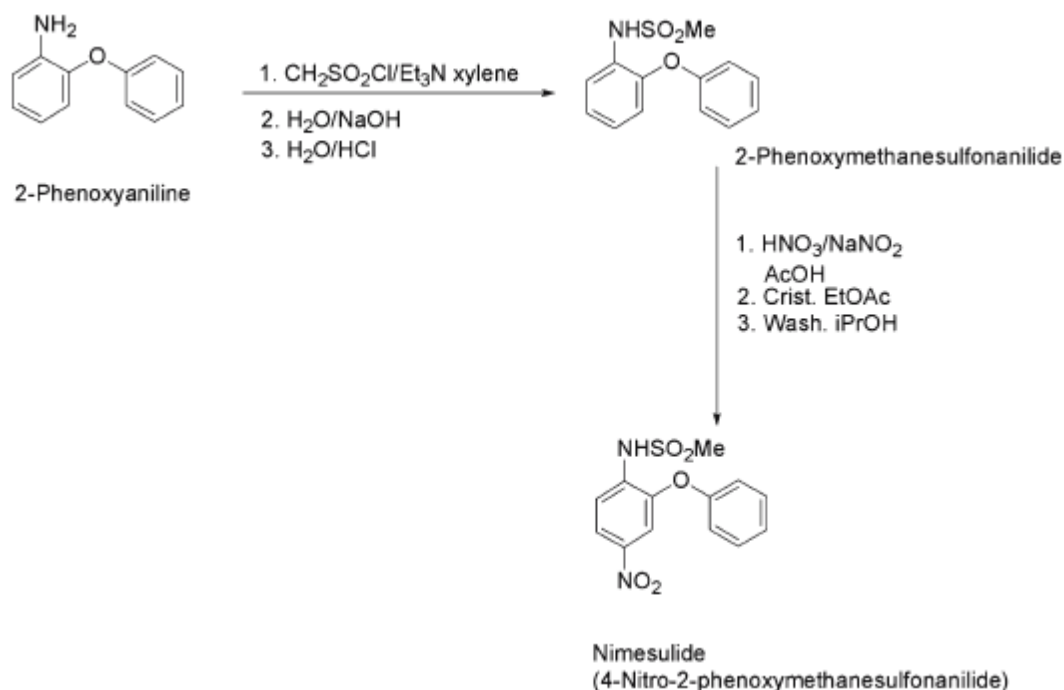


Figura 1- esquema da síntese da nimesulida [3]

Após a sua descoberta em 1980, a Helsinn Healthcare SA, sediada em Lugano (Suíça), adquiriu os direitos de comercialização da nimesulida e procedeu a um extenso reportório de estudos relativamente à forma de actuação deste fármaco. A produção de nimesulida por parte desta empresa iniciou-se em 1985. Ainda no decorrer desse ano, este anti-inflamatório foi introduzido pela primeira vez no mercado em Itália concretamente [4].

Actualmente, este anti-inflamatório é comercializado em mais de 50 países pertencentes a Europa, América Central e do Sul e Ásia. Por diversas razões a nimesulida nunca foi comercializada nos EUA, no Reino Unido e Austrália [5].

A nimesulida está aprovada em Portugal desde 1985, estando classificada quanto ao modo de dispensa como medicamento sujeito a receita médica obrigatória [6]. Encontram-se disponíveis para venda medicamentos de marca, como Aulin, Nimed ou Donulide, e genéricos.

1.2 Propriedades químicas e físicas

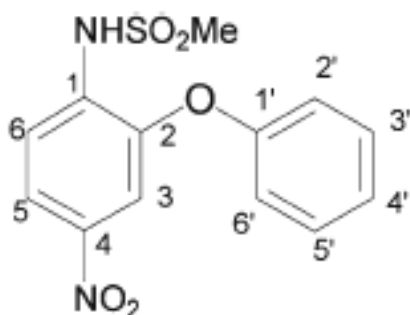


Figura 2 - estrutura química da nimesulida [5]

A nimesulida é um pó cristalino amarelado cujo ponto de fusão se situa entre os 147-149° C. Este anti-inflamatório apresenta um peso molecular de 308,31 g/mol e a sua fórmula química é $C_{13}H_{12}N_2O_5S$ (Figura 2) [7,8]. É um ácido fraco com um pKa entre os 6,4 e os 6,8 e a sua lipofilicidade determinada pelo coeficiente de partição é de 1,788. Apresenta uma fraca hidrossolubilidade, cerca de 10 µg/mL, sendo solúvel em acetona, clorofórmio e acetato de etilo e ligeiramente solúvel em etanol [8]. As propriedades de nimesulida dificultam a formulação de formas farmacêuticas orais e injectáveis e consequentemente a sua biodisponibilidade, o que tem sido objecto de vários estudos. O uso de tensoactivos em meios de dissolução é umas das principais formas de aumentar a solubilidade de fármacos insolúveis

ou pouco solúveis em água, como é o caso da nimesulida. Num destes estudos pode-se destacar o uso dos tensoactivos lauril sulfato de sódio (LSS) e polissorbato 80 (Poli 80) na promoção da solubilidade aquosa deste fármaco. A nimesulida apresentou baixa solubilidade nos meios sem tensoativos, menos de 60 µg/mL, na faixa de pH de 1,0 a 7,4 e solubilidades maiores, mais de 300 µg/mL, em tampão fosfato a pH 7,4 com Poli 80. A solubilidade da nimesulida em soluções aquosas de LSS e Poli 80, em diferentes concentrações, foi superior na presença do primeiro tensoactivo. Porém, verificou-se que em termos de concentração molar o Poli 80 tem maior poder de solubilização do fármaco, quando comparado com o LSS para concentrações molares equivalentes. A concentração de saturação do fármaco aumentou proporcionalmente com a concentração dos tensoativos, os quais actuaram pelo mecanismo de solubilização micelar. Estes resultados mostraram que a escolha do meio de dissolução para nimesulida deve ser criteriosa, de modo a evitar condições de baixo poder discriminante das formulações [9]. Segundo o Sistema de Classificação Biofarmacêutico (BCS) a nimesulida pertence a Classe 2, ou seja, baixa solubilidade e elevada permeabilidade [10]

1.3 Farmacocinética

1.3.1 Absorção

Administração oral

A nimesulida é rapidamente absorvida no tracto gastrointestinal sendo a taxa e a extensão da absorção similar quer a formulação deste fármaco seja em comprimido, granulado ou em suspensão. Ficou demonstrado que na administração oral de 100 mg de nimesulida em indivíduos saudáveis era obtida uma concentração plasmática máxima (C_{máx}) de 2,86 a 6,50 mg/L num intervalo de tempo de 1,22-2,75 horas [5]. A área sob a curva (AUC) é de 20-35 mg h/L [11]. A acção farmacológica aparece 30 a 60 minutos após a administração do fármaco. Num outro estudo em que ocorreu a administração de 200 mg de nimesulida sob a forma de comprimido constatou-se que 50-70% da dose administrada foi absorvida pelo tracto gastrointestinal e entrou na circulação sistémica antes de ser excretada na urina. A absorção de nimesulida ocorre 40% no estômago e na porção proximal intestino delgado e cerca de 50% da dose é absorvida na porção distal do intestino delgado. A absorção no cólon é mínima [5].

A presença de alimentos apresenta pouca influência na taxa e extensão da absorção de nimesulida. Num ensaio efectuado com a administração de 100 mg deste anti-inflamatório verificou-se que o C_{max} foi 20% inferior nos indivíduos que ingeriram alimentos antes da

administração do que nos indivíduos em jejum. Contudo nem o tempo para a concentração plasmática máxima ($T_{máx}$) nem a AUC foram significativamente afectados [5].

Administração rectal

A nimesulida é bem absorvida a nível rectal. A biodisponibilidade rectal está estimada entre 54-64% da biodisponibilidade oral. A administração rectal resulta num aumento dos valores de $T_{máx}$ e numa redução do $C_{máx}$ comparando com a administração oral. Esta via providencia um perfil de concentração plasmática versus tempo mais prolongado e um tempo de semi-vida do fármaco superior à via oral. Através da interpretação de resultados de vários estudos foi possível constatar que a etapa limitante na farmacocinética da administração rectal da nimesulida é a absorção [12].

Administração tópica

Em diversos ensaios efectuados foram registados níveis plasmáticos de nimesulida após a aplicação tópica deste fármaco sob a forma de gel. Destes ensaios foi ainda possível concluir que quantidade de fármaco absorvido dependia do local de aplicação do gel [13].

1.3.2 Distribuição

A distribuição da nimesulida no organismo é um processo rápido. Após a ingestão de 100 mg de nimesulida verificou-se que esta apresentava um volume aparente de distribuição de 0,18-0,39 L/kg, o que indica que esta é principalmente distribuída pelos fluidos extracelulares [14]. A nimesulida liga-se até 97,5% às proteínas plasmáticas, pelo que apenas 1% da concentração plasmática da forma não ligada é distribuída pelos tecidos extravasculares [11]. Em relação a outros componentes do sangue, a nimesulida demonstrou uma fraca ligação para com a α 1-glicoproteína ácida e lipoproteínas, não estabelecendo qualquer ligação com a gama globulina [15].

1.3.3 Metabolismo

A nimesulida é extensamente metabolizada, originando um total de 16 metabolitos. A biotransformação deste anti-inflamatório é feita principalmente através da clivagem da ligação éter da molécula, da redução do grupo nitrato (NO_2) a um grupo amina (NH_2) e da hidroxilação do anel fenóxi. Outros metabolitos surgem por hidroxilação e redução

simultâneas, por acetilação do grupo amino ou por conjugação dos metabolitos hidroxilados com ácido glucurónico ou com sulfato [16, 17]. Dos metabolitos originados durante a biotransformação da nimesulida apenas 5 (M1-M5) são detectados na urina humana, sendo que o metabolito M1 pode ainda ser detectado no plasma e o metabolito M5 nas fezes, ambos na forma conjugada. O metabolito M5 também aparece nas fezes na sua forma não conjugada. Na figura 3 são apresentados de forma resumida os principais metabolitos da nimesulida [18].

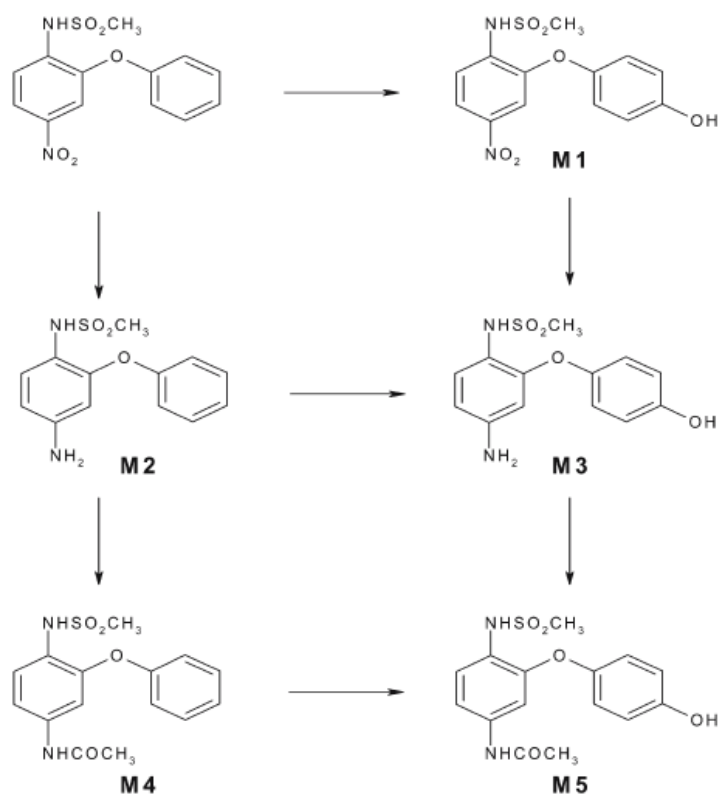


Figura 3 - Metabolismo simplificado da nimesulida em humanos [19]

O principal metabolito e também o único que pode ser monitorizado no plasma é o derivado 4-hidroxi da nimesulida (M1). O tempo que decorre até ao aparecimento deste metabolito na circulação é curto, cerca de 0,8 horas e o seu tempo de semi-vida é de 3,2 a 6 horas. O metabolito M1 apresenta propriedades anti-inflamatórias e analgésicas mas com potência inferior ao composto original. Este metabolito resulta da hidroxilação da nimesulida por parte do CYP1A2, isoenzima do citocromo P450 [20]. Pensa-se que o CYP2C9 e o CYP2C19 possam estar envolvidos nesta reacção de hidroxilação. É de ainda salientar o papel de outras enzimas no processo de biotransformação, nomeadamente a nitroreductases. Estas flavoproteínas são responsáveis pela redução dos grupos nitro a grupo amina, ocorrendo a formação de espécies reactivas, como o anião superóxido, responsáveis pelo stress oxidativo

nas células. Outras enzimas envolvidas nas reacções de metabolismo da fase II da nimesulida são as N-acetil-transferases (NAT), as uridina difosfato glucuronosiltransferases (UGT) e as sulfotransferases (ST) [21].

1.3.4 Eliminação

O tempo de semi-vida de eliminação da nimesulida varia entre 1,80-4,73h, sendo esta diferença de valores atribuída aos diferentes métodos de análise usados [22]. A clearance plasmática deste anti-inflamatório, depois de administração oral de 100 mg, apresenta-se entre 31,02-106,16 mL/h/kg. A nimesulida é principalmente eliminada via transformação metabólica. Este fármaco é maioritariamente excretado pela via urinária, cerca de 50,5-62,5% da dose administrada, ocorrendo também excreção fecal, cerca de 17,9-36,2% da dose [5]. Apenas 1 a 3 % da dose é excretada como composto não modificado. A hidroxinimesulida, principal metabolito, é apenas encontrada sob a forma de glucoronato [11].

1.4 Farmacologia

1.4.1 Síntese de prostaglandinas

A principal fonte dos mediadores do processo inflamatório, como as prostaglandinas, é o ácido araquidónico. Este ácido gordo, formado a partir dos fosfolípidos da membrana através da acção da fosfolipase A2. As ciclooxigenases (COX) vão actuar sobre o ácido araquidónico formando a prostaglandina G2. Esta prostaglandina sofre uma redução a prostaglandina H2 que por sua vez inicia uma cascata de eventos que se traduzem na formação de outras prostaglandinas e tromboxanos, que constituem os prostanóides. É de salientar que o ácido araquidónico também actua como substrato para as lipooxigenases, convertendo-o em ácido gordos hidroxil e leucotrienos [23].

1.4.2 Ciclooxigenases

Em 1990, descobriu-se que existiam pelo menos duas formas da enzima ciclooxigenase: uma enzima constitutiva, a COX-1, e uma enzima indutiva, a COX-2 [23]. A COX-1 está

sobretudo envolvida em processos fisiológicos. Os prostanoídes sintetizados por esta enzima são responsáveis pela manutenção da integridade da mucosa gástrica, da função renal e da homeostasia da coagulação e pressão arterial. A COX-2 está ligada à formação de prostaglandinas mediadoras do processo inflamatório, dor e febre, que actuam através da sensibilização de determinados receptores, como da bradicinina, histamina e serotonina. A COX-2 também influencia alguns processos fisiológicos que requerem prostaglandinas por momentos transitórios, como na cicatrização de uma úlcera gástrica, no metabolismo ósseo, na secreção de insulina, na ovulação e na regulação do sistema imunitário. Os AINE's apresentam uma acção muito importante na regulação da formação de prostaglandinas e leucotrienos (Figura 4) [24-25].

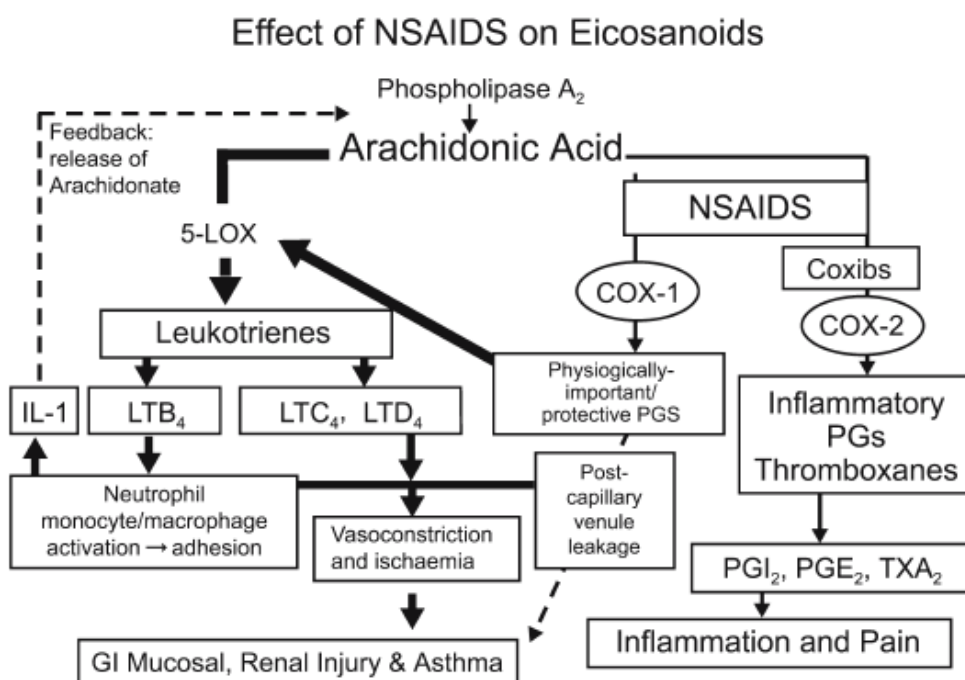


Figura 4 - esquema dos locais de actuação dos AINE's na formação de prostaglandinas e leucotrienos [26]

1.4.3 Mecanismo de acção da nimesulida

A nimesulida é um inibidor preferencial da COX-2, uma vez que a afinidade para esta enzima é cerca de 5 a 16 vezes superior relativamente à COX-1, enquanto a afinidade dos inibidores selectivos é 400 a 800 vezes superior [27]. Este anti-inflamatório apresenta um conjunto de acções que podem ser vantajosas no controlo da dor, da febre e do processo inflamatório, nomeadamente, a inibição:

- do metabolismo do ácido araquidónico, especialmente a formação de prostaglandinas pela COX-2 e leucotrienos;
- da produção e da actividade das citocinas pró-inflamatórias, particularmente o factor de necrose tumoral α (TNF α) e as interleucinas IL 1,6 e 8 ;
- da activação do sistema complemento;
- do recrutamento e activação de leucócitos nos locais da inflamação;
- da produção de radicais hidroxil, superóxido, óxido nítrico e reacções de peroxidação lipídica;
- da sinalização intracelular e expressão de moléculas de adesão superficiais;
- da libertação de histamine e de outros mediadores, como o factor de activação plaquetar (PAF), por parte das células basófilas e mastócitos;
- da produção de metaloproteinases e da apoptose dos condrócitos nas articulações inflamadas;
- da formação do inibidor do activador de plasminogénio;
- da activação do receptor de glucocorticoides [28-29].

1.5 Indicações terapêuticas

Dor aguda

A nimesulida está indicada como segunda linha no tratamento da dor aguda [30]. A dor aguda está definida como a dor de início recente e de duração provavelmente limitada,

havendo normalmente uma definição temporal e/ou causal [31]. Como já foi referido, as prostaglandinas apresentam um papel no mecanismo da dor uma vez que sensibilizam receptores locais da dor [24-25]. A acção da nimesulida no controlo da dor é feita através da inibição da COX-2. Existe um conjunto de estudos que demonstram que a nimesulida apresenta eficácia no controlo da dor, onde se pode incluir a dor peri-operatória. Num estudo efectuado em 51 adultos que realizaram uma cirurgia maxilofacial foi comparado o efeito analgésico de 100 mg de nimesulida com 250 mg de naproxeno, ambos administrados duas vezes por dia. Dos resultados observados pode-se destacar que o inchaço desapareceu ao final do sexto dia em 85% dos indivíduos que tomaram nimesulida e apenas em 56% dos que receberam naproxeno. Não foi observada contracção muscular em 96% dos indivíduos que tomaram nimesulida enquanto no caso do naproxeno a percentagem foi de 56%. A hiperemia ficou resolvida em 92% dos indivíduos que receberam nimesulida e em 64% dos indivíduos que receberam naproxeno. Em termos de dor, ambos os fármacos foram eficazes tendo-se registado melhores respostas ao tratamento com nimesulida. Neste estudo não foram registados reacções adversas. Em suma, das diversas investigações relacionadas com a dor peri-operatória, foi demonstrado que em comparação com outros AINE's, a nimesulida apresenta um rápido alívio da dor [32-33].

Dismenorreia primária

A dismenorreia primária afecta essencialmente adolescentes começando a manifestar-se num período de 3 anos após a primeira menstruação [34]. Os principais sintomas definem-se como espasmos intensos e intermitentes de dor geralmente na zona inferior do abdómen, que pode irradiar para as costas ou para a região posterior das pernas. A nível sistémico, os principais sintomas são náuseas, diarreia, fadiga física ou dor de cabeça. A dor aparece nas primeiras horas após o início da menstruação e intensifica-se à medida que o fluxo menstrual é maior [35]. A nimesulida está indicada como fármaco de segunda linha no tratamento da dismenorreia primária devido às suas propriedades como inibidor da produção de prostaglandinas nos tecidos reprodutores [30, 36]. As prostaglandinas formadas pela COX-2 são responsáveis pelas contracções uterinas dolorosas e pelos sintomas sistémicos, como náusea e diarreia [36]. Num estudo multicêntrico e duplo cego envolvendo 308 mulheres verificou-se que a nimesulida em comparação com o diclofenac, ambos na mesma dosagem, apresentou uma acção analgésica mais rápida no alívio da dor na região pélvica. Quanto aos efeitos adversos, foram sobretudo gastrointestinais e observados essencialmente nas mulheres que tomaram diclofenac [37].

1.6 Posologia e modo de administração

A nimesulida apresenta uma posologia de 100 mg, duas vezes por dia, após as refeições. Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos e adolescentes (dos 12 aos 18 anos). Em caso de insuficiência renal ligeira ou moderada, ou seja depuração de creatinina de 30-80 ml/min, não é necessário reduzir a dose diária. A duração máxima do tratamento com este anti-inflamatória é de 15 dias [11].

1.7 Interacções medicamentosas

Esta substância apresenta uma série de interacções com outros fármacos, que se descrevem de seguida.

Varfarina

Doentes tratados com nimesulida e varfarina ou agentes anticoagulantes similares, ou ácido acetilsalicílico, têm um aumento do risco de complicações hemorrágicas. Por este motivo, esta associação não é recomendada e está contraindicada em doentes com alterações graves da coagulação. Se a associação não puder ser evitada, deve ser feita uma monitorização rigorosa da actividade anticoagulante [11, 38].

Furosemida

Em indivíduos saudáveis, a nimesulida diminui transitoriamente o efeito da furosemida na excreção do sódio e, em menor grau, na excreção do potássio e reduz a resposta ao diurético. A administração simultânea de nimesulida e furosemida resulta numa diminuição da AUC, cerca de 20%, e da excreção cumulativa da furosemida, sem afectar a sua depuração renal [11, 39].

Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e Antagonistas da Angiotensina II (AII)

Os AINE's podem diminuir a eficácia dos diuréticos assim como de outros medicamentos anti-hipertensores. Nalguns doentes com função renal diminuída, como em doentes desidratados ou idosos com comprometimento da função renal, a co-administração de um IECA ou AII e agentes inibidores da ciclooxigenase pode ter como consequência a progressão da deterioração da função renal, incluindo a possibilidade de insuficiência renal aguda, que é normalmente reversível. Consequentemente, esta associação medicamentosa deverá ser

administrada com precaução, sobretudo em doentes idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deverá ser analisada a necessidade de monitorizar a função renal após o início da terapêutica concomitante, e periodicamente durante o tratamento [11].

Outros medicamentos

Tem sido notificado que AINE's diminuem a eliminação do lítio, com a consequente elevação dos níveis plasmáticos e toxicidade do lítio. Se a nimesulida for prescrita em doentes submetidos a tratamento com lítio, os níveis de lítio deverão ser cuidadosamente monitorizados. A nimesulida inibe o CYP2C9 e portanto as concentrações plasmáticas dos fármacos que são substratos desta enzima podem aumentar quando a nimesulida é usada concomitantemente. Recomenda-se precaução se a nimesulida for usada num período inferior a 24 horas antes ou após o tratamento com metotrexato porque os níveis séricos do metotrexato podem aumentar e resultar num aumento da sua toxicidade. Devido ao seu efeito nas prostaglandinas renais, a nimesulida pode aumentar a nefrotoxicidade das ciclosporinas. É de ainda salientar que a administração concomitante de nimesulida e corticosteróides aumenta o risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal [11].

1.8 Contra-indicações

As contra-indicações da nimesulida são as seguintes:

- Hipersensibilidade conhecida à nimesulida ou a qualquer dos excipientes do medicamento;
- História de reacções de hipersensibilidade (p. ex. broncospasma, rinite, urticária) em resposta ao ácido acetilsalicílico ou outros fármacos anti-inflamatórios não esteróides;
- História de reacções de hepatotoxicidade à nimesulida;
- Exposição concomitante a outras substâncias potencialmente hepatotóxicas;
- Alcoolismo e toxicodependência;
- Úlcera gástrica ou duodenal activa, história de ulceração ou hemorragia gastrointestinal, hemorragia cerebrovascular ou outras hemorragias activas ou doenças hemorrágicas;
- Doenças graves da coagulação;

- Insuficiência cardíaca grave;
- Insuficiência renal grave;
- Insuficiência hepática;
- Doentes com febre e/ou sintomas gripais;
- Crianças com idade inferior a 12 anos;
- Terceiro trimestre da gravidez e aleitamento [11].

1.9 Reacções adversas

A seguinte lista de efeitos indesejáveis baseia-se nas notificações de estudos clínicos controlados, aproximadamente 7.800 doentes, e na vigilância após comercialização, com uma taxa de notificações classificada como muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Efeitos secundários frequentes: diarreia, náuseas, vómitos, dispepsia, hematemeses, flatulência, dor abdominal, úlcera péptica, perfuração ou hemorragia gastrointestinal potencialmente fatais, obstipação, melenas, estomatite aftosa, exacerbação de colite ou doença de Crohn e aumento das enzimas hepáticas.

Efeitos secundários pouco frequentes: tonturas, hipertensão, dispneia, gastrite, prurido erupção cutânea, aumento da sudação e edema.

Efeitos secundários raros: anemia, eosinofília, hipersensibilidade, hipercaliémia, ansiedade, nervosismo, pesadelos, visão turva, taquicardia, edema, insuficiência cardíaca, hemorragia, flutuação da pressão arterial, rubor, eritema, dermatite, disúria, hematúria, retenção urinária, mal-estar e astenia.

Efeitos secundários muito raros: trombocitopénia, pancitopénia, púrpura, anafilaxia, cefaleias sonolência, encefalopatia, perturbações da visão, vertigens, asma, broncospasmo hepatite, hepatite fulminante, icterícia, colestase, urticária, edema angioneurótico, edema da face, eritema multiforme, reacções bolhosas incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise epidérmica tóxica, insuficiência renal, oligúria, nefrite intersticial e hipotermia [11].

1.10 Sobredosagem

Os sintomas após uma sobredosagem aguda por AINE's são habitualmente limitados à letargia, sonolência, náuseas, vômitos e dor epigástrica, sendo geralmente reversíveis com cuidados de suporte. Podem também ocorrer outros sintomas, embora raros, como hemorragia gastrointestinal, hipertensão, insuficiência renal aguda, depressão respiratória e coma. Foram notificadas reacções anafilactóides com a ingestão terapêutica de AINE e estas podem ocorrer após uma sobredosagem.

Após uma sobredosagem com um AINE os doentes devem ser submetidos a uma terapêutica sintomática e de suporte.

Não há antídotos específicos e, devido seu elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas, improvável que a diálise, a diurese forçada, a alcalinização da urina, a hemodiálise ou a hemoperfusão possam ter utilidade. A emese e/ou carvão activado (entre 60 a 100 g no adulto) e/ou catarse osmótica podem estar indicadas em doentes com sintomas observados nas 4 horas seguintes à ingestão ou após uma sobredosagem acentuada. As funções hepática e renal devem ser monitorizadas [11].

1.11 Toxicidade

1.11.1 Toxicidade gastrointestinal

Estudos epidemiológicos demonstraram que a nimesulida apresenta um baixo risco para o desenvolvimento de problemas gastrointestinais graves, como hemorragias e úlceras, em comparação com outros AINE's. Este facto deve-se às suas propriedades farmacológicas, onde se destaca a sua acção preferencial pela COX-2, a sua actividade antioxidante, os seus efeitos antihistaminicos e a sua acção inibitória sobre os leucócitos [5].

1.11.2 Toxicidade hepática

A nimesulida tem sido associada a uma série de reacções hepáticas que incluem aumento plasmático das transaminases hepáticas, alterações funcionais no fígado, colestase hepática e falência hepática. Na maioria dos casos a interrupção da toma do fármaco resulta num retorno à normalidade da função das enzimas hepáticas [40]. Alguns estudos epidemiológicos verificaram que alguns dos efeitos adversos hepáticos registados se deviam há prévia existência de doenças hepáticas ou à toma concomitante de fármacos hepatotóxicos

[41-42]. Contudo, suspeita-se que os metabolitos nitroso e hidroxilamina possam estar envolvidos em lesões nas células hepáticas, apesar de ainda não existirem dados concretos que suportem esta suspeita [41]. Uma outra hipótese que anda a ser estudada para a hepatotoxicidade da nimesulida está relacionada com a redução do ATP mitocondrial, que desenvolve numa reacção de apoptose dos hepatócitos [43].

1.11.3 Toxicidade renal

Em comparação com outros AINE's, a nimesulida apresenta uma baixa taxa de incidência de efeitos adversos renais, o que pode ser explicado pela acção preferencial pela COX-2 [27]. Mesmo assim, visto que tanto a COX-1 como a COX-2 estão envolvidas nas funções renais, onde se incluem o sistema renina-angiotensina e o sistema excreção-reabsorção, e que a COX-2 medeia a síntese de prostaglandinas responsáveis pelo tónus vasodilatador aferente e eferente, é provável que os efeitos da nimesulida nesta enzima afectem uma parte da função renal [44-45]. Num estudo efectuado em diabéticos concluiu que a nimesulida pode ter efeitos na resistência vascular no sistema renal dos indivíduos diabéticos sendo que pode estar relacionado com a inibição da COX-2 por este fármaco [46].

1.11.4 Toxicidade dermatológica e reacções alérgicas

A maioria dos efeitos adversos registados à nimesulida incluem pequenas reacções dermatológicas, como rash ou urticária. Normalmente a cessação da toma do fármaco leva ao desaparecimento destes sintomas [5]. A nimesulida apresenta uma baixa intolerância em indivíduos com história de reacções alérgicas a outros AINE's. De facto, num estudo com indivíduos intolerantes à aspirina o grau de incidência de reacções alérgicas à nimesulida foi de 19%, o mesmo que o paracetamol [5, 57].

1.12 Novas Aplicações

1.12.1 Cancro

Desde as descobertas de Bennett em 1975-1977, em que os tecidos cancerígenos do colon humano apresentavam um excesso de expressão prostaglandina E2, têm surgido diversas investigações na superexpressão da prostaglandina E2 e da COX-2 em vários tipos de cancro. Vários destes estudos têm-se centrado no mecanismo de acção dos AINE's como forma de controlo do crescimento das células cancerígenas, onde é possível destacar-se a nimesulida.

Estudos *in vitro* demonstraram que a nimesulida tem múltiplas formas de actuar no que diz respeito ao controlo do crescimento, proliferação e apoptose de células cancerígenas, em adição a regulação efectuada na expressão de prostaglandinas através da inibição da COX-2. Num destes estudos *in vitro* foi verificado que a nimesulida pode actuar de forma sinérgica com a doxorubicina de modo a aumentar a citotoxicidade deste composto no cancro do pulmão. Dos estudos *in vivo* efectuados em roedores, a nimesulida demonstrou inibir o desenvolvimento do cancro da bexiga induzido pela N-butil-N-(4-hidroxibutil)nitrosamina e que coincide com a superexpressão da COX-2 [5].

1.12.2 Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer tem como referência ser uma doença inflamatória crónica que é iniciada pela deposição de placas B-amiloide em certas regiões do sistema nervoso central. A activação das células microgliais pelas placas B-amiloide conduz à produção de citocinas pro-inflamatórias, radicais livres e eicosanoides, principalmente prostanoídes derivados da COX-2, com activação de linfócitos e expressão de receptores superficiais que interagem com células e moléculas inflamatórias. Estudos efectuados com a nimesulida sugerem que este fármaco pode ter algum efeito neuroprotector como consequência da inibição da COX-2, da produção de óxido nítrico e radicais livres [5].

São ainda necessárias várias investigações nesta área para se perceber o verdadeiro papel deste anti-inflamatório nestas doenças.

1.13 Avaliação do risco

O risco de ocorrência de reacções adversas hepáticas associadas à administração da nimesulida, é talvez o principal problema de segurança deste medicamento [6]. Este medicamento tem sido alvo de diversas revisões e alterações terapêuticas desde o início da sua comercialização, apresentando-se de seguida as principais datas envolvidas.

1998-1999

No final de ano 1998 e no início de 1999 foram notificados diversos efeitos adversos à nimesulida. Em Março de 1999 as formulações pediátricas deste medicamento foram suspensas do mercado português [48].

2002

Em Março e Maio de 2002 o INFARMED divulgou duas Circulares Informativas sobre a suspensão da comercialização na Finlândia e em Espanha dos medicamentos contendo nimesulida, com base na notificação de reacções adversas hepáticas. Consequentemente foi iniciado um processo de arbitragem de forma a avaliar a segurança destes medicamentos, tendo em consideração sobretudo o seu risco de lesão hepática [6].

2004

Com base nesta reavaliação, a Comissão Europeia decidiu, em Abril de 2004 que estes medicamentos se manteriam no mercado, desde que fosse escrupulosamente cumprida a informação contida nos Resumos das Características do Medicamento (RCM) e Folhetos Informativos (FI), harmonizados de acordo com os novos conhecimentos decorrentes desta reavaliação [6].

Nessa reavaliação concluiu-se que a probabilidade de ocorrência de reacções adversas do foro hepático era muito rara, com uma frequência inferior a 1 caso em cada 10 000 doentes expostos ao medicamento, considerando-se que a relação benefício-risco do medicamento era positiva nas seguintes indicações:

- tratamento da dor aguda,
- tratamento sintomático da osteoartrose dolorosa
- dismenorreia primária.

Conclui-se ainda que a administração do medicamento estava contra-indicada em doentes com insuficiência hepática e em doentes com história de reacções de hepatotoxicidade à nimesulida, devendo o tratamento ser interrompido em doentes que venham a desenvolver sintomas compatíveis com lesões hepáticas, ou que apresentem alterações nos testes de função hepática [49].

2007

A 15 de Maio de 2007 a Agência Irlandesa do Medicamento (*Irish Medicines Board*) suspendeu a autorização de introdução da nimesulida no mercado da Irlanda devido à ocorrência de problemas hepáticos graves [50]. Até a essa data tinham sido recebidos 53 casos de reacções adversas hepáticas associadas à nimesulida, dos quais 9 envolveram transplantes hepáticos, incluindo os 6 casos provenientes da Unidade de Transplantes. Este medicamento encontrava-se autorizado na Irlanda desde 1995 [49]. Após a Agência Irlandesa ter notificado a Agência Europeia do Medicamento (EMA), realizou-se uma reunião de modo a analisar todos os dados científicos disponíveis sobre a nimesulida. Esta reunião teve como objectivo ponderar uma decisão relativamente à possibilidade das autorizações de introdução no mercado contendo este anti-inflamatório serem mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas nos Estados membros onde este medicamento se encontrava comercializado [50]. Em Setembro desse ano, após as reuniões e feita a avaliação da segurança hepática pelo Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), onde a EMA conclui que os benefícios deste medicamento eram superiores aos riscos e portanto não se justificava que este anti-inflamatório fosse suspenso na Europa. Contudo foi também deliberado que seria necessário proceder à alteração das autorizações de comercialização, modificando a informação disponibilizada aos médicos e doentes com o objectivo de minimizar o risco de hepatotoxicidade. A EMA recomendou que o tratamento fosse limitado a um período máximo de 15 dias e, como tal, todas as embalagens contendo mais de 30 doses, comprimidos ou saquetas, deveriam ser retiradas do mercado [51].

2010

A 19 de Janeiro de 2010, A Comissão Europeia (CE) solicitou que o CHMP levasse a cabo uma avaliação da relação benefício-risco dos medicamentos contendo nimesulida, relativamente ao perfil de segurança gastrointestinal e hepático [52].

2011

Em Junho de 2011 o CHMP concluiu a revisão dos estudos epidemiológicos conduzidos pelo Titular de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM), das notificações de reacções adversas e dos dados de literatura publicada. Este Comité verificou que a nimesulida foi tão eficaz quanto os outros AINEs, tais como o diclofenac, ibuprofeno e naproxeno, para o tratamento da dor. Em termos de segurança, a nimesulida apresentou o mesmo risco de toxicidade gastrointestinal que os outros AINEs. Relativamente ao risco de toxicidade

hepática, o Comité concluiu que o risco pode ser semelhante ao dos outros AINEs, no entanto, permaneceram algumas dúvidas sobre a utilização a longo prazo, pelo que foram recomendadas algumas restrições adicionais à utilização de nimesulida, de forma a reduzir os riscos de insuficiência hepática. Após revisão de todos os dados disponíveis, o CHMP afirmou que os benefícios do uso de medicamentos contendo nimesulida continuavam a ser superiores aos riscos no tratamento de doentes com dor aguda ou com dismenorria primária. No entanto, recomendou que a nimesulida deixasse de ser utilizada na osteoartrose dolorosa. O Comité considerou que a utilização de nimesulida no tratamento sintomático da osteoartrose dolorosa iria aumentar o risco destes medicamentos serem utilizados por longos períodos de tempo, com um conseqüente aumento do risco de insuficiência hepática [30].

2. Objectivos

A nimesulida estando envolvida numa enorme polémica, tendo mesmo sido alvo de diversas revisões pela EMEA, e sabendo da sua importância na terapêutica, tornou-se pertinente pesquisar e estudar o uso deste fármaco por parte dos doentes em Portugal, mais concretamente da região centro.

2.1 Objectivo

O objectivo principal deste trabalho é conhecer o perfil de consumo da nimesulida na população portuguesa residente na região centro de Portugal.

Com este estudo pretende-se:

- Identificar qual a principal faixa etária consumidora de nimesulida;
- Determinar qual é o perfil do consumidor da nimesulida;
- Verificar qual o motivo da toma de nimesulida;
- Determinar a origem da indicação para o consumo de nimesulida;
- Estabelecer qual a posologia praticada com este anti-inflamatório;
- Descrever a duração do tratamento realizado com este medicamento;
- Identificar possíveis interações da nimesulida com outros medicamentos ou substâncias e com patologias apresentadas;
- Descrever a ocorrência de efeitos adversos com o consumo deste AINE;
- Constatar se se realizam análises clínicas durante ou após o tratamento com nimesulida;
- Apurar se é realizada a renovação da prescrição deste anti-inflamatório;
- Verificar qual o conhecimento da amostra em relação a situação actual da nimesulida;

3. Métodos

3.1 Selecção da amostra

De modo a conhecer o consumo de medicamentos contendo nimesulida pela população da região centro de Portugal foi necessário realizar uma amostragem dessa população. A amostra deste estudo é constituída por 156 utentes que frequentaram 20 farmácias da região centro de Portugal, nomeadamente em Fátima, Leiria, Coimbra, Castelo Branco, Covilhã, Viseu e Guarda. Este estudo decorreu entre Março e Junho de 2011.

3.2 Material e Métodos

A recolha de dados foi efectuada mediante a distribuição de um questionário a utentes de 20 farmácias comunitárias da região centro de Portugal que consumam nimesulida. Neste questionário procurou-se usar linguagem clara e acessível com questões curtas e directas, de modo a eliminar possíveis interpretações subjectivas por parte dos utentes. Os inquiridos foram informados do âmbito e da finalidade deste estudo e que a sua participação voluntária seria anónima e confidencial. Neste questionário constavam as seguintes perguntas: “Para quem é a nimesulida?”, “Qual o motivo da toma de nimesulida?”, “Quantos comprimidos ou saquetas deste medicamento tomou por dia?”, “Qual a duração do tratamento realizado com este medicamento?”, “Por quem lhe foi indicada a nimesulida?”, “Tem alguma doença crónica?” e se sim “Qual/Quais?”, “Durante o período de tratamento com nimesulida, tomou outros medicamentos/substâncias ao mesmo tempo que a nimesulida ou num espaço de tempo inferior a 6 horas?” e se sim “Qual/Quais?”, “No período de tratamento com nimesulida experimentou algum tipo de sintoma/efeito indesejável?” e se sim “Qual/Quais?”, “Alguma vez realizou análises clínicas durante ou após o tratamento com nimesulida?”, “Costuma visitar o médico para renovação da prescrição da nimesulida?”, “Sabia que a nimesulida não é comercializada na maioria dos países a nível mundial devido aos seus efeitos adversos perigosos, sendo Portugal um dos poucos que ainda o faz?”. O questionário apresentado encontra-se apresentado no capítulo Anexos.

Neste estudo não foram registados os casos em que a toma de nimesulida era realizada pela primeira vez, pois esta situação não se enquadrava nos objectivos deste trabalho.

Para análise destes dados foi utilizado o programa estatístico Microsoft Excel 2007.

4. Resultados e Discussão

4.1 Caracterização da amostra

Através da análise da amostra que constituiu a base para este estudo verificou-se que 112% dos utentes inquiridos eram do sexo feminino e que 44% pertenciam ao sexo masculino (Figura 5). Neste estudo as mulheres destacaram-se como as principais consumidoras deste anti-inflamatório. Em relação à faixa etária, 16% dos inquiridos tinham entre 18 e 25 anos, 23% apresentavam idades compreendidas entre os 26 e os 35 anos, 19% dos utentes tinham entre 36 e 45 anos, 21% apresentavam entre 46 a 55 anos, 11% dos utentes pertencia à faixa etária dos 56 aos 65 anos e 10% apresentava 65 ou mais anos. A faixa etária dos 26 aos 35 anos destaca-se como a maior consumidora deste fármaco e a faixa etária dos 65 ou mais anos apresentou o menor número de indivíduos consumistas (Figura 6). Os utentes mais jovens revelaram-se como os principais consumidores de nimesulida, sendo a média de idades dos consumidores deste fármaco de 43 anos.

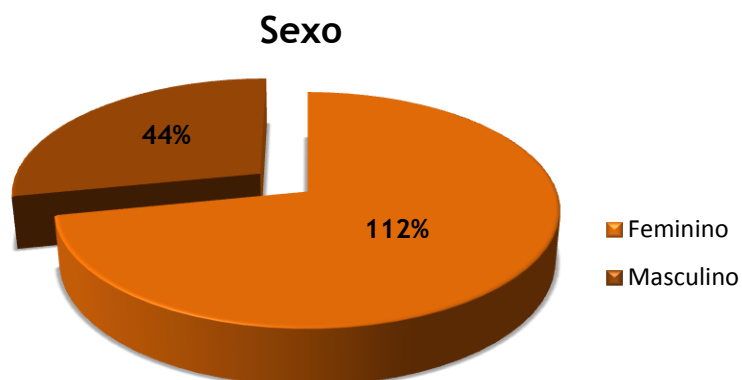


Figura 5 - Distribuição dos inquiridos segundo género

Faixa etária dos utentes

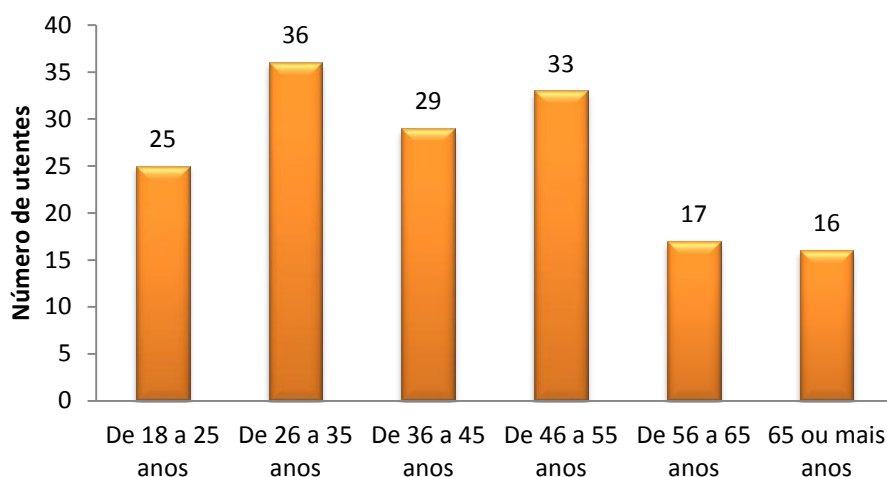


Figura 6 - Distribuição dos inquiridos segundo faixa etária

4.2 Uso da nimesulida pelos utentes da farmácia

Após a caracterização da amostra apresenta-se a análise do ponto de vista do uso da nimesulida por parte dos utentes inquiridos. Como já foi referido anteriormente no capítulo de material, para efectuar a avaliação deste parâmetro foram efectuadas diferentes questões aos enquistados entre as que se destaca se a compra de nimesulida foi para consumo próprio ou estava destinada para outros indivíduos.

A quem se destina o medicamento?

A grande maioria dos utentes, cerca de 90%, respondeu adquirir este anti-inflamatório para consumo próprio, 9% reportou comprar este fármaco para familiares com idade superior a 18 anos e apenas 1% comprou nimesulida para adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e os 18 anos. Neste inquérito realizado não foi registado qualquer dado sobre a aquisição de nimesulida para crianças com idade inferior a 12 anos nem para grávidas ou mulheres em aleitamento, o que é facto positivo visto este medicamento estar contra-indicado para estas situações segundo o INFARMED e a EMEA [6]. Estudos em coelhos demonstraram toxicidade reprodutiva atípica, não havendo dados adequados disponíveis sobre o efeito deste medicamento em mulheres grávidas. Foram ainda reportados alguns casos isolados de insuficiência renal em recém-nascidos de mulheres que tomaram este AINE's na fase final da gravidez. Por se desconhecer o potencial risco da nimesulida em mulheres grávidas este fármaco está contra-indicado no terceiro trimestre da gravidez. Para além disso não é recomendado nos dois primeiros trimestres de gravidez nem a mulheres que pretendam

engravidar, visto que pode afectar a fertilidade feminina [11]. Não houve registo de utentes que tenham adquirido nimesulida para outras pessoas, como por exemplo amigos (Figura 7).

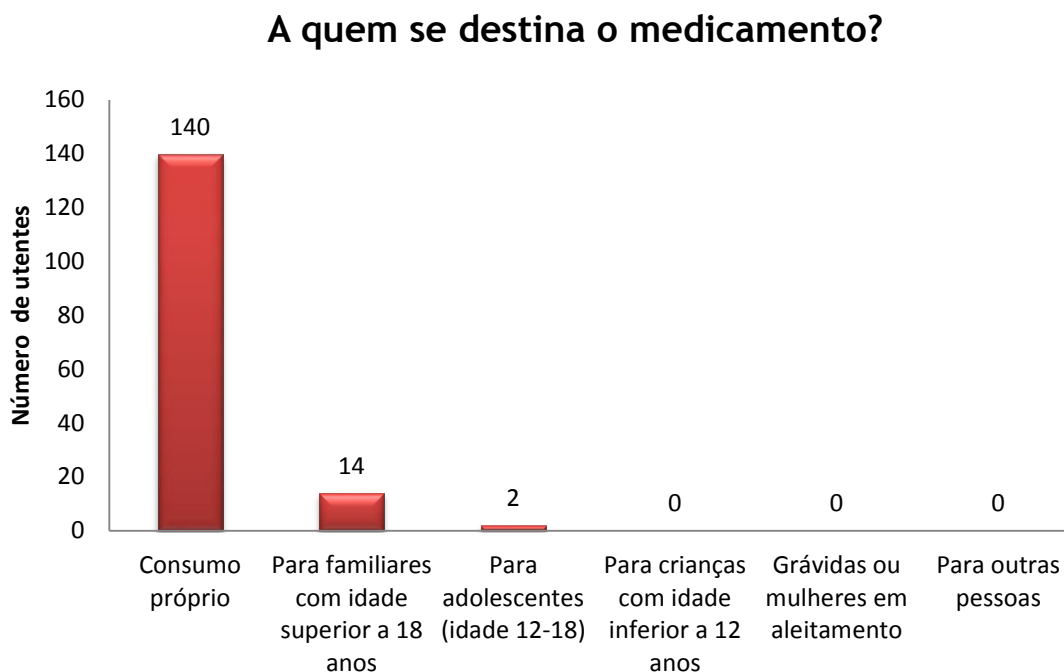


Figura 7 - Distribuição dos inquiridos relativamente ao destinatário da nimesulida

Qual o motivo da toma de nimesulida?

Na avaliação deste parâmetro verificou-se que o principal motivo para a toma de nimesulida foi o alívio da dor de cabeça, nomeadamente 27% dos entrevistados. O segundo motivo com maior percentagem, cerca de 19%, foi o alívio da dor de dentes, seguindo-se o alívio das dores musculares com 16% e o tratamento sintomático da osteartrose com 13%. Este fármaco foi ainda muito usado em casos de sintomatologia gripal, respectivamente 10% dos utentes que participaram neste estudo. Em relação aos restantes motivos observaram-se menores percentagens de toma deste anti-inflamatório, nomeadamente, 6% no tratamento da dismenorreia primária, 4% no alívio da dor de garganta, 3% na diminuição da febre, 1% no alívio da dor de ouvidos e 1% como analgésico na dor pós-operatória (Figura 8).

A nimesulida está indicada como segunda linha no tratamento da dismenorreia primária e na dor aguda, onde se engloba a dor de cabeça, a dor de dentes, a dor de origem muscular, a dor de garganta e a dor de ouvidos, todas provocadas pelo aumento de prostaglandinas que sensibilizam os receptores locais da dor [24-25, 30]. Contudo,

principalmente no caso do alívio dor de cabeça e da dor de garganta, existem outras alternativas eficazes e com menor propensão para efeitos adversos tão graves [30, 53-54]. Verificou-se ainda, que 10% e cerca de 1% dos inquiridos tomou este anti-inflamatório quando experimentou sintomas gripais e febre, respectivamente, não tendo em conta as recomendações do INFARMED, que contra-indica este fármaco nestas situações [11]. Salienta-se que no período em que se procedeu à recolha dos dados para este estudo ainda estava em vigor a indicação da nimesulida no tratamento sintomático da osteoartrose, o que pode explicar a percentagem de 13% de utentes que tomou este AINE com este motivo. Esta indicação só foi modificada no final de Junho de 2011, o que coincidiu também com o final da recolha de dados para este inquérito [30].

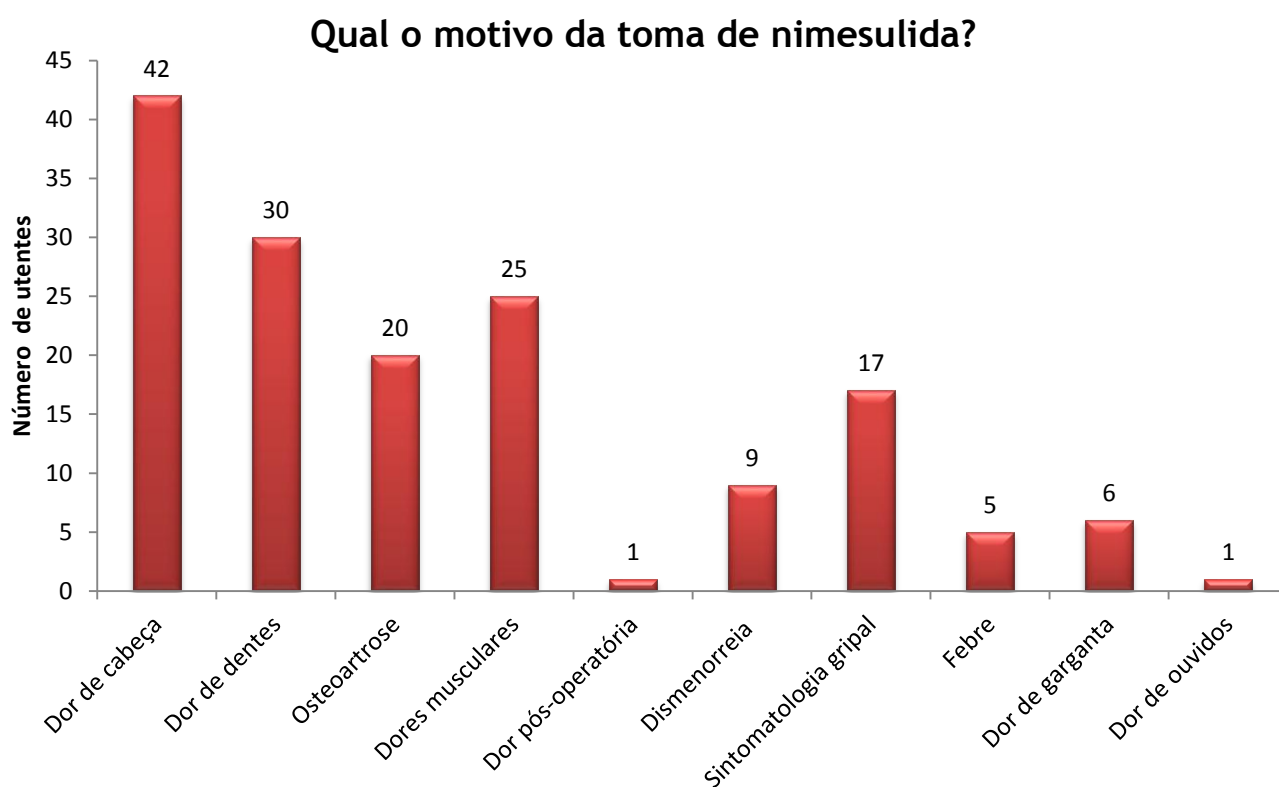


Figura 8 - Distribuição dos inquiridos relativamente ao motivo da toma de nimesulida

Quantos comprimidos/ saquetas tomou por dia?

A nimesulida apresenta uma posologia aprovada pela EMEA e pelo INFARMED de 100 mg, comprimidos ou saquetas, duas vezes ao dia, possivelmente de 12 em 12 horas, após as refeições, o que se traduz numa dose diária máxima de 200 mg [11]. No inquérito efectuado 24% dos utentes respondeu tomar este medicamento uma vez por dia e 58% afirmou ingerir

dois comprimidos ou saquetas deste composto duas vezes por dia. A toma de mais que dois comprimidos ou saquetas deste princípio activo não é muito comum, verificando-se que uma percentagem de 17% dos inquiridos ingeriu nimesulida três vezes por dia e 1% confirmou mesmo ter tomado mais que três comprimidos ou saquetas de nimesulida por dia (Figura 9). Este grupo de indivíduos, que constitui 18% da amostra deste estudo, não respeitou a posologia aprovada pela EMEA e pelo INFARMED aumentando assim a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos graves, principalmente a nível hepático, e de interacções medicamentosas.

Quantos comprimidos/ saquetas tomou por dia?

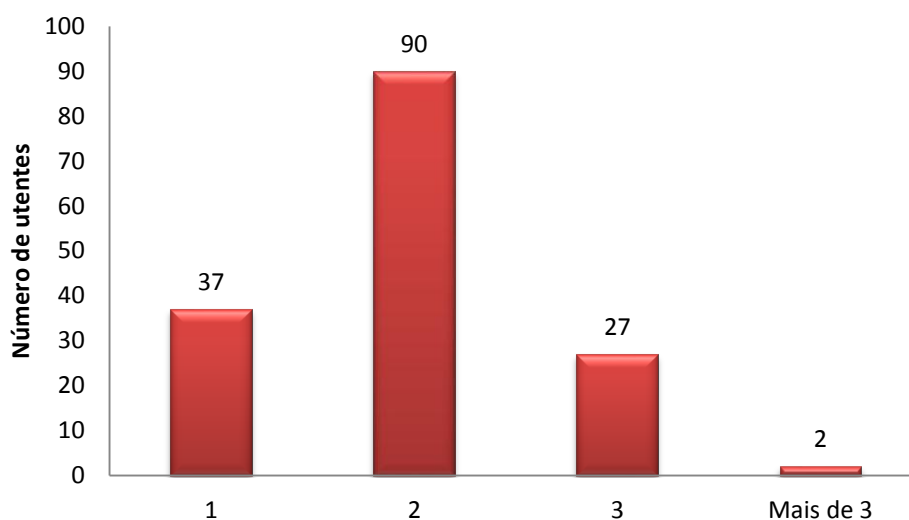


Figura 9 - Distribuição dos inquiridos relativamente ao número de comprimidos/ saquetas que tomou diariamente

Qual a duração do tratamento?

Em 2007 ficou estabelecido pela EMEA que um tratamento que envolvesse a nimesulida deveria ter uma duração máxima de 15 dias. Esta informação foi divulgada em Portugal pelo INFARMED nesse ano [51]. Tendo em conta a duração do tratamento realizado, é possível destacar neste estudo dois grandes grupos, um que corresponde a uma percentagem de 36% de utentes que consumiram este fármaco num período inferior a três dias e outro que constituiu 32% da amostra apresentou um consumo de deste fármaco inferior a 7 dias. Cerca de 16% tomaram nimesulida apenas durante 1 dia e 7% realizaram tratamento com nimesulida com uma duração inferior a 15 dias. Destaca-se ainda que uma parte

significativa da amostra, nomeadamente 9% dos inquiridos, consumiu este AINE num período superior a 15 dias (Figura 10), o que ultrapassa o intervalo de tempo de tratamento aprovado pelo INFARMED e pela EMEA [51]. Nestes utentes é maior o risco de lesões hepáticas e de possíveis interacções medicamentosas prejudiciais à sua saúde. É de salientar que os casos em que se registou uma duração de tratamento superior a 15 dias correspondem todos ao tratamento sintomático da osteoartrite. De facto, este foi um dos pontos em que incidiu a revisão do perfil de segurança da nimesulida pelo CHMP em 2011. Após a revisão, o Comité recomendou que este anti-inflamatório deixasse de ser usado no tratamento sintomático da osteoartrite, que sendo uma doença crónica, aumenta o risco deste medicamento ser utilizado por longos períodos de tempo, com um consequente aumento do risco de insuficiência hepática [30].

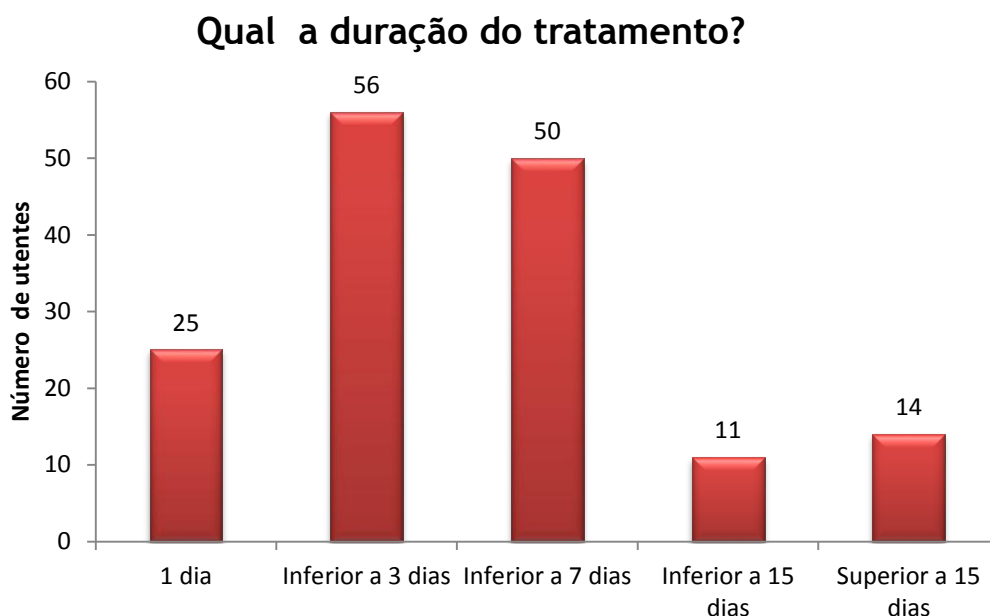


Figura 10 - Distribuição dos inquiridos relativamente à duração do tratamento com nimesulida

Por quem lhe foi indicada a nimesulida?

A análise da Figura 7 indica-nos que a maioria dos indivíduos participantes deste inquérito adquiriu a nimesulida por indicação médica, nomeadamente 49%. Cerca de 35% dos inquiridos afirmou ter tomado este anti-inflamatório por iniciativa própria e 12% admitiu que este fármaco lhe tinha sido indicado por um amigo ou familiar, ambos os casos sem prescrição médica e sem aconselhamento por parte de um profissional de saúde. A nimesulida foi indicada por um farmacêutico a 3% dos utentes e apenas em 1% houve indicação por parte de

outro profissional de saúde, respectivamente um dentista. Apesar da elevada percentagem de utentes tomar nimesulida por indicação médica verificou-se que uma fracção bastante significativa se auto-medicava, o que se pode dever ao maior acesso à informação por parte dos utentes. Um outro aspecto relaciona-se com os registos em que a nimesulida foi sugerida por um farmacêutico, o que não deveria ter acontecido visto que a nimesulida é um medicamento sujeito a receita médica e existem outras alternativas, nomeadamente fármacos analgésicos e anti-inflamatórios não sujeitos a receita médica, com perfil eficácia-segurança provavelmente mais adequado [53-54].

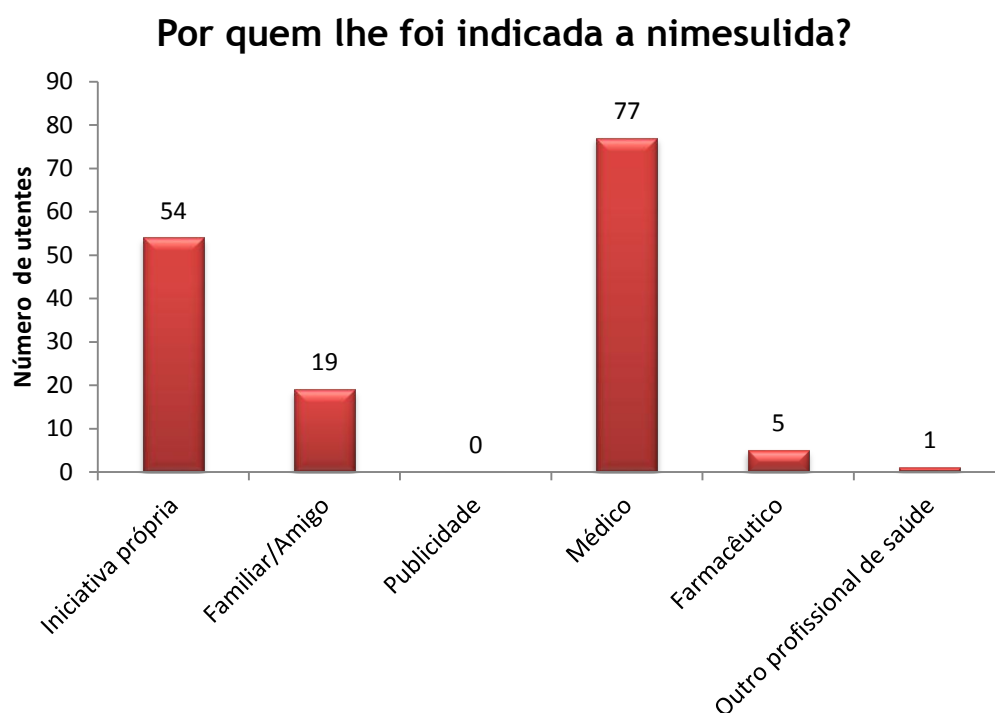


Figura 11 - Distribuição dos inquiridos relativamente à forma com foi indicada a nimesulida

Interacções medicamentosas da nimesulida

No questionário era inquirido aos utentes se sofriam de alguma patologia crónica e se fosse esse o caso para a indicarem. Na pergunta seguinte o individuo teria de responder se tinha ingerido outros medicamentos ou substâncias ao mesmo tempo que a nimesulida ou num período inferior a 6 horas e se essa situação tivesse ocorrido, assinalar os medicamentos ou substâncias que tomou, inclusive a medicação para a patologia crónica. De modo a concretizar os objectivos a que se propõe este estudo achou-se pertinente analisar estas duas questões em conjunto.

A maioria dos utentes (56%) afirmou não ter ingerido outros medicamentos ou substâncias aquando a toma de nimesulida nem num período inferior a 6 horas mas cerca de 44% dos indivíduos questionados confirmaram esta prática (Figura 12). Deste grupo de indivíduos 43% ingeriu nimesulida em conjunto com a medicação para a patologia crónica, 9% com outros anti-inflamatórios, 10% admitiu ter tomado com paracetamol, 16% com antibióticos e 8% com contraceptivos orais. Houve ainda quem afirmasse ter tomado este anti-inflamatório com álcool, nomeadamente 3% dos inquiridos, e uma pequena percentagem, cerca de 1%, que tomou com inibidores da bomba de prótons. Em 10% dos casos, os utentes ingeriram nimesulida com paracetamol e outro anti-inflamatório (Figura 13).

Tendo em conta a medicação para as patologias crónicas tomada com nimesulida, verificou-se que são as doenças cardiovasculares as que mais se evidenciaram, com 35%, seguindo-se a diabetes com 24%. Alguns utentes, cerca de 21%, afirmaram ter tomado a medicação para estas duas patologias com nimesulida. Registou-se ainda medicação para outras doenças mas em menor percentagem, designadamente patologias renais (10%), depressão (7%), e um caso de infecção, que corresponde a 3% (Figura 14). Neste estudo não foi possível apurar qual a medicação usada pelos utentes para as patologias crónicas mas, é possível que a nimesulida possa interagir com os fármacos usados no tratamento das doenças mencionadas. Este anti-inflamatório apresenta um efeito anti-agregante plaquetar modesto e por isso o uso concomitante com varfarina ou agentes anticoagulantes similares ou de ácido acetilsalicílico aumenta o risco de complicações hemorrágicas. Nas patologias cardiovasculares em que esta associação não pode ser evitada, deve ser feita uma monitorização rigorosa da actividade anticoagulante [11, 38]. Os IECA's e os AAI's muito utilizados na hipertensão interagem com a nimesulida, podendo originar como consequência a deterioração da função renal, principalmente em doentes desidratados e com insuficiência renal. Esta associação medicamentosa deverá ser administrada com precaução e a função renal deverá ser monitorizada, sobretudo em doentes idosos [11]. A nimesulida apresenta efeitos ao nível dos diuréticos, também estes muito utilizados na terapêutica da hipertensão, principalmente na furosemida. Este AINE diminui transitoriamente o efeito da furosemida na excreção do sódio e, em menor grau, na excreção do potássio, o que reduz a resposta ao diurético. A co-administração de furosemida e nimesulida requer precauções em doentes com insuficiência renal ou cardíaca, dado que a utilização de nimesulida pode deteriorar a função renal, sendo mesmo contra-indicada em casos de insuficiência renal grave [11, 39]. O lítio usado no tratamento da depressão pode interagir com a nimesulida, resultando numa diminuição da eliminação de lítio e conseqüente aumento dos níveis plasmáticos e respectiva toxicidade [11].

No inquérito realizado foi registado um caso de co-administração de nimesulida com medicação para combater uma infecção crónica. Não foi apurada a etiologia da infecção mas, caso esta fosse a nível hepático, o uso de nimesulida estaria contra-indicada uma vez que iria

umentar o risco de falência hepático [11]. Não existem dados que demonstrem interações clinicamente significativas entre a nimesulida e antibióticos.

Em relação à medicação usada na diabetes não existem interações de relevância clínica. Um estudo *in vitro* demonstrou que a tolbutamida desloca a nimesulida dos locais de ligação, contudo não ficou comprovado que esta interação tinha significado clínico [11].

Para além da medicação crónica, verificou-se a ingestão concomitante de paracetamol e nimesulida e de álcool com nimesulida, ambos as situações contra-indicadas pelo INFARMED e pela EMEA pois aumentam o risco de toxicidade hepática [11]. Registou-se ainda a co-administração de nimesulida com outros anti-inflamatórios o que aumenta a probabilidade da ocorrência de efeitos adversos principalmente a nível gastrointestinal e renal.

Durante o tratamento com nimesulida tomou outros medicamentos ou substâncias ao mesmo tempo que este anti-inflamatório ou num espaço de tempo de 6 horas?

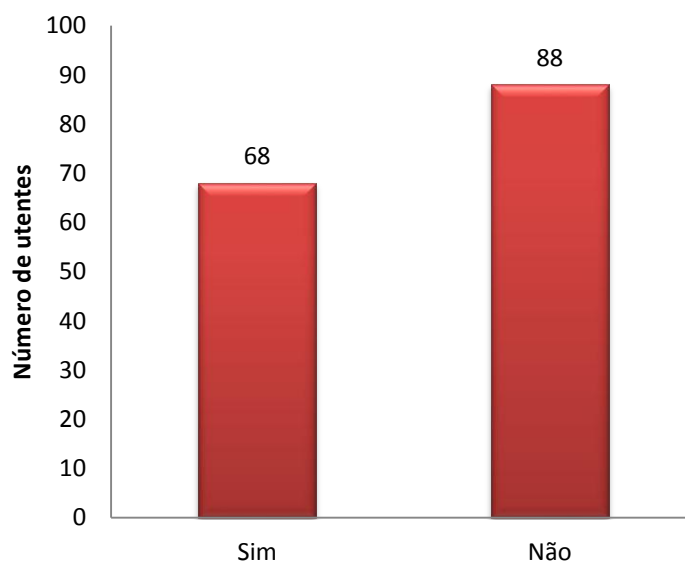


Figura 12 - Distribuição dos inquiridos relativamente a ingestão de medicamentos/substâncias ao mesmo tempo que a nimesulida ou num período inferior a 6 horas

Medicamentos/substâncias tomadas ao mesmo tempo que a nimesulida ou num espaço de tempo inferior a 6 horas

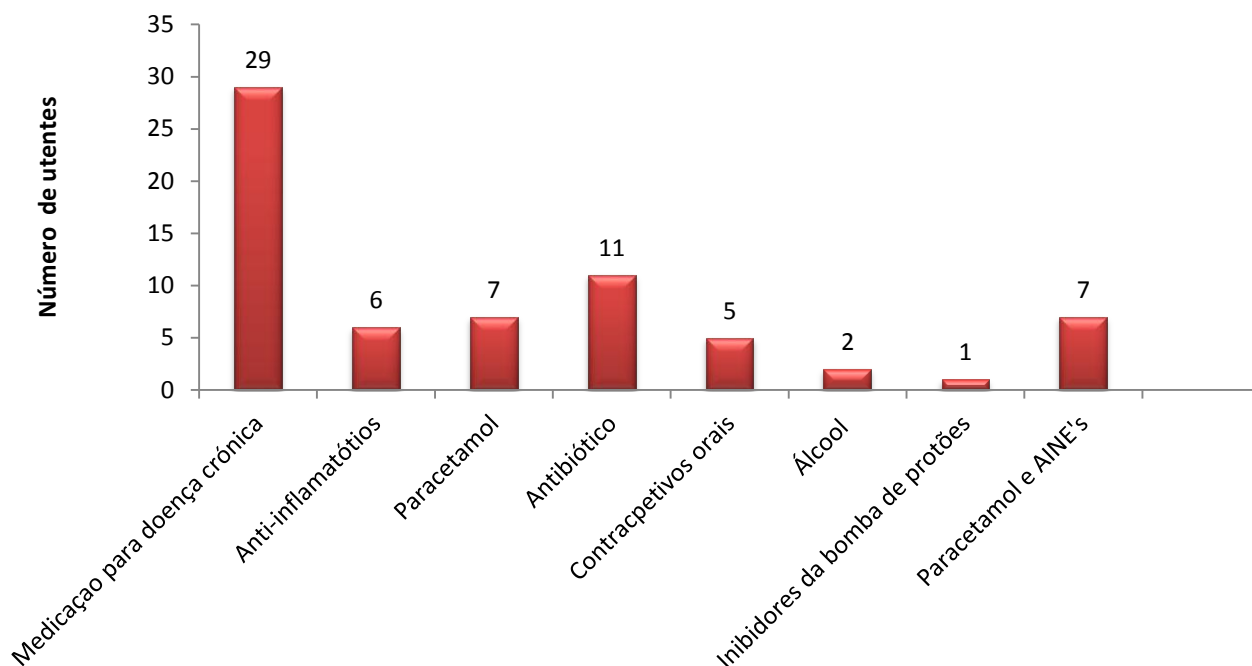


Figura 13 - Medicação ingerida ao mesmo tempo que a nimesulida ou num período inferior a 6 horas

Doenças Crónicas

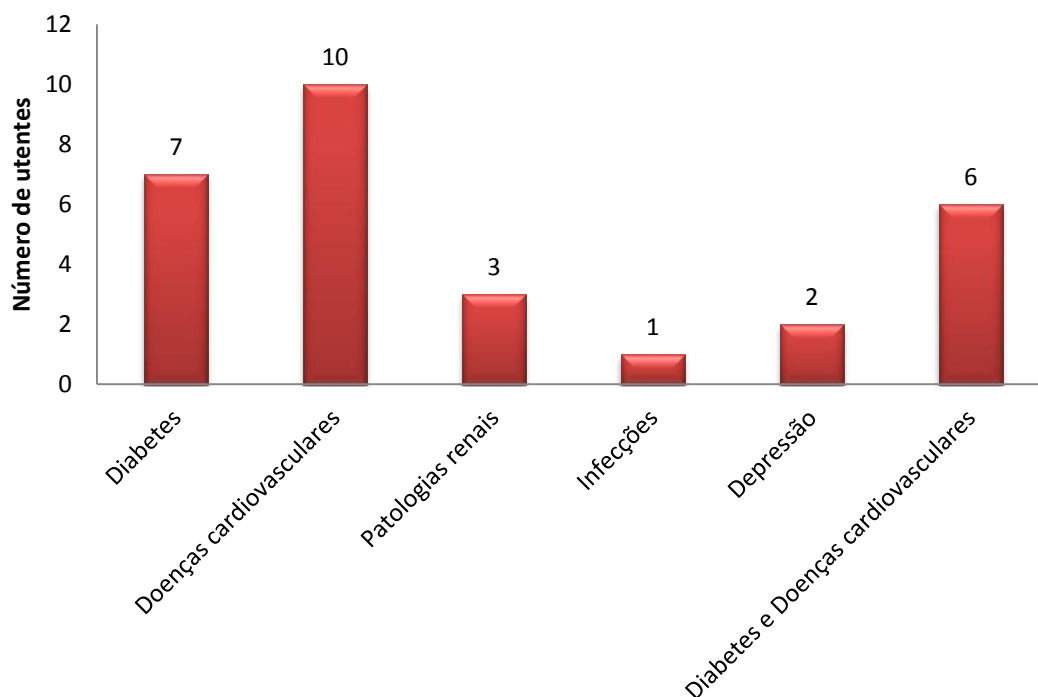


Figura 14 - Doenças crónicas apresentadas pelos inquiridos que ingeriram nimesulida aquando a medicação para a patologia crónica

Reacções adversas

Quando interrogados sobre os efeitos adversos da nimesulida, 12% dos inquiridos confirmaram ter experimentado sintomas indesejáveis durante o tratamento com este anti-inflamatório enquanto 88% afirmaram não ter sentido qualquer sintoma indesejável (Figura 15). Os efeitos adversos mais reportados neste inquérito foram náuseas e vómitos, com 9 notificações, e diarreia, com um registo de 3 situações (Figura 16).

Estes resultados estão de acordo com as notificações de estudos clínicos controlados que evidenciam as náuseas, vómitos e diarreia como das reacções adversas deste fármaco [11].

Foram ainda registados 2 casos de reacção alérgica a este AINE tendo-se verificado o mesmo número de casos em relação a úlceras ou hemorragias gastrointestinais e problemas hepáticos (Figura 16). Das reacções alérgicas verificadas neste inquérito não se conhece a gravidade das mesmas, uma vez que o inquérito não discriminava este ponto. Grande parte das reacções alérgicas à nimesulida é a nível dermatológico e apresenta-se sob a forma de urticária ou rash [5]. A nimesulida apresenta um baixo risco para o desenvolvimento de problemas gastrointestinais graves, como úlceras e hemorragias gastrointestinais, principalmente devido a sua acção preferencial pela COX-2. Contudo, as prostaglandinas produzidas por esta enzima apresentam uma função muito importante na cicatrização das úlceras, e a sua inibição, em conjunto com outros factores, pode levar a ruptura ou a uma deficiente cicatrização da mesma [5, 24-25].

Em relação aos efeitos adversos hepáticos, estes são a principal causa da controvérsia que envolve a nimesulida, tendo mesmo levado em alguns países à sua suspensão da autorização introdução no mercado [6]. Ao longo dos anos têm-se realizado diversos estudos mas ainda não existem dados concretos que expliquem o mecanismo de toxicidade hepática deste anti-inflamatório [41, 43]. Deve-se evidenciar que a nimesulida pode não ter sido a causa directa destes efeitos indesejáveis registados mas os inquiridos associaram a toma do fármaco com o aparecimento dos mesmos.

Experimentou algum tipo de reacção adversa?

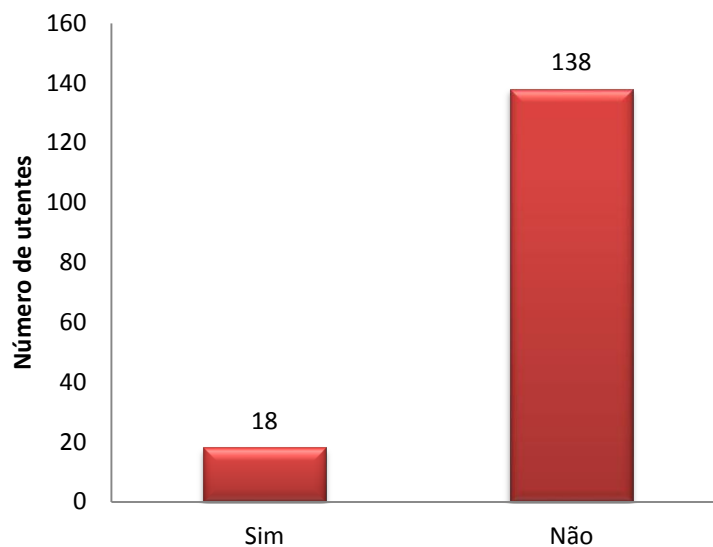


Figura 15 - Distribuição dos inquiridos relativamente às reacções adversas experimentadas

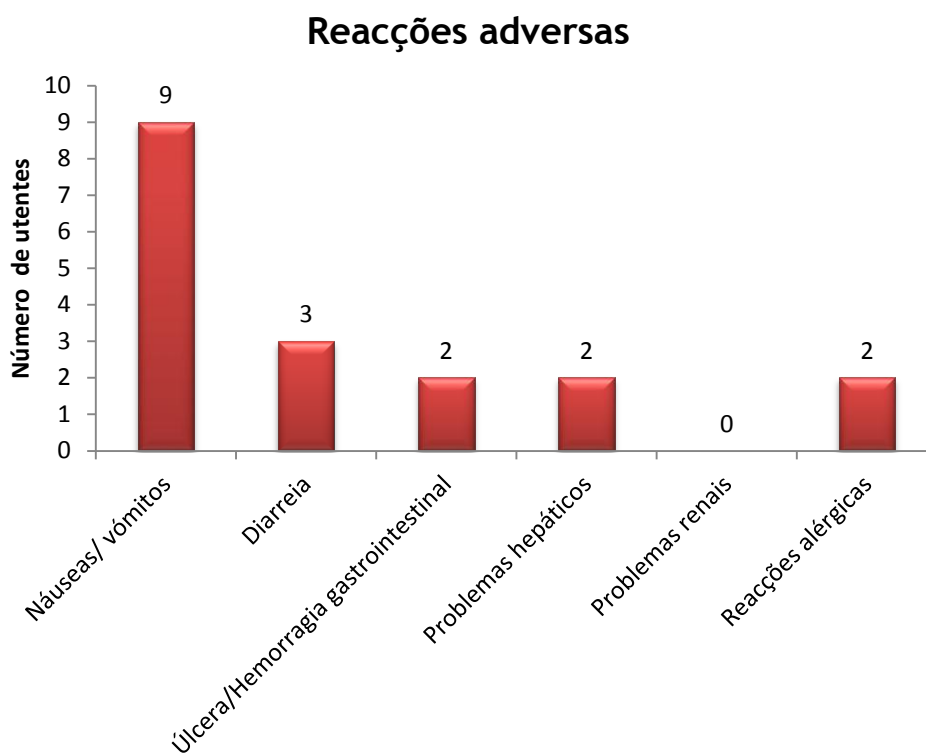


Figura 16 - Reacções adversas experimentadas por cada inquirido

Efectuou análises clínicas durante ou após o tratamento com nimesulida?

Relativamente a este tópico, apenas 10% dos indivíduos que participaram neste estudo realizaram análises clínicas durante ou após o tratamento com nimesulida (Figura 17). Este fármaco provoca frequentemente elevação das enzimas hepáticas. Estas fornecem informação sobre o estado do fígado de um indivíduo e estão aumentadas nalguns casos de lesão hepática. Uma vez que este anti-inflamatório tem sido associado a diversos casos de toxicidade hepática grave, os utentes que ingerirem nimesulida devem realizar análises clínicas pois estas podem ser vitais na detecção precoce de patologias que envolvam o fígado, como também de outros órgãos [55]. Nos doentes idosos esta monitorização clínica é essencial pois estes estão particularmente susceptíveis aos efeitos adversos dos AINE's [11].

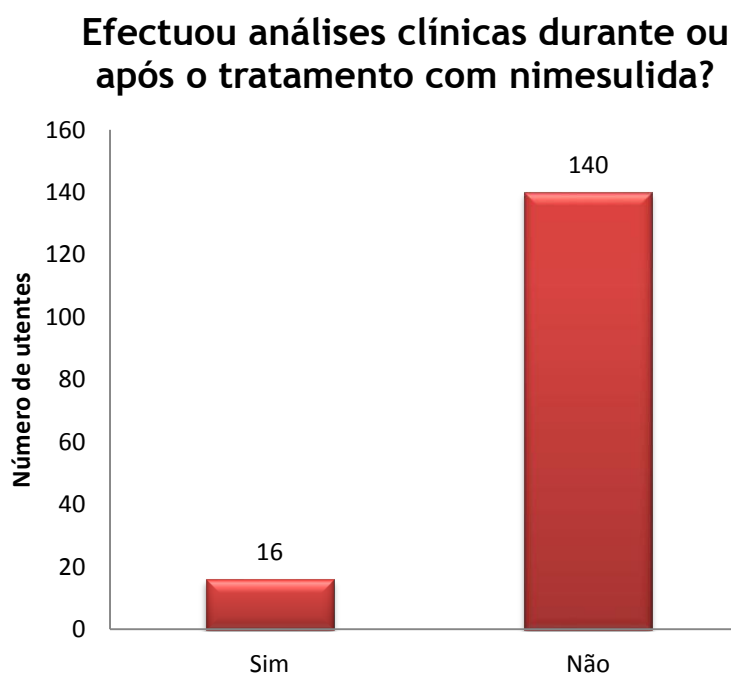


Figura 17 - Distribuição dos inquiridos relativamente a realização de análises clínicas

Costuma renovar a prescrição de nimesulida?

Dos 156 inquiridos, 41% afirmou visitar o médico para renovação da prescrição de nimesulida, enquanto a maioria, cerca de 59%, não realizou esta prática (Figura 18). Tal como anteriormente comentado, a nimesulida é um medicamento sujeito a receita médica e a sua dispensa deve ser feita como tal, visto que o seu uso indevido pode originar problemas de saúde graves para o utente.

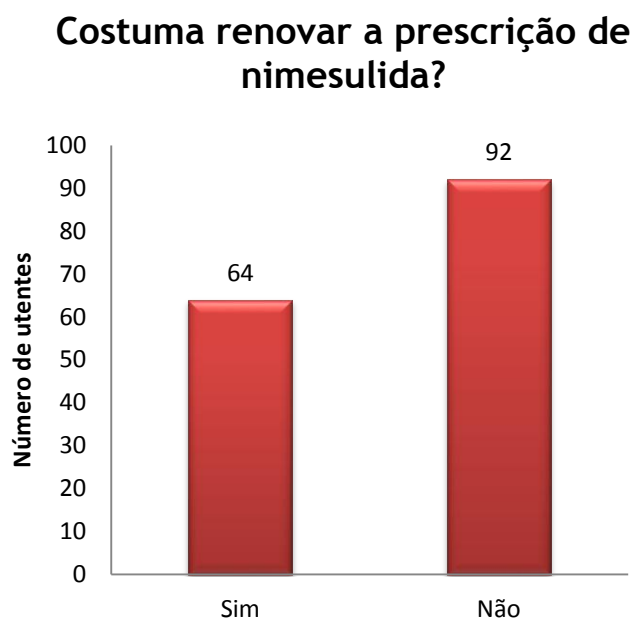


Figura 18 - Distribuição dos inquiridos relativamente a renovação da prescrição médica

Sabia que a nimesulida não é comercializada na maioria dos países a nível mundial devido aos seus efeitos adversos perigosos, sendo Portugal um dos poucos que ainda o faz?

Finalmente relativamente à última pergunta do questionário, um terço dos participantes neste inquérito, concretamente 67%, desconhecia que a nimesulida não é comercializada em diversos países devido aos seus efeitos adversos e que o nosso país ainda se encontra comercializada (Figura 19). Isto demonstra que uma grande parte dos consumidores não está a par da controvérsia que envolve este fármaco e portanto desconhece o potencial risco para sua a saúde que acarreta a sua toma sem supervisão médica.

Sabia que a nimesulida não é comercializada na maioria dos países a nível mundial devido aos seus efeitos adversos perigosos, sendo Portugal um dos poucos que ainda o faz?

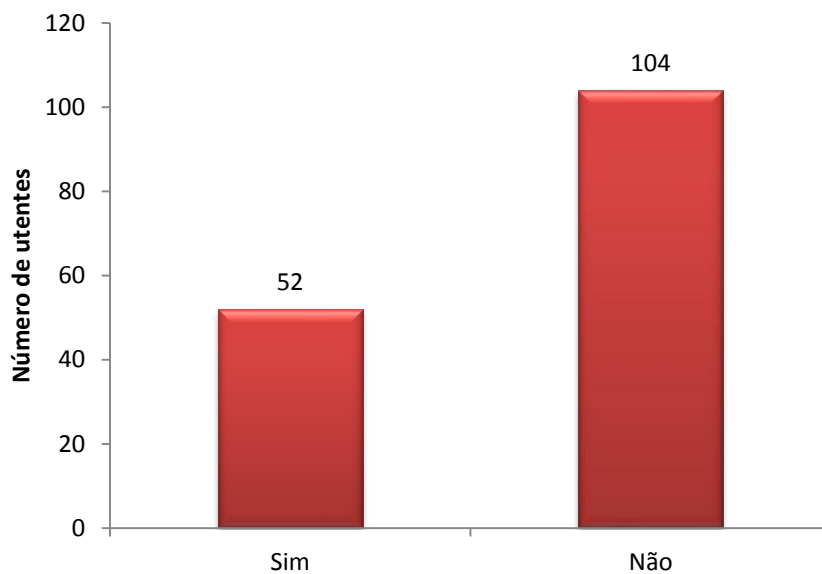


Figura 19 - Distribuição dos inquiridos relativamente ao conhecimento da situação da nimesulida a nível internacional e nacional

5. Conclusão

O presente trabalho tem como principal objectivo conhecer o perfil de consumo da nimesulida na população portuguesa residente na região centro de Portugal através da realização de um inquérito. Após a análise dos resultados obtidos, obteve-se um conjunto de respostas que permitiram concretizar o principal objectivo a que este estudo se proponha.

Tendo em conta a amostragem efectuada nesta investigação, verificou-se que a população consumidora de nimesulida é maioritariamente feminina e que são as faixas etárias mais jovens as que principalmente tomam este anti-inflamatório, sendo a média das idades de 43 anos. Uma maioria esmagadora dos utentes (90%) afirmou adquirir nimesulida para consumo próprio, não se registando qualquer tipo de anomalia neste parâmetro. Foi possível verificar que o principal motivo para o uso deste AINE foi para o alívio da dor de cabeça (27%) seguindo-se o alívio da dor de dentes (19%) e das dores musculares (16%) o que se deve às propriedades analgésicas deste fármaco.

Neste parâmetro alguns dos inquiridos (1%) afirmaram consumir nimesulida quando tinham febre e em casos de sintomatologia gripal, sendo o uso deste anti-inflamatório contra-indicado em ambas as situações.

Apenas 18% dos utentes participantes neste estudo não obedeceram à posologia recomendada para a nimesulida pela EMEA e pelo INFARMED, 100 mg duas vezes ao dia, confirmando tomar este fármaco três e mais que três vezes por dia.

De um modo geral a toma deste fármaco não ultrapassou a duração máxima de 15 dias recomendada pelo INFARMED e EMA. Contudo 9% admitiu ter ingerido nimesulida por períodos superiores ao recomendado aumento a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos hepáticos.

É de salientar que todos estes casos corresponderam a situações de tratamento sintomático da osteoartrose. Através da análise dos resultados concluiu-se que uma parte significativa da amostra toma nimesulida sem prescrição médica e sem qualquer aconselhamento por parte de um profissional de saúde. Verificou-se ainda que, 44% dos inquiridos admitiu ter tomado nimesulida com outros medicamentos ou substâncias ou num período inferior a 6 horas. Deste grupo 10% confirmou ter ingerido este fármaco com paracetamol e 3% com álcool, o que aumenta o risco de toxicidade hepática em ambas as situações, sendo por isso contra-indicada a sua co-administração. Cerca de 9% confirmou tomar nimesulida com outros anti-inflamatórios aumentando a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos a nível gástrico-intestinal e renal. É de salientar que quanto maior o número de fármacos ingeridos maior será a probabilidade de ocorrerem interacções entre estes e cujo resultado pode ser prejudicial para o doente. É necessário o utente, sempre que sejam

prescritos medicamentos que contenha nimesulida, informar o médico se se encontra a tomar outros medicamentos ou apresenta algum tipo de patologia. Esta situação é especialmente importante nos idosos uma vez que estes muitas vezes são polimedicados e estão mais susceptíveis a interacções e efeitos adversos dos medicamentos. A nimesulida foi ainda ingerida com paracetamol e outros anti-inflamatórios em 10% dos casos.

A maioria das reacções adversas registadas foram náuseas e vómitos, com 9 notificações, e 3 casos de diarreia. Evidencia-se ainda que foram registados dois casos de problemas hepáticos, sendo esta a principal causa da controvérsia em volta da nimesulida. Contudo através da análise destes resultados não se pode concluir que os efeitos adversos observados se devem exclusivamente à nimesulida.

A maioria dos participantes desconhecia que a nimesulida não era comercializada em diversos países devido aos seus efeitos adversos e que o nosso país era dos poucos que o fazia.

Perante estes resultados pode constatar-se que uma percentagem significativa da população portuguesa consumidora de nimesulida não está ciente do perigo inerente ao uso irracional deste fármaco nem das restrições que advêm do seu consumo deste fármaco. É necessário efectuar um estudo ainda mais aprofundado acerca da toxicidade associada ao uso deste fármaco, principalmente a nível hepático, de modo a minimizá-la, aliando-o à farmacovigilância das reacções adversas deste anti-inflamatório. Neste aspecto, o farmacêutico pode ter um papel fundamental uma vez que está em contacto directo com a população consumidora de nimesulida.

Referências bibliográficas

[1] Moore, GGI (1974) Sulfonamides with anti-inflammatory activity. In: Scherrer, RA, Whitehouse MW (eds) Antiinflammatory agents, Chemistry and pharmacology, Volume 1, Academic Press, New York, San Francisco & London, 160-177.

[2] Rainsford KD (2004) Occurrence, properties and synthetic developments of the salicylates. In: Rainsford KD (ed) Aspirin and related drugs. Taylor and Francis, London, 45-96.

[3] Moore GGI, Harrington JK (1974) Substituted 3-phenoxy alkane sulphonanilides. US Patent No. 3,840,597, October 8, 1974.

[4] Personal Communication from Helsinn Healthcare SA.

[5] Rainsford KD (2005) Nimesulide: Actions and Uses. Birkhäuser Verlag, Basel, 3; 7; 25-30; 71-78; 81; 385-389.

[6] INFARMED, NIMESULIDA - Reavaliação do Perfil de Segurança, Circular Informativa N.º 079/CA Data: 2004-07-16.

[7] Singla AK, Chawla M, Singh A (2000) Review. Nimesulide: some pharmaceutical and pharmacological aspects - An update. J Pharm Pharmacol 52, 467-486.

[8] British Pharmacopoeia, Vol II (2004). Nimesulide. The Stationery Office, London, 1378-1379.

[9] Silva, Regina Lengruher da and Volpato, Nadia Maria Meios para dissolução de comprimidos de nimesulida: ação dos tensoativos. Rev. Bras. Cienc. Farm., Jun 2002, vol.38, no.2, 163-172. ISSN 1516-9332.

[10] Löbenberg R, Amidon GL (2000) Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. Eur J Pharmaceut Biopharm 50, 3-12.

[11] RCM Nimed 100 mg, APROVADO EM 02-12-2010 INFARMED.

[12] De Caro G (1989) Studio comparativo di farmacocinetica e biodisponibilità nell'uomo su formulazioni a base di nimesulide per uso orale (cpr 100 mg) e rettale (supposte da 200 mg) delle ditte LPB (Mesulid®) e BBR (Aulin®) in somministrazione singola e ripetuta. Helsinn Healthcare, data on file. TSD No. 5437E.

- [13] Thompson CA, Dennis G (1997) A comparative kinetic study of nimesulide following administration of an oral formulation and a topical formulation to 18 healthy male volunteers. Helsinn Healthcare, Report No. TSD 7224E.
- [14] Lin JH, Cocchetto DM, Duggan DE (1987), Protein binding as a primary determinant of the clinical pharmacokinetic properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 12, 402-432.
- [15] Bree F, Nguyen P, Urien S, Albengres E, Macciocchi A, Tillement JP (1993) Nimesulide binding to components within blood. *Drugs* 46 (Suppl. 1), 83-90.
- [16] Macpherson D, Best SA, Gedik L, Hewson AT, Rainsford KD, Parisi F (2004) The biotransformation and pharmacokinetics in humans of single dose of ¹⁴C-nimesulide. Helsinn Healthcare, data on file.
- [17] Bree F, Nguyen P, Urien S, Albengres E, Macciocchi A, Tillement JP (1993) Nimesulide binding to components within blood. *Drugs* 46 (Suppl. 1) 83-90.
- [18] Maffei Facino R, Carini M, Brambilla A, Casciarri I, Scaricabarozzi I, Tofanetti O (1989) Metabolism of nimesulide in man and radical scavenging activity of its main metabolites. 3rd Interscience World Conference on Antirheumatics, Analgesics, Immunomodulators, Montecarlo, March 15-18, 1989.
- [19] Bernareggi A (1998) Clinical pharmacokinetics of nimesulide. *Clinical Pharmacokinetics* 35, 247-274.
- [20] Ogaki J (1999) Studies on the regulational activities of NIM-03 on human liver microsomal CYP isozymes. Helsinn Healthcare, data on file.
- [21] Rainsford KD (2004) Pharmacology and toxicology of COX-2 inhibitors. In: Pairet M, van Ryn J (eds) COX-2 inhibition. Birkhäuser Verlag, Basel, 67-131.
- [22] Bernareggi A, Castoldi D, Nava ML, Ratti E (1998) Linear pharmacokinetics of oral nimesulide in healthy male volunteers treated with 25, 50 and 100 mg. Helsinn Healthcare, data on file.
- [23] Murphy RC, Bowers RC, Dickinson J, Berry KZ (2004) Perspectives on the biosynthesis and metabolism of eicosanoids. In: Curtis Prior P (Ed): *The Eicosanoids*. John Wiley, Chichester, 3-16.

- [24] Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, Wada K, Uchida T, Noguchi H, Akamatsu T, Kasuga M (1997) Induction of cyclooxygenase-2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 112, 387-397.
- [25] Henzl MR (2004), Perspectives and clinical significance of eicosanoids in immunology, endocrinology and metabolic regulation. In: Curtis-Prior PB (Ed): *The Eicosanoids*. Wiley, Chichester, 229-236.
- [26] Rainsford KD (2004) Inhibition of Eicosanoids. In: Curtis Prior P (Ed): *The Eicosanoids*. John Wiley, Chichester, 198-21.
- [27] Tan HH, Ong WMC, Lai SH & Chow WC. Nimesulide induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. *Singapore Med J* 48 (2007), 582-585.
- [28] Rainsford, K. D. - Current status of the therapeutic uses and actions of the preferential cyclo-oxygenase-2 NSAID, nimesulide. *Inflammopharmacology*. Vol. 54 (2006), 120-137.
- [29] Bennett, A. - Overview of nimesulide. *Rheumatology*. 38(suppl. 1), (1999), 1-3.
- [30] INFARMED, Nimesulida - Conclusão da revisão da relação benefício-risco dos medicamentos contendo nimesulida, Circular Informativa N.º 117/CD Data: 24/06/2011.
- [31] Portal da Saúde: Cuidados paliativos - Dor, disponível em: <http://www.minsaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/cuidados+paliativos/dor.htm> (consultado a 20-10-2011).
- [32] Ferrari Parabita G, Zanetti U, Scalvini F, Rossi D, Scaricabarozzi I (1993) A controlled clinical study of the efficacy and tolerability of nimesulide vs. naproxen in maxillofacial surgery. *Drugs* 46 (Suppl 1) 171-173.
- [33] Pierleoni P, Tonelli P, Scaricabarozzi I (1993) A double-blind comparison of nimesulida and ketoprofen in dental surgery. *Drugs* 46 (Suppl 1) 168-170.
- [34] Klein JR, Litt IF (1981) Epidemiology of adolescent dysmenorrhoea. *Pediatrics* 68: 661-665.
- [35] Zondervan KT, Yudkin V, Vessey MP, Dawes MG, Barlow DH, Kennedy SH (1999) Prevalence and incidence in primary care of chronic pelvic pain in women: Evidence from a national general practice database. *Br J Obstet Gynaecol* 106, 1149-1155.

- [36] Pulkkinen MO (1987) Alterations in intrauterine pressure, menstrual fluid prostaglandin F levels, and pain in dysmenorrhoeic women treated with nimesulide. *J Clin Pharmacol* 27, 65-69.
- [37] Facchinetti F, Piccinini F, Sgarbi L, Renzetti D, Volpe A (2001) Nimesulide in the treatment of primary dysmenorrhoea: a double-blind study versus diclofenac. *Drugs of Today* 37, 39-45.
- [38] Lücker PW (1993) Report of the study on the possible drug-drug interaction of warfarin and nimesulide in 12 healthy male volunteers. Helsinn Healthcare, Report No. TSD 5686E.
- [39] Steinhauslin F, Munafo A, Buclin T, Macciocchi A (1993) Renal effects of nimesulide in furosemide-treated subjects. *Drugs* 46 (Suppl. 1), 257-262.
- [40] Barbare JC, Imbert A, Benkirane A (2001), Recent developments concerning drug-induced liver toxicity. *Presse Medicale* 30, 673-676.
- [41] Boelsterli UA (2002) Nimesulide and hepatic adverse effects: Roles of reactive metabolites and host factors. *Int J Clin Pract Suppl*, 30-36.
- [42] Boelsterli UA (2003), Disease-related determinants of susceptibility to drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity. *Curr Opinion Drug Disc Devel* 6, 81-91.
- [43] Caparroz-Assef SM, Bersani-Amado CA, Do Nascimento EA, Kelmer-Bracht AM, Ishii-Iwamoto EL (1998) Effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drug nimesulide on energy metabolism in livers from adjuvant-induced arthritic rats. *Res Comm Mol Path Pharmacol* 99, 93-116.
- [44] Rodriguez F, Llinás, Moreno C, Salazar FJ (2001) Role of cyclo-oxygenase-2 derived metabolites and NO in renal response to bradykinin. *Hypertension* 37, 129-134.
- [45] Roig F, Llinás MT, López R, Salazar FJ (2002) Role of cyclo-oxygenase-2 in the prolonged regulation of renal function. *Hypertension* 40, 721-728.
- [46] Prevot A, Mosig D, Martini S, Guignard JP (2004) Nimesulide, a cyclooxygenase-2 preferential inhibitor, impairs renal function in the newborn rabbit. *Pediatr Res* 55, 254-260.
- [47] Asero R (1999) Risk factors for acetaminophen and nimesulide intolerance in patients with NSAID-induced skin disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol* 82, 554-558.
- [48] WHO Pharmaceuticals Newsletter 2002, No. 04.

[49] INFARMED, Nimesulida - Informação de segurança, Circular Informativa N.º 062/CD Data: 2007-05-18.

[50] INFARMED, Nimesulida - Conclusão da reunião do CHMP, Circular informativa N.º CD/076 Data: 2007-05-25.

[51] INFARMED, Recomendações relativas à restrição de utilização de nimesulida, circular informativa N.º 163/CD Data: 2007-09-21.

[52] EMEA, Questions and answers on the review of systemic medicines containing nimesulida - Outcome of a procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC as amended, 23 June 2011.

[53] Soriani S, Battistella PA, Naccarella C, Tozzi E, Fiumana E, Fanaro S. Nimesulide and acetaminophen for the treatment of juvenile migraine: a study for comparison of efficacy, safety, and tolerability. *Headache Q.* 2001, 233-236.

[54] Polidori G, Titti G, Pieragosttini P, Comito A, Scaricabarozzi I., A comparison of nimesulide and paracetamol in the treatment of fever due to inflammatory diseases of the upper respiratory tract in children *Drugs* 1993, 46 (Suppl 1) 231-233.

[55] Exames laboratoriais em Hepatologia, disponível em: <http://www.hepcentro.com.br/exames.htm> (consultado a 20-10-2011)

Anexos

ANEXO 1

Acrescenta-se ainda que este trabalho foi apresentado na Conferência Ibero-americana de Faculdades de Farmácia 2011 (COIFFA 2011) e no IV Congresso IberoAmericano de Faculdades de Farmácia. O resumo encontra-se publicado em:

ANÁLISE DE MEDICAMENTOS PERIGOSOS VENDIDOS EM PORTUGAL:
A CONTROVÉRSIA DA NIMESULIDA.

Revista Portuguesa de Farmácia 2011; 126 (ISBN 0484-811X)

Mangas J., Matos M., Gallardo E.

“ANÁLISE DE MEDICAMENTOS PERIGOSOS VENDIDOS EM PORTUGAL:
A CONTROVÉRSIA DA NIMESULIDA”

Mangas J.¹, Matos M.², Gallardo E.^{1,3}

¹FCS-UBI - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã (Portugal)

² Farmácia dos Pastorinhos, Fátima, (Portugal)

³ CICS-UBI - Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã (Portugal)

Introdução: A nimesulida é um AINE que inibe preferencialmente a COX-2, apresentando no entanto alguma acção sobre a COX-1. Este fármaco está indicado para o tratamento da dor aguda, osteoartrite e dismenorria primária. Encontra-se disponível em Portugal desde 1985, pertencendo à categoria dos medicamentos sujeitos a receita médica. Desde o início da sua comercialização, a nimesulida tem estado envolvida numa grande controvérsia, nomeadamente o aparecimento de hepatites graves em consumidores deste fármaco, levando mesmo à morte em alguns casos; estas situações tiveram como consequência uma revisão dos efeitos adversos deste princípio activo por parte da EMEA. Este medicamento nunca foi comercializado nos Estados Unidos, uma vez que a FDA não permitiu a sua entrada no mercado. Por outro lado, este anti-inflamatório já foi retirado do mercado em alguns países Europeus, como por exemplo a Finlândia e a Espanha, enquanto noutros, incluindo Portugal, é ainda comercializado.

Objectivos: Conhecer o perfil de consumo da nimesulida na população portuguesa.

Métodos: Distribuição de um questionário a utentes das farmácias comunitárias nacionais que consomem nimesulida. Foram analisados vários parâmetros, como a posologia, frequência e motivo da toma, por quem lhe tinha sido indicada, efeitos adversos e possíveis interacções com outros fármacos ou substâncias. Para análise destes dados foi utilizado o programa estatístico SPSS 17.0.

Resultados: Deste estudo destacam-se os principais resultados, nomeadamente que 37% da população estudada consumiu nimesulida quando teve febre e 59% dos consumidores iniciou o tratamento com este anti-inflamatório por iniciativa própria e sem receita médica. Além disso, 47% afirmaram tomar este fármaco concomitantemente com paracetamol (interacção esta que pode incrementar o risco de danos renais). Registou-se ainda um caso de apneia agravada após o consumo de nimesulida.

Conclusão: Perante estes resultados pode constatar-se que uma percentagem significativa da população portuguesa consumidora de nimesulida não está ciente do perigo inerente ao uso irracional deste fármaco nem das restrições que advêm do seu consumo fármaco.

AINE: Anti-inflamatório não esteróide; COX-1: Ciclooxigenase-1; COX-2: Ciclooxigenase-2; EMEA: Agência Europeia do Medicamento

Inquérito para recolha de dados

Este questionário é **ANÓNIMO E CONFIDENCIAL** e os dados nele recolhidos serão apenas utilizados no âmbito de um **estudo universitário sobre o uso da nimesulida pelo utentes da Farmácia**. Ao responder e entregar este inquérito está a autorizar que os dados nele fornecidos sejam utilizados para este estudo. Leia atentamente cada pergunta e assinale as suas respostas com X. Se tiver dúvidas, por favor, peça ajuda ao seu farmacêutico.

Obrigado pela colaboração
Jónatas Mangas

Idade _____ Sexo: M F

1. Para quem é a nimesulida?

- Consumo próprio
- Para crianças com idade inferior a 12 anos
- Para familiares com idade superior a 18 anos
- Grávidas ou mulheres em aleitamento
- Para adolescentes (idade 12-18)
- Para outras pessoas (ex. amigos, etc.)

2. Qual o motivo da toma de nimesulida?

- Dor de cabeça
- Dor pós-operatória
- Dor de dentes
- Dismenorreia primária (dores menstruais)
- Tratamento sintomático da osteartrose (dor nas articulações)
- Sintomatologia gripal (ex. constipação)
- Febre
- Dores musculares
- Outra razão: _____

3. Quantos comprimidos ou saquetas deste medicamento tomou por dia?

- 1
- 3
- 2
- Mais de 3

4. Qual a duração do tratamento realizado com este medicamento?

- 1 dia
- Inferior a 7 dias
- Inferior a 3 dias
- Inferior a 15 dias

- Superior a 15 dias

5. Por quem lhe foi indicada a nimesulida?

- Iniciativa própria
- Familiar ou Amigo
- Publicidade
- Médico
- Farmacêutico
- Outro Profissional de saúde: _____

6. Tem alguma doença crónica (doença que se prolonga por mais de 3 meses)?

- Sim
- Não

6.1. Se sim, Qual/Quais?

- Diabetes
- Doenças cardiovasculares
- Obesidade
- Doenças respiratórias
- Doenças renais
- Doença auto-imune
- Infecções (ex. hepatite, cirrose, tuberculose)
- Doenças sexualmente transmissíveis
- Cancro
- Outras _____

7. Durante o período de tratamento com nimesulida, tomou outros medicamentos/substâncias ao mesmo tempo que a nimesulida ou num espaço de tempo inferior a 6 horas?

- Sim
- Não

7.1 Se sim, qual/quais?

- Medicamentos para o tratamento da doença crónica, caso existam
- Outros:
 - Anti-inflamatórios
 - Paracetamol
 - Álcool
 - Antibióticos
 - Anticoagulantes
 - Medicamentos para o aparelho cardiovascular
 - Outros medicamentos: _____

8. No período de tratamento com nimesulida experimentou algum tipo de sintoma/efeito indesejável?

- Sim
- Não

8.1 Se sim, Qual/Quais?

- Náuseas/vómitos
- Diarreia
- Úlcera/Hemorragia gastrointestinal
- Problemas hepáticos (fígado)
- Problemas renais
- Reacções alérgicas
- Outro: _____

9. Alguma vez realizou análises clínicas durante ou após o tratamento com nimesulida?

- Sim
- Não

10. Costuma visitar o médico para renovação da prescrição da nimesulida?

- Sim
- Não

11. Sabia que a nimesulida não é comercializada na maioria dos países a nível mundial devido aos seus efeitos adversos perigosos, sendo Portugal um dos poucos que ainda o faz?

- Sim
- Não

