

**Raquel da Silva Teixeira**

**Nimesulida:  
uso do medicamento pelos utentes da Farmácia  
Comunitária**

**Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde**

**Porto 2009**



**Raquel da Silva Teixeira**

**Nimesulida:  
uso do medicamento pelos utentes da Farmácia  
Comunitária**

**Universidade Fernando Pessoa  
Faculdade de Ciências da Saúde**

**Porto 2009**

**Nimesulida:  
uso do medicamento pelos utentes da Farmácia  
Comunitária**

**Monografia apresentada à Universidade Fernando  
Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do  
grau de licenciado em Ciências Farmacêuticas.**

---

Raquel da Silva Teixeira



## SUMÁRIO

A nimesulida é um anti-inflamatório não esteróide (AINE) e encontra-se actualmente comercializado em cerca de 50 países de todo o mundo, sob diferentes nomes de marca, estando disponível em Portugal desde 1985. Encontra-se classificada, quanto ao modo de dispensa, como medicamento sujeito a receita médica obrigatória, sendo um dos fármacos anti-inflamatórios mais prescritos.

Relativamente aos medicamentos para uso sistémico que contêm nimesulida, estes tiveram a sua utilização restringida por parte da Agência Europeia do Medicamento (EMA) com efeitos a partir do dia 21/09/2007, devido ao risco de hepatotoxicidade. As directrizes da EMA recomendam que o tratamento com a nimesulida deve ser limitado a um período máximo de 15 dias.

Tornou-se, deste modo, importante descrever o uso da nimesulida em Portugal por parte dos doentes que visitam as farmácias. Realizou-se um estudo descritivo de carácter exploratório, inserido no paradigma quantitativo, através de um inquérito, feito a doentes que visitam 5 farmácias da região do Norte (amostra de 99 utentes). Este estudo teve como objectivo desta monografia verificar qual o nível de informação dos doentes portugueses sobre o fármaco nimesulida, qual o uso terapêutico que lhe atribuem, o regime posológico habitual e a duração do tratamento. Adicionalmente, procurou-se verificar se os doentes relacionam a ocorrência de reacções adversas com o consumo da medicamentos que incluem nimesulida e se as comunicam aos profissionais de saúde, farmacêuticos ou médicos.

Neste estudo verificou-se que nos utentes das farmácias do norte a nimesulida é um fármaco muito utilizado, independentemente das idades, escolaridade, género ou estado civil. Os inquiridos reportam tomar a medicação para dores menores, nomeadamente para tratamento dores de cabeça, dores de dentes, constipações, contudo é também utilizado em casos de artrite levando a que o fármaco seja tomado diariamente. É normal ocorrerem efeitos adversos, mas estes são mais frequentes com o uso continuado do fármaco, no entanto nem sempre os inquiridos o reportam aos profissionais de saúde. Além disso nesta amostra existem utentes que reportam usar doses acima das recomendadas pelas autoridades em automedicação e sem prévia indicação médica.

## **AGRADECIMENTOS:**

Agradeço aos meus pais, por me terem possibilitado a frequência deste curso e por todo o apoio que me dedicaram ao longo dos anos de estudante. Criaram-me na perspectiva de que as grandes pessoas não nascem na grandeza, mas vão engrandecendo.

Ao meu orientador, pela disponibilidade, perseverança e simpatia que sempre evidenciou em todas as minhas dúvidas. Fica igualmente vincada a minha admiração pela sua experiência, conselhos e interesse que sempre demonstrou ao procurar transmitir-me os seus conhecimentos. Obrigada também por me manter sempre motivada.

À minha amiga Vânia que com a sua atitude de estudante organizada me ajudou a encarar o estudo da mesma forma. Espero merecer em toda a minha vida a sua amizade.

Ao meu amigo Cristiano, pela ajuda, disponibilidade e dicas que tanto contribuiu para a elaboração da monografia.

Por fim agradeço a todos que de uma forma indirecta contribuíram para a concretização da monografia e para o meu bem-estar, nomeadamente às minhas avós que sempre me estimaram, à minha prima Zeza que foi incansável na resposta às minhas solicitações, ao meu amigo Nuno pela sua boa disposição a atenção dedicada e sobretudo ao meu maninho que me fez crer que tudo é possível.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**AA** – Ácido araquidónico

**AINEs** – Anti-inflamatório não esteróide

**AUC** – Área debaixo da curva

**COX** – Ciclooxigenase ou prostaglandina H sintetase

**C<sub>máx.</sub>** – Concentração máxima

**CYP** – Isoenzima do citocromo P450

**EMA** – Agência Europeia do Medicamento

**h** – Hora

**HLMC** – Parênquima pulmonar

**HSMC** – Células cerebrais

**LTs** – Leucotrienos

**PGs** – Prostaglandinas

**RCM** – Resumo das características do medicamento

**TXs** – Tromboxanos

## ÍNDICE GERAL

<b>I – Introdução.....</b>	<b>14</b>
<b>I.1. Enquadramento da Monografia.....</b>	<b>14</b>
<b>I.2. Nimesulida.....</b>	<b>15</b>
<b>I.2.1. História.....</b>	<b>15</b>
<b>I.2.2. Propriedades físico-químicas.....</b>	<b>16</b>
<b>I.2.3. Farmacologia.....</b>	<b>17</b>
<b>I.2.3.1. Propriedades farmacodinâmicas.....</b>	<b>17</b>
<b>I.2.3.1.1. <u>Efeito anti-inflamatório</u>.....</b>	<b>17</b>
<b>I.2.3.1.2. <u>Efeito antipirético</u>.....</b>	<b>22</b>
<b>I.2.3.1.3. <u>Efeito analgésico</u>.....</b>	<b>22</b>
<b>I.2.3.1.4. <u>Outros efeitos</u>.....</b>	<b>23</b>
<b>I.2.3.1.4.1. Efeito na libertação da histamina.....</b>	<b>23</b>
<b>I.2.3.1.4.2. Efeitos gástricos.....</b>	<b>24</b>
<b>I.2.3.1.4.3. Efeitos dermatológicos.....</b>	<b>25</b>
<b>I.2.3.1.4.4. Efeito no miométrio.....</b>	<b>25</b>
<b>I.2.4. Farmacocinética da nimesulida.....</b>	<b>26</b>
<b>I.2.4.1. Absorção e distribuição.....</b>	<b>26</b>
<b>I.2.4.2. Metabolização e eliminação.....</b>	<b>27</b>
<b>I.2.5. Posologia.....</b>	<b>27</b>
<b>I.2.6. Interações medicamentosas. ....</b>	<b>28</b>
<b>I.2.7. Efeitos adversos da nimesulida.....</b>	<b>30</b>
<b>I.2.8. Oportunidades clínicas.....</b>	<b>32</b>
<b>I.2.8.1. <u>Cancro do Cólon</u>.....</b>	<b>32</b>
<b>I.2.8.2. <u>Doença de Alzheimer</u>.....</b>	<b>33</b>
<b>II – Metodologia.....</b>	<b>34</b>
<b>II.1. Pertinência da investigação.....</b>	<b>34</b>
<b>II.2. Definição da Pergunta de Partida ....</b>	<b>36</b>
<b>II.3. Questão Objectivos de Investigação.....</b>	<b>36</b>
<b>II.4. População/Amostra.....</b>	<b>37</b>
<b>II.5. Questões éticas em Investigação .....</b>	<b>38</b>
<b>II.6. Tipo de estudo .....</b>	<b>38</b>

<b>II.7. Procedimento de colheita de dados/Informação e Instrumentos de colheita de dados de medida.....</b>	<b>38</b>
<b>II.8. Processamento Tratamento e análise dos dados.....</b>	<b>39</b>
<b>II.9. Resultados e Discussão.....</b>	<b>39</b>
<b>II.9.1. <u>Análise Caracterização da amostra.....</u></b>	<b>39</b>
<b>II.9.2. <u>Descrição do uso do medicamento nimesulida.....</u></b>	<b>42</b>
<b>III - Discussão dos Resultados.....</b>	<b>51</b>
<b>IV – Conclusão.....</b>	<b>54</b>
<b>V – BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>56</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>63</b>
<b>Anexo 1.....</b>	<b>64</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1</i> – Imagem a duas dimensões da nimesulida.....	16
<i>Figura 2</i> – Estrutura química do ácido araquidónico.....	17
<i>Figura 3</i> – Mecanismo de acção dos Anti-inflamatórios Não Esteróides (AINES).....	18
<i>Figura 4</i> – Mecanismo de acção dos AINES mais pormenorizado.....	19
<i>Figura 5</i> – Descrição das duas isoformas: COX <sub>1</sub> (constitutiva) e COX <sub>2</sub> (indutível).....	19
<i>Figura 6</i> – Representação esquemática da produção e acção das prostaglandinas.....	20
<i>Figura 7</i> – Mecanismo de acção dos AINES.....	21
<i>Figura 8</i> – Esquema de uma lesão tecidual com os seus efeitos locais e medulares.....	23

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Distribuição dos entrevistados segundo o género.....	40
<b>Gráfico 2</b> – Distribuição percentual segundo o estado civil.....	40
<b>Gráfico 3</b> – Relação numérica entre o género e a escolaridade dos entrevistados.....	41
<b>Gráfico 4</b> – Relação entre a idade e género dos entrevistados.....	41
<b>Gráfico 5</b> – Distribuição dos utentes que reportam alguma vez terem consumido nimesulida.....	42
<b>Gráfico 6</b> – Relação entre a escolaridade da amostra populacional e a indicação seguida para a toma de nimesulida.....	43
<b>Gráfico 7</b> – Relação entre a idade e a forma como ocorreu a toma de nimesulida.....	44
<b>Gráfico 8</b> – Distribuição percentual relativamente ao tempo total reportado pelos inquiridos para o tratamento com nimesulida.....	45
<b>Gráfico 9</b> – Relação percentual entre a duração do tratamento com o número de saquetas ou comprimidos tomados.....	46
<b>Gráfico 10</b> – Distribuição percentual segundo os inquiridos terem ou não efeitos secundários após toma de nimesulida.....	47
<b>Gráfico 11</b> – Relação entre a escolaridade segundo informação ao médico ou farmacêutico.....	47
<b>Gráfico 12</b> – Distribuição das idades segundo a informação ao médico e farmacêutico.....	48

**Gráfico 13** – Relação entre os efeitos indesejáveis e a duração do tratamento.....49

**Gráfico 14** – Relação entre género e o motivo pelo qual tomaram nimesulida.....49

## **I – Introdução**

### **I.1. Enquadramento da Monografia**

O estudo do uso da nimesulida em Portugal tornou-se imperioso, devido à polémica que se instalou sobre a segurança deste fármaco recentemente. Foram surgindo preocupações com os seus possíveis efeitos hepatotóxicos da nimesulida, o que levou a uma nova análise da sua segurança terapêutica por parte do Comité de Especialidades Farmacêuticas de Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) e da EMEA. Em alguns países europeus chegou mesmo a ser suspensa a autorização de introdução no mercado (AIM) da nimesulida, e noutros o seu uso foi restringido.

É importante avaliar se, de facto, as pessoas estão informadas relativamente ao fármaco e se tomam o fármaco de acordo com as directrizes emanadas pelo Infarmed. Será ainda importante avaliar quais os efeitos secundários e se os doentes os relacionam com a toma de medicamentos contendo nimesulida.

Na porção inicial desta monografia será efectuada uma revisão da história da nimesulida, indicação das suas propriedades físico-químicas e descrição do seu mecanismo de acção. A sua posologia habitual, possíveis interacções medicamentosas e efeitos adversos também serão abordados.

No enquadramento deste estudo foi elaborado um inquérito, que posteriormente foi efectuada à população de utentes de 5 farmácias da região norte, tendo sido a amostra de 99 utentes. Os dados foram tratados estatisticamente no programa informático SPSS. Estes dados, após análise e discussão, permitiram a concretização de uma conclusão.

## **I.2. Nimesulida**

### **I.2.1. História**

A nimesulida é um fármaco da classe dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), com efeito anti-inflamatório, antipirético e analgésico (Larini, 2007; Tan *et al.*, 2007).

Foi desenvolvida pelo Dr. George Moore e colaboradores nos Laboratórios Riker, sendo posteriormente licenciada pela companhia de saúde Suíça, Helsinn Healthcare SA, que adquiriu os direitos exclusivos em todo o mundo para o fármaco em 1976. Este laboratório continuou a efectuar investigações intensivas no fármaco o que lhe permitiu o registo e comercialização mundial (Tan *et al.*, 2007; Helsinn Healthcare press release 18/10/2007; <http://www.nimesulide.net>).

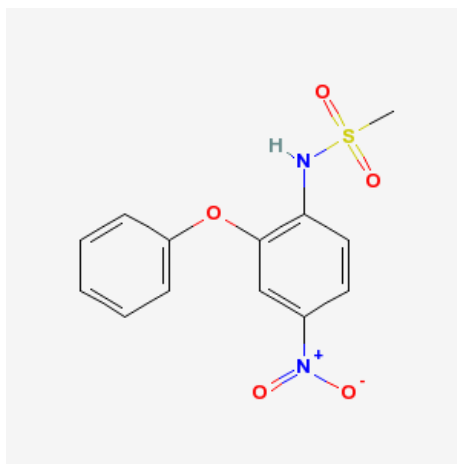
A nimesulida é actualmente comercializada em cerca de 50 países em todo o mundo, sob diferentes nomes de marca, estando disponível em comprimidos de 100mg, grânulos em saquetas de 100mg e supositórios de 200mg. Está ainda disponível em alguns países na forma de gotas orais e suspensão oral na concentração de 50mg/ml (Larini, 2007; Helsinn Healthcare press release 18/10/2007; <http://www.nimesulide.net>).

Em Portugal encontra-se aprovada desde 1985, estando classificada quanto ao modo de dispensa como medicamento sujeito a receita médica obrigatória e é um dos fármacos anti-inflamatórios mais prescritos (Nimesulida – Circular informativa Nº 063/CD, 21/05/2007).

Os nomes comerciais em Portugal são vários, como por exemplo: Nimed, Aulin, Donulide, Nimesulida Jabasulide, entre outros. Genéricos da nimesulida já estão disponíveis. A descoberta da nimesulida, um inibidor *in vitro* com maior afinidade para a ciclooxigenase (COX) tipo 2, estimulou vários laboratórios a desenvolver novos e mais eficientes inibidores da COX<sub>2</sub> (Larini, 2007; Helsinn Healthcare press release 18/10/2007; <http://www.nimesulide.net>).

### I.2.2. Propriedades físico-químicas

Nimesulida difere dos restantes AINEs devida à presença de um grupo sulfanílico, no lugar de um grupo carboxílico. O nome químico do composto, 4-nitro-2-fenoxi-trifluorometano-sulfonamida, serviu de base para o nome genérico do fármaco, isto é, nimesulida.



**Figura 1** – Imagem a duas dimensões da nimesulida, (In.

<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=4495>. Consultado em 20/03/09)

Quimicamente, trata-se de um anti-inflamatório ácido, com um pH entre 6,4 e 6,8, cujo ponto de ebulição varia entre os 147-148° C. Nimesulida é um pó cristalino amarelo, solúvel em acetona, clorofórmio e acetato de etilo. Tem baixa solubilidade em etanol e é praticamente insolúvel em sistemas aquosos, apresentando uma solubilidade de 0,01 mg/ml. Esta característica dificulta as formulações farmacêuticas orais e injectáveis conduzindo a uma biodisponibilidade variável. Apresenta um peso molecular de 308.30978 g/mol e a sua fórmula molecular é C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (Piel *et al.*, 1997). Foram desenvolvidos estudos no sentido de melhorar a solubilidade deste fármaco, e chegou-se à conclusão que a formação de um complexo de nimesulida com L-Lysina e β- ciclodextrina aumentava em 10 vezes a sua solubilidade (Piel *et al.*, 1997). Contudo, Jouzeau *et al.* (1997) verificou que os efeitos adversos gástricos provocados pelo fármaco se deviam à elevada concentração deste na mucosa gástrica. Sendo assim, suspeitou-se que a solubilidade atingida pelo complexo nimesulida-β-ciclodextrina poderia resultar num aumento da irritação gástrica, devido a uma elevada concentração local do fármaco.

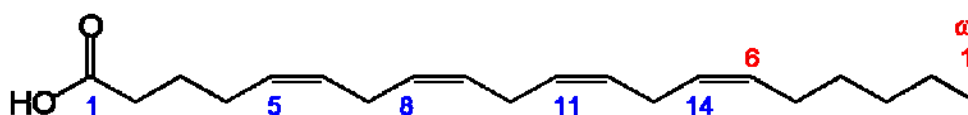
### I.2.3. Farmacologia

#### I.2.3.1. Propriedades farmacodinâmicas

O primeiro relatório sobre as propriedades farmacodinâmicas deste fármaco surgiu em 1975, e mostrou uma elevada actividade inflamatória, analgésica e antipirética, apresentando uma baixa toxicidade, uma incidência moderada de efeitos gástricos e um elevado índice terapêutico (Biscarinni *et al.*, 1988).

##### I.2.3.1.1. Efeito anti-inflamatório

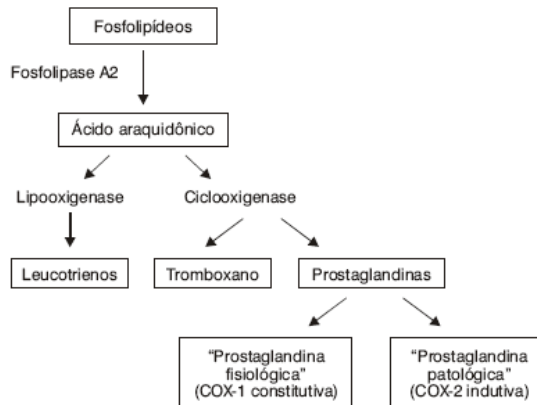
A inflamação é um mecanismo de defesa dos organismos, que pode ser desencadeado por vários tipos de agentes agressores, nomeadamente agentes infecciosos, físicos, químicos e isquémicos. A inflamação caracteriza-se por rubor, dor e incapacidade funcional, evoluindo em fases distintas. A fase aguda reflecte a resposta inicial à lesão tecidual. Esta é caracterizada por vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, sendo mediada pela libertação de histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas (PGs) e leucotrienos, estes dois últimos designados por eicosanóides. Na fase subaguda ocorre infiltração de leucócitos e macrófagos e na fase crónica há degenerescência e fibrose dos tecidos (DeLucia, 2004; Larini, 2007). A principal fonte dos mediadores da resposta inflamatória, nomeadamente das PGs é o ácido araquidónico (AA) (ácido 5, 8, 11, 14-eicosanotetranóico), que é um ácido gordo insaturado contendo 20 átomos de carbono, com quatro ligações duplas e que é libertado por diversos estímulos, nomeadamente por uma lesão celular (Larini, 2007).



*Figura 2 – Estrutura química do ácido araquidónico*

(In. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/57/AAnumbering.png>. Consultado a 16/03/09)

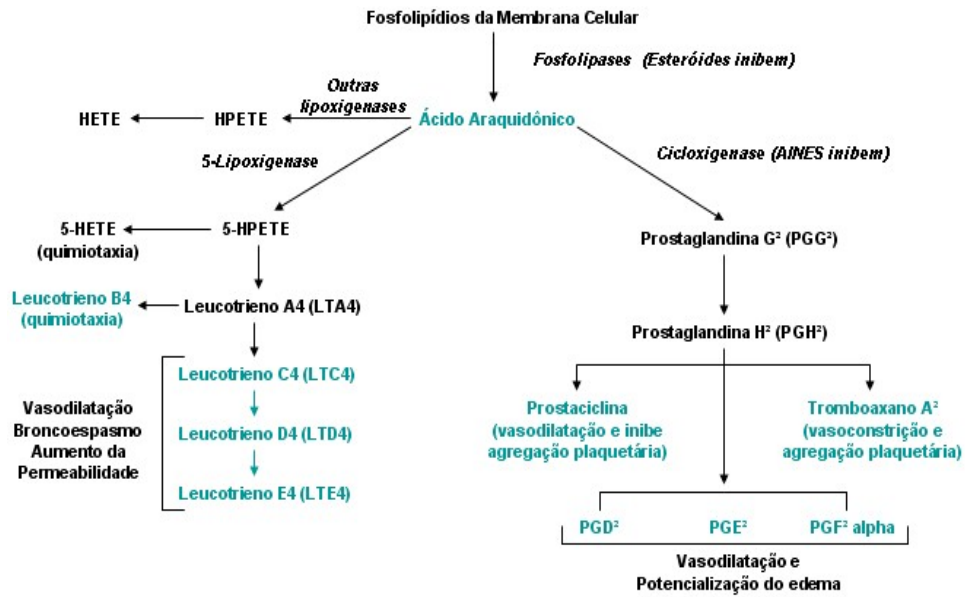
Depois de formado, o AA livre é biotransformado por duas vias principais, através das enzimas COX, que catalisam a biossíntese das PGs, dos tromboxanos (TXs) e da prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) e através da via que inicia a síntese dos leucotrienos (LTs) pelas várias lipooxigenases. A primeira etapa na síntese das PGs é catalisada pela COX que converte o AA em PGG<sub>2</sub> (Larini, 2007).



**Figura 3** – Mecanismo de acção dos AINEs

(In. [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000700011&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000700011&script=sci_arttext). Consultado em 20/03/09)

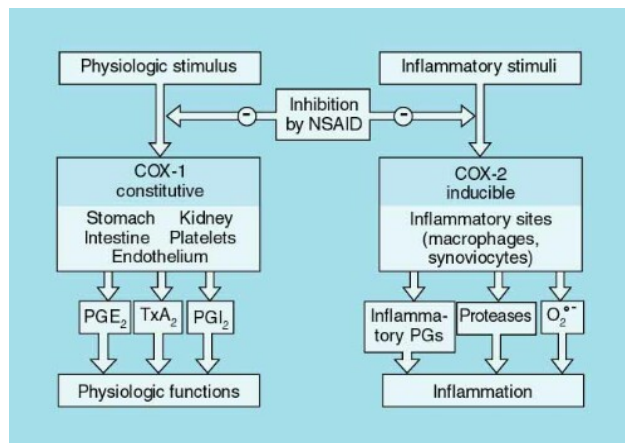
A síntese das PGs e dos TXs inicia-se através da oxigenação e ciclização de um anel pentano, pela acção da COX, com formação do endoperóxido instável (PGG<sub>2</sub>), que posteriormente é convertido pela peroxidase em prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). Este vai servir de substrato intermediário para a síntese das PGs, dos TXs e das PGI<sub>2</sub>, dependendo do tipo de células. Nas plaquetas, esta via leva à formação do tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) e do tromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>). A síntese da PGI<sub>2</sub>, ocorre no endotélio vascular e nas células musculares lisas, enquanto nos macrófagos formam-se principalmente PGs, nomeadamente PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> e PGF<sub>2α</sub> (Larini, 2007).



**Figura 4** – Mecanismo de ação dos AINES mais pormenorizado

(In. <http://www.hipertrofia.org/forum/lofiversion/index.php?t3207.html>. Consultado em 20/03/09)

Os efeitos anti-inflamatório, analgésico e antipirético dos AINES devem-se à ação primária desses fármacos na inibição da COX e, por conseguinte, na inibição da formação das PGs (Larini, 2007).

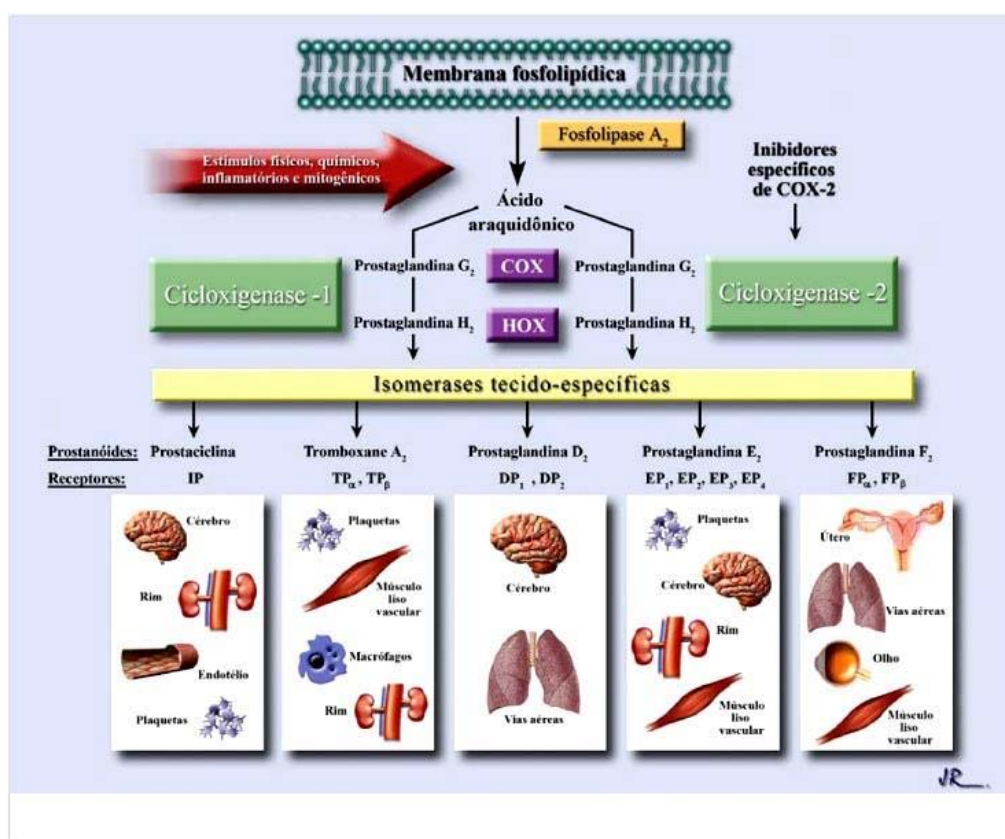


**Figura 5** – Descrição das duas isoformas: COX<sub>1</sub> (constitutiva) e COX<sub>2</sub> (indutível).

(In. <http://www.uninet.edu/cin2001/html/conf/bala/bala.html>. Consultado em 20/03/09)

A COX é uma glicoproteína, encontrada predominantemente na membrana do retículo endoplasmático. Existem duas formas, ou isoenzimas: a COX<sub>1</sub> e COX<sub>2</sub>. A COX<sub>1</sub> é uma

enzima constituinte normal do sistema nervoso central e periférico e é constitutiva na maioria das células e tecidos, sendo responsável pela produção fisiológica de eicosanóides. Os eicosanóides formados pela COX<sub>1</sub> possuem várias funções, tais como protecção da mucosa gástrica, agregação plaquetária, inibição da trombogénese e manutenção da função renal, entre as mais importantes. A COX<sub>2</sub> é induzida de forma acentuada em fibroblastos, células endoteliais e musculatura vascular, durante o processo inflamatório. Ou seja, é induzida nas células inflamatórias quando estas são activadas, fundamentalmente pelas citocinas inflamatórias primárias: a interleucina-1 e o factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (Larini, 2007; Cashman e McAnulty, 1995).

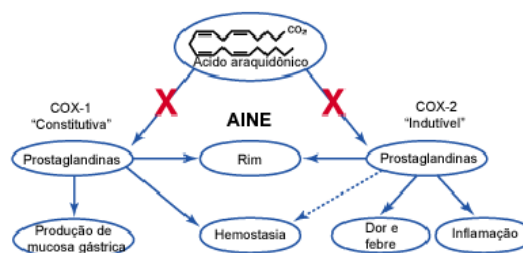


**Figura 6** – Representação esquemática da produção e acção das prostaglandinas.

(In. [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2005001600016](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2005001600016). Consultado em 20/03/09)

Atendendo que a resposta inflamatória é bastante complexa e envolvem mediadores múltiplos, os fármacos anti-inflamatórios apresentam um certo grau de inespecificidade, bloqueando mais que um receptor ou processo a fim de assegurarem a sua acção anti-

inflamatória (DeLucia, 2004). Os AINEs inibem a síntese das PGs em doses muito baixas mas, em regra, não interferem com os leucotrienos, que também são derivados do AA. Posto isto, conclui-se que os AINEs exercem os seus efeitos anti-inflamatórios e a também generalidade de efeitos indesejáveis por inibição da síntese de PGs (Esteves *et al.*, 2001).



**Figura 7** – Mecanismo de acção dos AINES (In. Vane, 1998).

A capacidade dos AINEs de inibir a produção de PGs no sistema nervoso central, depende de alguns factores, nomeadamente, a concentração plasmática, a ligação a proteínas plasmáticas, o fluxo sanguíneo cerebral, a permeabilidade da barreira hematoencefálica e a concentração no líquido cerebrospinal. (Larini, L. 2007)

Os AINEs inibidores não selectivos da COX<sub>1</sub> e COX<sub>2</sub>, actuam rapidamente na dor, inibindo a produção de PGs no sistema nervoso central e periférico, ao passo que os inibidores selectivos da COX<sub>2</sub> evitam a produção imediata de PG no sistema nervoso central, mas não inibem imediatamente a sua produção periférica. Por este motivo, os AINEs são eficazes no tratamento da dor na artrite, na dismenorreia, na dor de dentes e na dor de origem muscular, pois estas são provocadas pelo aumento da síntese de PGs locais (Larini, 2007).

A maioria dos AINEs foram desenvolvidos antes do aparecimento dos inibidores selectivos da COX<sub>2</sub>, inibindo ambas as COX (DeLucia, 2004). Foi feito um estudo com as duas formas de COX isoladas (COX<sub>1</sub> e COX<sub>2</sub>) de vesículas seminais e placenta de ovinos e concluiu-se que a nimesulida, de facto, mostrou alguma afinidade para a inibição da COX<sub>2</sub>. Demonstrou-se também *in vitro* que a nimesulida não afectava a actividade da COX<sub>1</sub> até à

concentração de  $1\mu\text{mol/L}$  e tinha um concentração inibitória 50% maior que  $100\mu\text{mol/L}$ . Concluiu-se portanto através do tempo de dependência, que a nimesulida apresenta um efeito inibitório com maior afinidade sobre a  $\text{COX}_2$  e um fraco efeito inibitório sobre a  $\text{COX}_1$  (Vago *et al.*, 1995).

#### **I.2.3.1.2. Efeito antipirético**

È um centro localizado no hipotálamo que controla a temperatura do corpo humano, mantendo o equilíbrio necessário entre a perda e a produção de calor (Larini, 2007). A febre é causada normalmente por infecções quando há agressões celulares. Nestas situações, as endotoxinas bacterianas provocam a libertação da interleucina 1 (IL-1) e nos macrófagos estimulam a produção de  $\text{PGE}_2$  no hipotálamo via  $\text{COX}_2$  (Larini, 2007; Esteves *et al.*, 2001). Os AINEs inibem a produção da  $\text{PGE}_2$  de modo que baixam a temperatura para níveis normais por aumento das perdas térmicas. Contudo, os AINEs não antagonizam o efeito pirogênico da  $\text{PGE}_2$ , apenas impedem a subida da temperatura induzidas pelas citocinas (Esteves *et al.*, 2001).

#### **I.2.3.1.3. Efeito analgésico**

Os AINEs são geralmente classificados como analgésicos fracos, sendo eficazes na dor leve e moderada. A sua acção é principalmente periférica, diminuindo a biossíntese e libertação das PGs que sensibilizam os receptores da dor aos mediadores inflamatórios, como a bradicinina. Os AINEs são portanto eficazes na artrite, em dores de origem vascular e muscular, odontalgia, e dismenorreia, todas estas afecções que se associam a um aumento da síntese local de PGs (DeLucia, 2004; Rang, 2008).

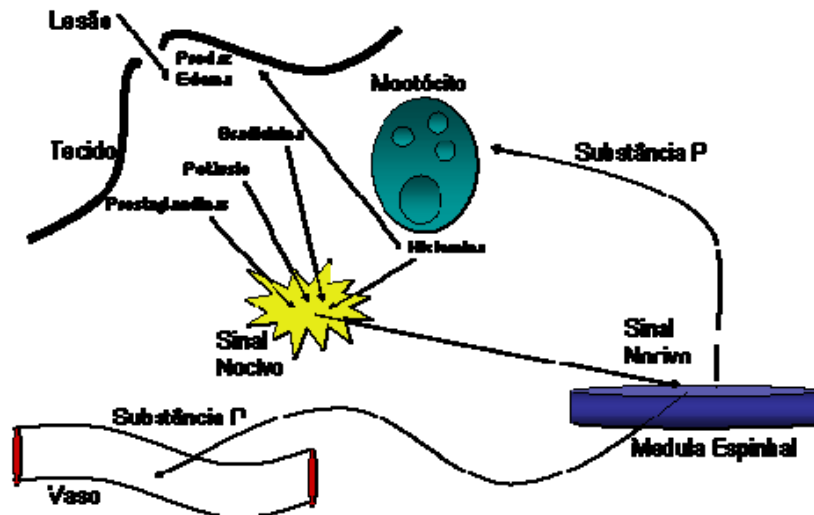


Figura 8 – Esquema de uma lesão tecidual com os seus efeitos locais e medulares.

(In. [http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=6&materia\\_id=107&materiaver=1](http://www.sistemanervoso.com/pagina.php?secao=6&materia_id=107&materiaver=1). Consultado em 20/03/09)

Além desta acção periférica, existe uma segunda acção dos AINEs, na região central, (menos caracterizada), possivelmente ao nível da espinal medula. As lesões inflamatórias aumentam a libertação de PGs na medula, promovendo a facilitação da transmissão das fibras da dor. A acção da PGE<sub>2</sub> na região dorsal da espinal medula aumenta a condutância ao cálcio e diminui a do potássio, provocando um potencial excitatório. Sendo assim a administração intratecal dos antagonistas da PGE<sub>2</sub> causa redução da dor. Os AINEs vão actuar na inibição da produção de PGs, principalmente da PGE<sub>2</sub> (Larini, 2007).

#### **I.2.3.1.4. Outros efeitos**

##### **I.2.3.1.4.1. Efeito na libertação da histamina**

Foi efectuada uma investigação, envolvendo a nimesulida e o seu principal metabolito (4-hydroxi-nimesulida), sobre a libertação da histamina e dos mediadores químicos (sulfidopéptidos, PGD<sub>2</sub>), nos basófilos e nos mastócitos isolados do parênquima pulmonar (HLMCs) e células cerebrais (HSMCs). Concluiu-se que a nimesulida e o seu metabolito 4-hydroxi-nimesulida, inibiam na proporção de 60% e 90% respectivamente, a libertação da histamina dos basófilos. Notou-se, também, que inibia a síntese do leucotrieno C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) nos basófilos, o LTC<sub>4</sub> e a prostaglandina D<sub>2</sub> do HLMCs e as PGD<sub>2</sub> do HSMCs (Casolaro *et al.*,

1993). Berti *et al.* (1990) estudou a actividade anti-histamínica da nimesulida e comprovou, através da análise da actividade dos receptores específicos H<sub>1</sub> presentes no tecido da traqueia de um porco, que a nimesulida inibia a libertação da histamina. Notou, contudo, que o efeito da nimesulida foi não competitivo e que a inibição ocorreu a nível da broncoconstrição (69%), assim como na formação do TXB<sub>2</sub> (93%) induzida pela histamina.

#### **I.2.3.1.4.2. Efeitos gástricos**

No estômago, a COX<sub>1</sub> é responsável pela produção das PGs citoprotectoras, ao passo que, a COX<sub>2</sub> é expressa em menor quantidade (Kargman *et al.*, 1996). Estudos revelaram que na parte superior do tracto gastrointestinal, as PGs citoprotectoras reduzem totalmente os danos gástricos induzidos pelos sais biliares, álcool, ácidos e bases fortes e AINEs. Esta protecção baseava-se na redução das secreções gástricas, na manutenção do fluxo sanguíneo da mucosa, na estimulação da secreção de muco e de bicarbonato e, também, na manutenção da integridade da mucosa (Whittle, 1976).

Segundo estudos realizados por Kargman *et al.* (1996) chegou-se à conclusão que no estômago e intestino, tanto nos animais como nos humanos, a actividade da COX<sub>2</sub>, não era detectável, ao contrário da COX<sub>1</sub>. Daí surgiu a base da argumentação de que os inibidores da COX<sub>2</sub> não afectam minimamente o estômago. Contudo, ocorreu alguma especulação em relação aos inibidores da COX<sub>2</sub>, ou seja até que ponto não afectariam o estômago, dada a menor selectividade dos testes *in vitro*, comparativamente com os testes *in vivo*. A COX<sub>2</sub> é responsável pela produção das PGs em situações de úlceras gastrointestinais. Se utilizarmos inibidores da COX<sub>2</sub> nesta situação patológica, há diminuição da produção destas, o que pode resultar num atraso no processo de cicatrização das úlceras e levar, inclusive, a uma exacerbação da inflamação. Realizaram-se mais estudos, para verificar se realmente os inibidores selectivos da COX<sub>2</sub> não causavam lesão da mucosa gástrica (Wallace *et al.*, 1998). Após um estudo realizado por Schmassmann *et al.* (1998) este detectou uma acumulação de COX<sub>2</sub> nos monócitos, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais, após uma úlcera gástrica. Isto só vem comprovar que de facto a COX<sub>2</sub> é induzida quando há uma lesão gastrointestinal. Gretzer *et al.* (1998) num estudo realizado em ratos experimentais chegou aos mesmos resultados, ou seja, observou que os inibidores com alguma afinidade para a COX<sub>2</sub> retardavam significativamente a cicatrização em úlceras crónicas. Estes estudos permitiram

concluir que a COX<sub>2</sub> é induzida na mucosa gástrica durante a ulceração, com um possível papel no processo de cicatrização, mas em que a actividade protectora é reduzida.

#### **I.2.3.1.4.3. Efeitos dermatológicos**

Foi descrito por Piracini *et al.* (1994) que um tratamento com nimesulida (200mg por dia) diminui bastante a inflamação e reduz a dor em apenas poucos dias, em pacientes que padecem de dermatite. Caputo *et al.* (1996) descreveu um caso de uma criança de 9 anos de idade, que apresentava paraqueratose e que após um mês de tratamento com nimesulida (100mg durante 20 dias e 50 mg nos 20 dias seguintes), apresentou melhorias significativas, nomeadamente, o restabelecimento da mobilidade do dedo e regeneração da unha.

#### **I.2.3.1.4.4. Efeito no miométrio**

Ambas as COX, COX<sub>1</sub> e COX<sub>2</sub> são expressas em diferentes períodos no epitélio uterino e poderão ter influência na implantação do óvulo e no processo angiogénico relacionado com a formação da placenta (Chakraborty *et al.*, 1996). Gibb e Sun (1996) verificaram níveis elevados de COX<sub>2</sub> antes e depois do início do parto. O parto prematuro pode ser causado por uma infecção intra-uterina, resultante da libertação de factores endógenos que aumentam a produção de PGs. Dado que os inibidores com alguma afinidade para a COX<sub>2</sub> reduzem as PGs em membranas fetais isoladas, poderiam ser úteis para retardar o parto prematuro (Spaziani *et al.*, 1996).

Num dos primeiros estudos feitos para avaliar a actividade da nimesulida no miométrio em ratos de laboratório, verificou-se que esta reduzia e eliminava a actividade contráctil deste tecido. Suspeitou-se portanto, que a nimesulida enfraquecia e eliminava a reacção do miométrio dos ratos aos polipéptidos, nomeadamente a oxitocina, vasopressina e bradicinina. Felizmente, existem as PGs que se podem administrar que são capazes de restaurar a reactividade do miométrio aos polipéptidos, não alterando a reactividade em relação aos iões. Isso é importante, porque estimou-se que a nimesulida inibia a contracção do miométrio e também levava a uma inibição dos canais de cálcio (Malofiejew e Blaszkiewicz, 1979). Porém, a concentração de nimesulida necessária para suprimir a actividade espontânea do miométrio em mulheres grávidas é demasiadamente elevada comparativamente à

necessária para inibir a produção de PGs. Daqui, concluiu-se que o mecanismo da inibição contráctil do miométrio era independente do mecanismo da inibição da COX (Sawdy *et al.*, 1998). Devido ao mecanismo anteriormente falado, desenvolveram-se estudos no sentido de avaliar até que ponto a nimesulida actuava na dismenorreia. Num trabalho desenvolvido por Pirhonen e Pulkkinen (1995) foram criados dois tipos de grupos de estudo: 6mulheres sem estarem no período menstrual e outras mulheres que se encontravam no período menstrual. Ao primeiro grupo foi administrada nimesulida numa toma única de 100mg durante dois ciclos consecutivos. Ao segundo grupo foi administrada nimesulida, numa dosagem de 500mg por dia durante três ciclos consecutivos. Depois foram feitas análises ao útero e os resultados foram os seguintes: no caso do primeiro grupo não se verificou nenhuma alteração, ao passo que nas mulheres que se encontravam no período menstrual, a nimesulida fez com que os sintomas dolorosos da dismenorreia diminuíssem.

#### **I.2.4. Farmacocinética da nimesulida**

##### **I.2.4.1. Absorção e distribuição**

Muitos estudos foram realizados com a nimesulida, de modo a avaliar a sua concentração no plasma. Segundo Larini (2007), a nimesulida é bem absorvida quando administrada por via oral. Após uma única dose de 100mg, é obtido o pico de concentração máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) no plasma de 3 a 4 mg/L em cerca de duas horas (h).

Bernareggi (1998) efectuou um estudo que envolveu voluntários saudáveis que tomaram de 100mg de nimesulida. Verificou-se uma rápida e extensa absorção de nimesulida apresentando uma  $C_{m\acute{a}x}$  de 2,86-6,5 mg/L no espaço de 1,22-2,75h. Quanto à administração rectal, esta apresentou uma  $C_{m\acute{a}x}$  mais baixa, comparativamente com a administração oral. Este estudo permitiu também concluir que a presença de comida 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 de 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 extravasculares.

#### **I.2.4.2. Metabolização e eliminação**

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 reacções de hidroxilação. Foram identificados 16 metabolitos do fármaco, porém o metabolito principal é a 4-hidroxi-nimesulida, que é ainda activo farmacologicamente (Larini, 2007). O tempo de semi-vida ( $t_{1/2}$ ) da nimesulida é de cerca de 3,2 e 6 h. O tempo que decorre até ao aparecimento do metabolito 4-hidroxi-nimesulida na circulação é curto (cerca de 0,8 h). A sua constante de formação não é elevada, sendo consideravelmente inferior à constante de absorção da nimesulida.

Outro estudo, desta vez, levado a cabo por Gandini *et al.* (1991) verificou, que após uma administração oral de 200 mg de nimesulida, o metabolito formado, 4-hidroxi-nimesulida, atingiu a sua mais alta concentração (3,03  $\mu\text{g/ml}$ ) no plasma às 5,33h, apresentando uma aparente  $t_{1/2}$  de 4,78h. A 4-hidroxi-nimesulida é o único metabolito detectável no plasma e apresenta-se, quase na totalidade, sob a forma de glucoronato, sendo 98% excretado na urina, num período de 24h. Existem contudo, outros metabolitos que são detectados na urina e nas fezes na sua forma conjugada, mas em quantidades ínfimas (Bernareggi, 1998; Larini, 2007). A nimesulida é principalmente excretada via urinária (50,5-62,5%), sendo 1 a 3% excretada sob a 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 (RCM Nimed)

#### **I.2.5. Posologia**

A nimesulida deve ser usada durante o menor período de tempo possível, de acordo com a situação clínica (Infarmed, Circular informativa N° 079/CA, 2004). Quanto à posologia para um adulto, a nimesulida deve ser ministrada de 12 em 12 h (duas vezes por dia) por via oral na dose de 100mg, após as duas principais refeições. Relativamente aos idosos e adolescentes (de 12 a 18 anos), de acordo com o perfil cinético em adultos e as características farmacodinâmicas da nimesulida, a posologia mantém-se, pois não há necessidade de reduzir a dose diária nestes doentes. Quanto às crianças com menos de 12 anos não devem tomar medicamentos contendo nimesulida, pois está contra-indicado devido ao risco da síndrome de

Reye. Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada, com base na farmacocinética, não é necessário ajuste posológico (depuração da creatinina de 30-80ml/min), ao passo que em casos de insuficiência renal grave o uso de nimesulida está contra-indicado (depuração da creatinina <30 ml/min). Em doentes que sofrem de insuficiência hepática, o uso está igualmente contra-indicado (RCM Nimed).

Para definir a dose de nimesulida ideal no tratamento da osteoartrose dolorosa foi feito um estudo num grupo paralelo composto por 392 pacientes durante um mês. Os valores médios da intensidade da dor para o grupo que tomou nimesulida (50, 100 ou 200mg, duas vezes ao dia) são similares entre si e relativamente mais baixos que a média do grupo placebo. Os pacientes e os médicos acordaram que a eficácia da droga demonstrava diferenças significativas entre nimesulida 100mg e 200mg, com uma maior (embora não tão significativa) incidência de efeitos adversos (13 a 23%), com a dose mais alta. Assim, a nimesulida 100mg duas vezes ao dia foi considerada a dose óptima para o tratamento da osteoartrite (Bourgeois *et al.*, 1994).

#### **I.2.6. Interações medicamentosas.**

Os AINEs são prescritos para uso prolongado numa variedade de condições patológicas. Como resultado, eles são frequentemente prescritos em combinação com outros tipos de medicação, levando a possíveis interações. Estas interações têm sido detectadas por inúmeras investigações. Mas a maior parte das interações que foram estudadas até agora não denunciam nenhuma importância clínica (RCM Nimed; Larini, 2007).

Apesar de algumas semelhanças, a nimesulida difere dos convencionais AINEs 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 da coagulação. Se tal não puder ser evitado, deve ser feita uma monitorização rigorosa da actividade anticoagulante (RCM Nimed; Bernareggi, 1998). Auteri *et al.* (1991) demonstrou que nenhuma mudança significativa se observou no tempo de protrombina, tempo parcial da tromboplastina, fibrinogénio anemia ou tempo de sangramento em pacientes que já tenham

tomado varfarina (5mg por dia) juntamente com nimesulida (100mg duas vezes por dia, durante 7 dias).

Outro aspecto a ter em conta são as possíveis interacções farmacodinâmicas/farmacocinéticas que possam ocorrer com diuréticos. Em indivíduos saudáveis, a nimesulida diminui transitoriamente o efeito da furosemida na excreção do sódio e, em menor grau, na excreção do potássio, reduzindo portanto a resposta ao diurético. Também em relação à administração simultânea de nimesulida e furosemida verifica-se uma diminuição (cerca de 20%) da AUC e da excreção cumulativa da furosemida, sem afectar a sua depuração renal. Como tal, o uso concomitante de furosemida e nimesulida requer precauções em doentes renais ou cardíacos (RCM Nimed; Larini, 2007).

Como a nimesulida inibe o CYP2C9, é normal que as concentrações plasmáticas dos fármacos que são substratos desta enzima possam aumentar quando a nimesulida é usada concomitantemente (RCM Nimed).

A nimesulida interage com o metotraxato 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 (RCM Nimed; Bernareggi, 1998).

Relativamente às ciclosporinas é recomendada precaução, pois a nimesulida pode aumentar a nefrotoxicidade das ciclosporinas, devido ao efeito inibidor da nimesulida na síntese das PGs citoprotectoras renais (RCM Nimed).

Estudos *in vitro* demonstraram que a tolbutamida, o ácido salicílico e o ácido valpróico deslocavam a nimesulida dos locais de ligação. Contudo, apesar de um possível efeito sobre o teor livre destes fármacos, estas interacções não demonstraram significado clínico (RCM Nimed).

Em relação aos corticosteróides, a toma concomitante pode determinar um aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal. Os agentes antiagregantes plaquetários e

inibidores selectivos da recaptação da serotonina podem ter um risco aumentado de hemorragia gastrointestinal na presença da nimesulida (RCM Nimed; Larini, 2007).

Taniguchi *et al.* (1996) demonstrou que a administração de uma dose superior a 300 mg/Kg de nimesulida em monoterapia induzia convulsões, ao passo que o enoxicam, em doses inferiores a 5000 mg/Kg, não induzia convulsões em monoterapia. No entanto, a combinação de 200 mg/Kg de nimesulida com 400 mg/Kg de enoxicam, não induzia convulsões. Isto sugere a possibilidade de se usar a combinação dos dois para redução das convulsões.

A interacção entre a nimesulida (100 mg duas vezes por dia) e uma formulação de libertação lenta de teofilina (200 mg duas vezes por dia) foi também estudada por Auteri *et al.* (1991) e não se observou nenhum tipo de interacção farmacodinâmica. Contudo, a adição da nimesulida determina uma descida significativa dos valores médios plasmáticos da teofilina (de 133,1 para 118,5 mg/L/h), enquanto a farmacocinética da nimesulida não é alterada. A ligeira queda na concentração da teofilina não era nem biológica nem clinicamente significativa, mas pensa-se ter sido causada por indução enzimática.

Segundo Bernareggi (1998) não existem interacções significativas entre a nimesulida com a glibenclamida, anti-ácidos ou com a digoxina.

### **I.2.7. Efeitos adversos da nimesulida**

Os AINEs estão implicados num elevado número de efeitos adversos. O mecanismo não está completamente esclarecido, mas parece estar relacionado com a inibição da COX. Como a nimesulida tem alguma afinidade para a COX<sub>2</sub> e exhibe propriedades importantes sobre os mediadores de inflamação, normalmente é bem tolerada por pacientes intolerantes a AINEs.

No sistema nervoso central, os efeitos adversos da nimesulida mais comuns são sonolência, cefaleias, tonturas e vertigens. Quanto aos efeitos gastrointestinais, estes incluem náuseas, dor gástrica, dor abdominal, diarreia e hemorragias (Larini, 2007).

Tanto os AINEs clássicos, como os inibidores com alguma selectividade para COX<sub>2</sub>, como compartilham acções semelhantes é normal possuírem alguns efeitos adversos idênticos. A hepatotoxicidade, apesar de rara, é um efeito adverso dos AINEs e podendo ser grave. Por isso, alguns países optaram por retirar do mercado alguns AINEs.

Segundo Steenbergen *et al.* (1998) 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. 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 factores de risco, como administração de outros fármacos e a administração da nimesulida. Dos 6 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 6 pacientes, 4 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 restantes pacientes, o fígado retornou aos níveis normais dentro de um período tardio de 6 a 17 meses.

Tan *et al.* (2007) descreveu 3 casos de pacientes que, após ingestão de nimesulida em doses terapêuticas, desenvolveram icterícia. Os três pacientes apresentavam hepatite aguda e um deles morreu de insuficiência hepática fulminante.

Outro caso foi descrito por Nobre (2008), em que uma doente de 44 anos, residente em ambiente rural, apresentava um quadro inicial de leucorreia e adenopatias inguinais, sendo-lhe feita uma medicação com nimesulida. Após dois dias, a paciente desenvolveu sintomas constitucionais. Já em ambiente hospitalar, notou-se que apresentava icterícia, sufusão conjuntival e hiperémia orofaríngea. Foram feitas algumas análises laboratoriais e foi

detectada citopenia, citólise hepática marcada, colestase, insuficiência renal e elevação da proteína C reactiva. Os resultados revelaram, ainda, anticorpos antinucleares positivos, com um ligeiro aumento das imunoglobulinas M e E, e espessamento da parede vesicular. Foi feito também um teste de transformação linfoblástica para a nimesulida em que o resultado foi positivo. Sendo assim, teve de se suspender o fármaco o que permitiu uma melhoria dos sinais clínicos e laboratoriais. Contudo, os autores discutem as principais hipóteses diagnosticadas, enfatizando os critérios definidores de hepatotoxicidade e a dificuldade inerente à comprovação deste diagnóstico.

### **I.2.8. Oportunidades clínicas**

Andri *et al.* (1992) realizaram um estudo, em que alguns pacientes receberam uma combinação de 200mg de nimesulida por dia juntamente com uma dose de 120mg por dia de terfenadina. Este estudo demonstrou que havia uma tendência dos pacientes melhorarem em relação a alguns sintomas (dores de cabeça, dor de dentes, dismenorreia, após operações dolorosas, osteoartrite, otites, tendinites, inflamação do olho, gengivites) com a junção destes dois fármacos comparativamente com pacientes que apenas receberam terfenadina ou placebo. Isto indica a possibilidade de associar nimesulida com anti-histamínicos no tratamento de uma variedade de condições. Outros estudos foram realizados, de modo a comprovar que a nimesulida não apresenta apenas efeitos analgésicos, anti-inflamatórios e anti-piréticos.

#### **I.2.8.1. Cancro do Cólon**

Gustafson-Svard *et al.* (1996) observaram que a COX<sub>2</sub> é altamente expressa tanto nas células cancerígenas do colón humano ou animal bem como nos adenocarcinomas colorectais. Assim acredita-se que a actividade da COX esteja envolvida em processos que conduzam ao cancro do colón. Esta teoria é colmatada por estudos efectuados em ratos que foram mutados para possuírem polipose adenomatosa idêntica às dos humanos. Verificou-se que o desenvolvimento espontâneo de polipose intestinal nos ratos foi fortemente reduzida, quer pela supressão da COX<sub>2</sub>, quer pelo tratamento com um inibidor selectivo da COX<sub>2</sub>. (Eberhart *et al.*, 1994). Outro estudo desenvolvido por Nakatsugi *et al.* (1996) permitiu chegar à conclusão que a nimesulida reduzia em 52% os pólipos existentes no intestino dos ratos, o que

vem corroborar o que foi dito anteriormente. Posto isto, é provável que os AINEs com maior afinidade para a COX<sub>2</sub> possam ser utilizados profilaticamente, prevenindo o desenvolvimento de cancro em indivíduos geneticamente susceptíveis (Vane e Botting 1998).

#### **I.2.8.2. Doença de Alzheimer**

A actividade dos AINEs na doença de Alzheimer foi igualmente abordada. Surpreendentemente, Chang *et al.* (1996) verificaram que o teor da isoenzima COX<sub>2</sub> existente no tecido cerebral de pacientes que possuíam esta doença é mais baixa que o normal. Alegou-se então que os níveis da COX<sub>2</sub> seriam maiores na fase inicial da doença, contudo devido à grande perda de tecido neuronal nas fases posteriores à doença, esses níveis decresceram. Segundo Stewart *et al.* (1997) os inibidores com alguma afinidade para a COX<sub>2</sub> podem, de certa forma e em doses que não afectam o estômago, retardar o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Assim, os inibidores com alguma afinidade para a COX<sub>2</sub> poderiam ser vantajosos no tratamento precoce de indivíduos que se encontrem em situação de risco. Mais estudos específicos sobre a doença de Alzheimer e o efeito dos AINEs devem ser realizados antes de se tirarem conclusões indevidas.

## II – Metodologia

### II.1. Pertinência da investigação

Os medicamentos contendo nimesulida em formulações sistémicas tiveram o seu uso restringido por parte da EMEA, com efeitos a partir do dia 21 em Setembro de 2007. Devido a possíveis efeitos hepatotóxicos, foi necessário reavaliar as suas características, de modo a determinar se se deveriam manter no mercado. Foram emitidos várias alertas e lançadas várias recomendações emanadas da EMEA relativas a medicamentos que contenham este fármaco. Estas circulares permitiram manter os utentes e profissionais informados acerca do desenvolvimento destes medicamentos em Portugal. Apresenta-se de seguida, uma síntese (sinopse) das referidas circulares.

Com base na ocorrência de algumas reacções adversas hepáticas causadas por medicamentos contendo nimesulida, o Infarmed em Março e Maio de 2002 difundiu, duas circulares informativas sobre a suspensão da comercialização destes medicamentos na Finlândia e Espanha (Infarmed, Circular informativa Nº 079/CA, 2004). Como o mecanismo não se encontra totalmente esclarecido, estas reacções constituem o principal problema de segurança destes medicamentos, não sendo possível detectar quais os factores de risco específicos associados à ocorrência (Infarmed, Circular informativa Nº 079/CA, 2004).

Contudo, a EMEA, efectuou uma reavaliação das características de medicamentos contendo nimesulida e, em Abril de 2004, decidiu que estes medicamentos continuariam a ser comercializados, desde que a informação contida nos resumos das características informativas do medicamento fosse absolutamente cumprida (Infarmed, Circular informativa Nº 079/CA, 2004). Estes resumos foram actualizados de forma a incluir informação de segurança, quer relativamente à nimesulida, quer à classe dos AINEs. Posto isto, as principais conclusões do comité de peritos europeus da EMEA foram as seguintes:

1. “Apenas em casos como tratamento da dor aguda, tratamento sintomático da osteoporose, dismenorrea primária, a relação benefício-risco da nimesulida em formulações sistémicas é positiva”.

2. “As formulações tópicas estão indicadas no alívio sintomático da dor associadas a entorses e tendinites agudas traumáticas”.
3. “O medicamento deve ser usado o menor tempo possível e a dose máxima diária deve ser de 100mg duas vezes ao dia, administrados por via oral”.
4. “A nimesulida está contra-indicada em alguns casos, nomeadamente em crianças com idade inferior a 12 anos, no primeiro trimestre de gravidez, durante o aleitamento, em doentes com insuficiência hepática e em doentes com historial de reacção de hepatotoxicidade à nimesulida”.
5. “O tratamento deverá ser interrompido em doentes que venham a desenvolver efeitos adversos devido à interacção com medicamentos hepatotóxicos, bem como devido ao abuso de álcool” (Infarmed, Circular informativa N° 079/CA, 2004).

O comité de medicamentos de uso humano da EMEA recomendou que aspectos referentes às secções de contra-indicações, advertências, precauções de utilização, interacções medicamentosas e efeitos indesejáveis se encontrassem uniformizados em todos os estados membros da união europeia, no sentido de garantir que todos os doentes e profissionais de saúde tenham acesso à mesma informação de segurança (Infarmed, Circular informativa N° 109/CA, 2005).

Na sequência da circular de 18 de Maio de 2007, que informa sobre o problema da segurança da nimesulida desencadeado pela Irlanda, o Comité de Especialidades Farmacêuticas de Uso Humano iniciou a 21 de Maio de 2007 uma reunião que teve como objectivo analisar todos os dados actuais sobre esta matéria de modo a tomar uma decisão harmonizada a nível europeu (Infarmed, Circular informativa N° 063/CD, 2007). Assim na reunião de Maio de 2007 analisaram-se todos os dados científicos disponíveis sobre a nimesulida de modo a emitir uma opinião científica relativamente à possibilidade das autorizações de introdução no mercado de medicamentos contendo nimesulida serem mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas nos estados membros onde este medicamento se encontra comercializado (Infarmed, Circular informativa N° 076/CD, 2007). Nesta

reavaliação, determinou-se que a probabilidade de ocorrência de reacções adversas do foro hepático é muito rara, com uma frequência inferior a 1 caso em cada 10.000 doentes expostos ao medicamento. Em consequência, a relação benefício-risco do medicamento é positiva no tratamento da dor aguda, tratamento sintomático da osteoartrose dolorosa e dismenorreia primária, como atrás foi mencionado. A administração do medicamento está 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 (Infarmed, Circular informativa N° 062/CD, 2007).

Após todas as reuniões e feita a revisão da segurança hepática das formulações sistémicas dos medicamentos contendo nimesulida, a EMEA concluiu que os benefícios deste medicamento são superiores aos riscos, de modo que não se justifica que o medicamento seja retirado do mercado. Contudo é necessário tomar algumas precauções, nomeadamente, limitar a duração da sua utilização para um período máximo de 15 dias e também restringir o seu uso de forma a minimizar os riscos para o doente. Por fim, a informação disponibilizada aos médicos e doentes deve ser actualizada com o objectivo de minimizar o risco de hepatotoxicidade (Infarmed, Circular informativa N° 163/CD, 2007).

## **II.2. Definição da Pergunta de Partida**

Sabendo da importância da nimesulida na terapêutica, tornou-se importante saber de que forma os utentes da farmácia comunitária, na zona do Norte de Portugal, utilizam a nimesulida e se associam efeitos adversos á sua toma.

## **II.3. Objectivos de Investigação**

Tornou-se, deste modo, importante pesquisar e avaliar o uso da nimesulida por parte dos doentes em Portugal. Foi objectivo desta monografia verificar qual o nível de informação dos doentes portugueses sobre o fármaco nimesulida, qual o uso terapêutico que lhe atribuem, o regime posológico habitual e duração do tratamento. Será ainda importante verificar se relacionam a ocorrência de reacções adversas com a toma da medicação e se estas mesmas foram comunicadas aos profissionais de saúde, farmacêuticos ou médicos.

Mais discriminadamente, o processo de investigação orientar-se-á no sentido de encontrar resposta às seguintes questões de investigação:

1. Determinar qual a percentagem de utentes das farmácias do Norte que usam a nimesulida;
2. De que forma foi feita a toma, demonstrando a percentagem de indivíduos que se auto medicaram, relacionando-a com a idade e escolaridade;
3. Verificar quais os motivos que levaram as pessoas a tomar nimesulida;
4. Descrever durante quanto tempo é feito o tratamento com nimesulida;
5. Relacionar o tempo que efectuou o tratamento com o número de comprimidos ou saquetas tomadas;
6. Descrever se o medicamento provoca ou não efeitos adversos relacionando-os com a idade da pessoa em questão;
7. No caso de existir efeitos adversos, determinar a percentagem que informa o médico ou farmacêutico da sua ocorrência relacionando com a idade e escolaridade.

#### **II.4. População/Amostra**

A necessidade de conhecer a população relativamente ao uso de medicamentos contendo nimesulida, impulsionou um processo de recolha e análise de informação. Contudo devido à dificuldade e impossibilidade de estudar a totalidade da população, foi necessário recorrer à recolha de amostras. Segundo (Louis, 2002) “a amostragem é necessária porque em geral não é prático nem viável buscar informação de cada membro da população”. A dimensão da amostra é importante, pois deve-se ter em conta a precisão requerida para os resultados.

Neste estudo a população é constituída pelos utentes de 5 farmácias no Norte de Portugal. A amostra do presente estudo é constituída por 99 utentes que frequentaram estas cinco farmácias do norte. Estes dados, assumem-se representativos da população de utentes das farmácias do Norte de Portugal.

## **II.5. Questões éticas em Investigação**

De acordo com os códigos de ética foram desenvolvidos cinco princípios: direito à autodeterminação, à intimidade, à confidencialidade, à protecção contra o desconforto e o prejuízo e um tratamento justo e leal, que foram aplicados neste estudo.

Os utentes frequentadores das 5 farmácias do Norte de Portugal, foram informados do âmbito e a finalidade do estudo. O utente foi informado de que a sua participação é estritamente pessoal e voluntária e que as respostas serão mantidas em anonimato, tendo sido pedido o consentimento informado.

## **II.6. Tipo de estudo**

Dadas as características deste trabalho, foi elaborado um estudo descritivo de carácter exploratório, inserido num paradigma quantitativo. Assim foi possível descrever os factos em análise, explorar os fenómenos em estudo e as diferentes relações entre eles, assim como, quantificar os dados recolhidos.

## **II.7. Instrumentos de colheita de dados**

O instrumento utilizado para medir a variável em estudo, é constituído por um inquérito dividido em duas partes (ANEXO I). A primeira constituída pelo questionário sócio-demográfico, que tem como finalidade caracterizar os doentes da amostra e é constituída pelos seguintes dados: sexo; idade; estado civil e nível de escolaridade. A segunda composta pelo inventário das questões relativas ao uso por parte dos utentes da farmácia do Norte de Portugal de oficina da nimesulida.

Uma vez que a amostra inclui indivíduos com baixo nível de escolaridade ou indivíduos com restrições físicas para a escrita, foram dados pelos farmacêuticos dessas farmácias os esclarecimentos necessários, procurando não ultrapassar o conteúdo do texto

apresentado, de modo que o utente tenha obtido uma correcta interpretação das questões do inquérito.

## **II.8. Tratamento e análise dos dados**

Depois de definir o problema a estudar, da planificação do inquérito e da recolha dos dados, é necessário organizar os dados. Esta organização consiste em "resumir" os resultados obtidos de uma forma simples e clara para melhor serem interpretados. Sendo que este estudo é de natureza quantitativa, após a colheita de dados, o processamento destes foi feito com recurso ao computador com apoio do programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), para o Windows. Serão usadas medidas de tendência central, estatísticas de resumo.

A apresentação dos dados pode ser feita de várias maneiras. Contudo, numa abordagem mais acessível, os dados irão ser apresentados em gráficos de barras e diagramas circulares.

## **II.9. Resultados**

Após a recolha dos inquéritos, estes foram analisados de modo a tornar os dados úteis e interpretáveis. Assim, nesta secção, apresentam-se dos resultados em forma de gráficos obtidos a partir do programa informático SPSS.

Numa primeira fase, são apresentados gráficos de modo a definir a informação que permite caracterizar a amostra populacional em estudo sob o ponto de vista sócio-demográfico, descrevendo os seguintes dados: sexo; idade; estado civil e nível de escolaridade, seguindo a ordem pela qual as perguntas surgem no questionário.

### II.9.1. Caracterização da amostra

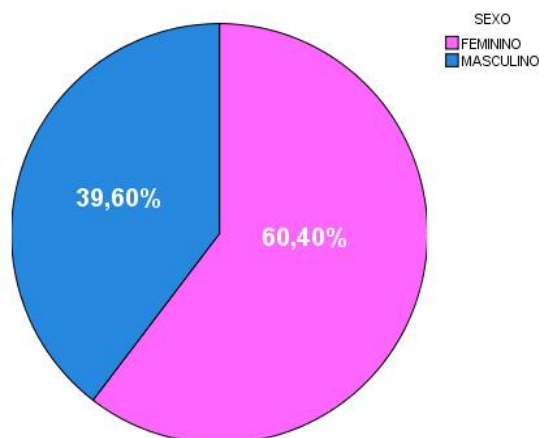


Gráfico 1 – Distribuição dos entrevistados segundo o género.

Pelo gráfico 1 podemos constatar, que dos 99 utentes que constituem a amostra deste estudo, 60% pertencem ao sexo feminino e 40% pertencem ao sexo masculino. Através da análise de dados, verifica-se que existe assim uma ligeira predominância do género feminino nesta amostra.

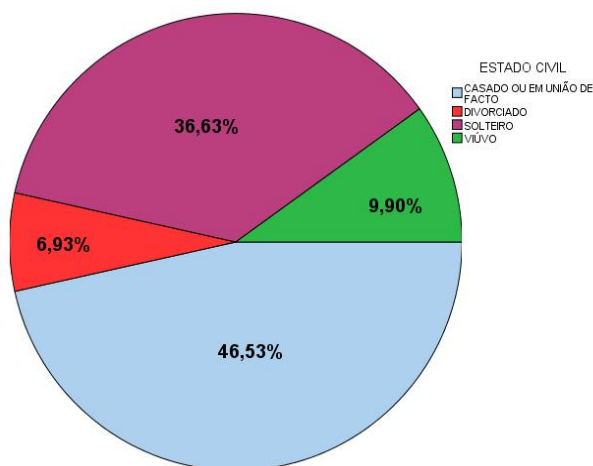


Gráfico 2 – Distribuição percentual segundo o estado civil.

Pela análise do gráfico 2, verifica-se que a maior parte dos inquiridos são casados ou em união de facto (47%), seguindo-se os solteiros (37%), viúvos (10%) e divorciados (7%).

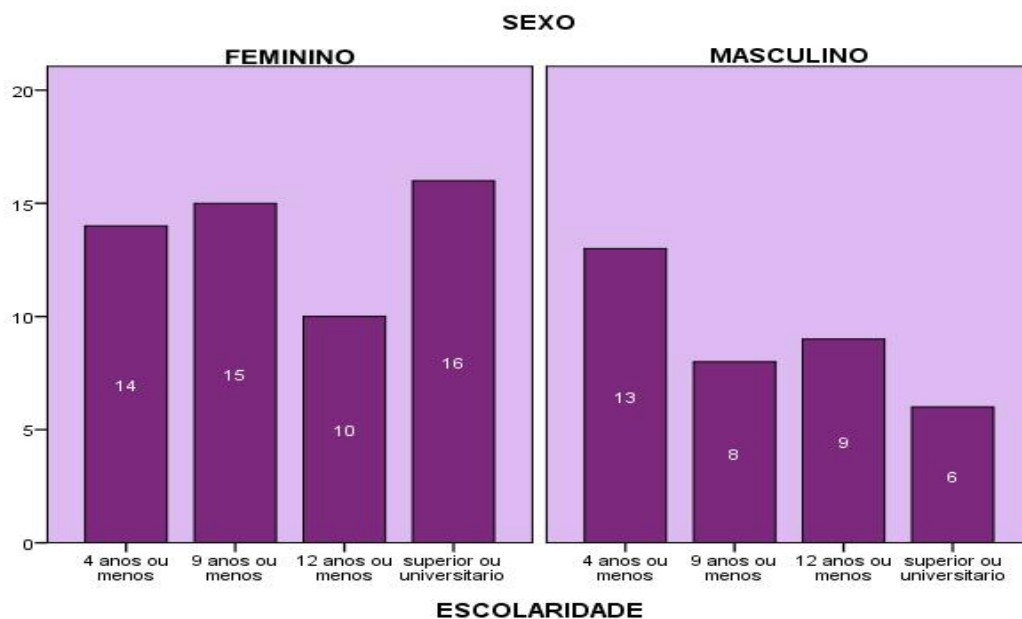


Gráfico 3 – Relação numérica entre o género e a escolaridade dos entrevistados.

Através da análise do gráfico 3, verifica-se que as utentes do sexo feminino incluídas no estudo apresentam uma distribuição homogénea entre os diversos níveis de ensino. No caso dos elementos do sexo masculino, tal não se verifica: há 13 elementos que possuem 4 anos ou menos de escolaridade e apenas 6 elementos frequentaram o ensino superior ou universitário.

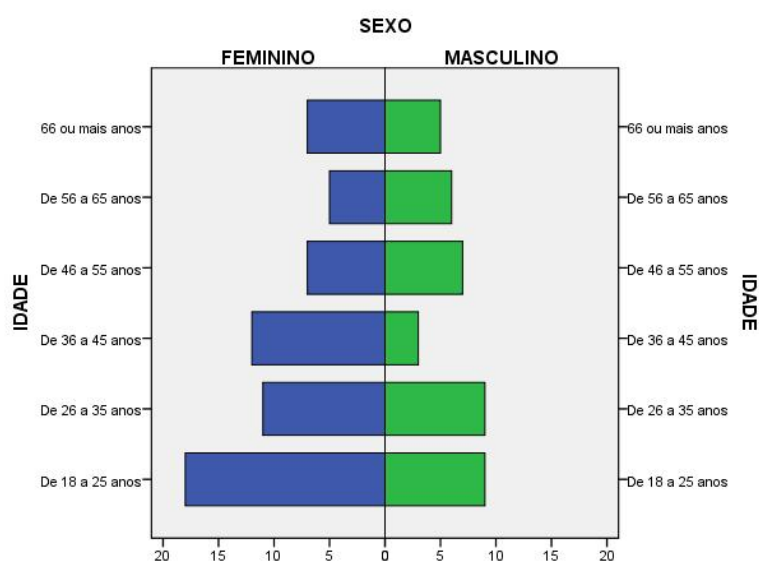


Gráfico 4 – Relação entre a idade e o género dos entrevistados.

De acordo com o referido no gráfico 4, verifica-se que, relativamente ao sexo feminino, a maior parte da amostra se caracteriza por idades essencialmente compreendidas entre os 18 e 45 anos. São menos frequentes as idades situadas entre os 46 e os 66 anos. No caso dos indivíduos do sexo masculino, existe uma maior homogeneidade na distribuição das idades. A faixa etária dos 36 aos 45 anos é a que apresenta menor número de indivíduos.

### **II.9.2. Descrição do uso do medicamento nimesulida**

Neste ponto, e após caracterização da amostra do ponto de vista sócio-demográfico, apresentam-se os gráficos relativos á descrição do uso do medicamento nimesulida.

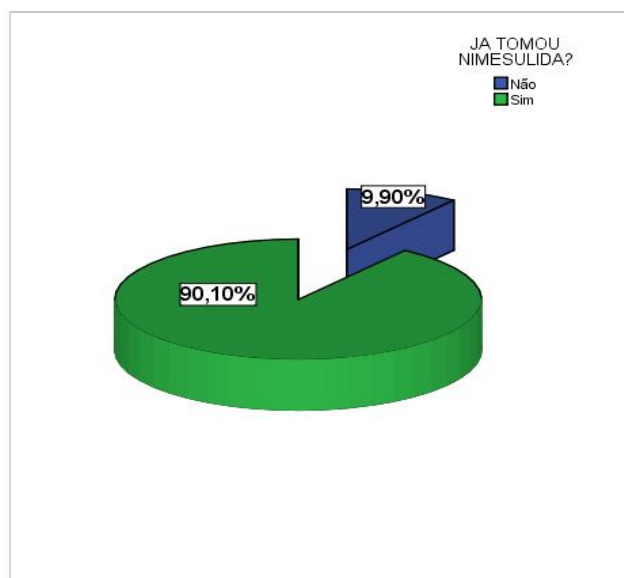


Gráfico 5 – Distribuição percentual dos utentes que reportam alguma vez terem consumido nimesulida.

Da análise do gráfico 5, conclui-se que a larga maioria dos inquiridos (90 %) reportam já terem tomado nimesulida, pelo menos uma vez na vida, comparativamente, aos que reportam nunca terem tomado (10%).

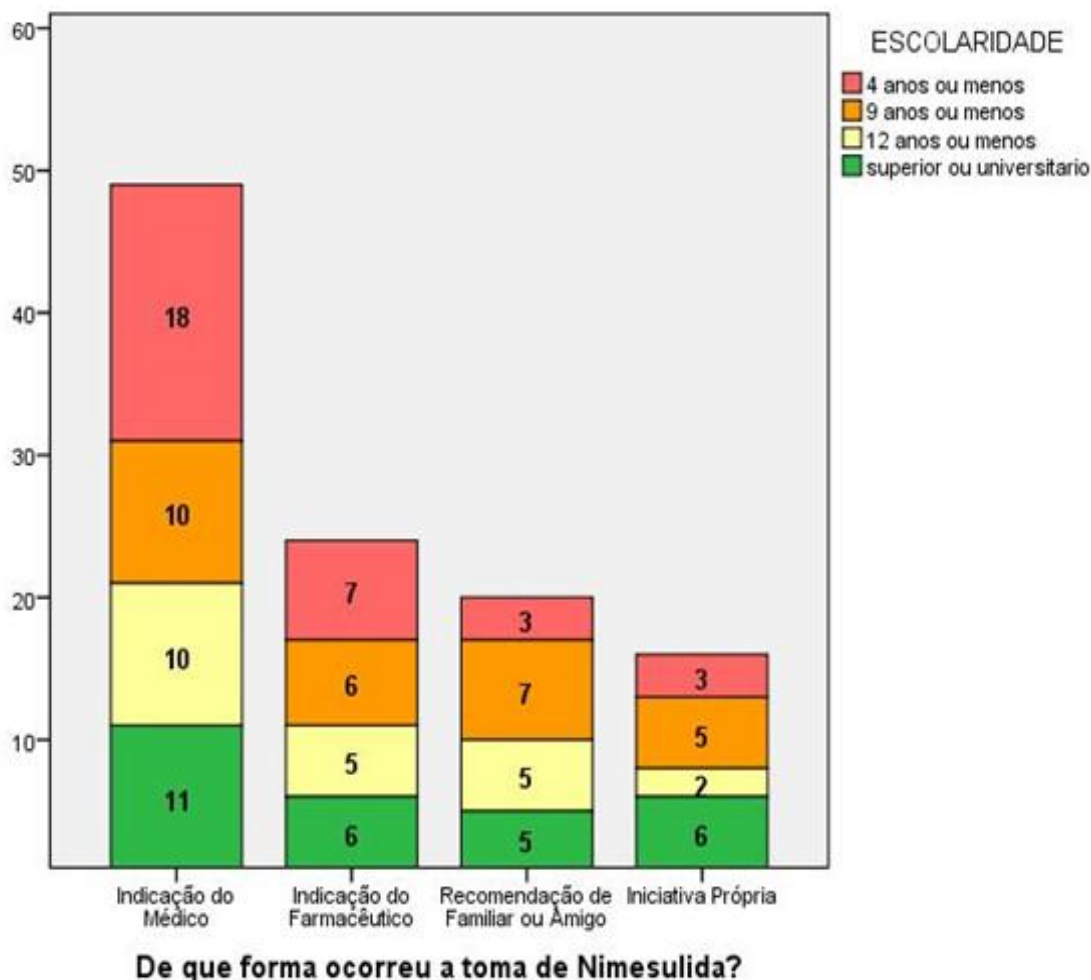


Gráfico 6 – Relação entre a escolaridade da amostra populacional e a indicação seguida para a toma de nimesulida.

Este gráfico relaciona a forma como os inquiridos iniciaram a toma de nimesulida com a escolaridade e verifica-se que os inquiridos com uma escolaridade igual ou inferior a 4 anos por norma tomam nimesulida por indicação do médico ou farmacêutico. Nas restantes idades existe uma percentagem grande de utentes que toma a medicação por indicação de um amigo ou familiar ou por iniciativa própria.

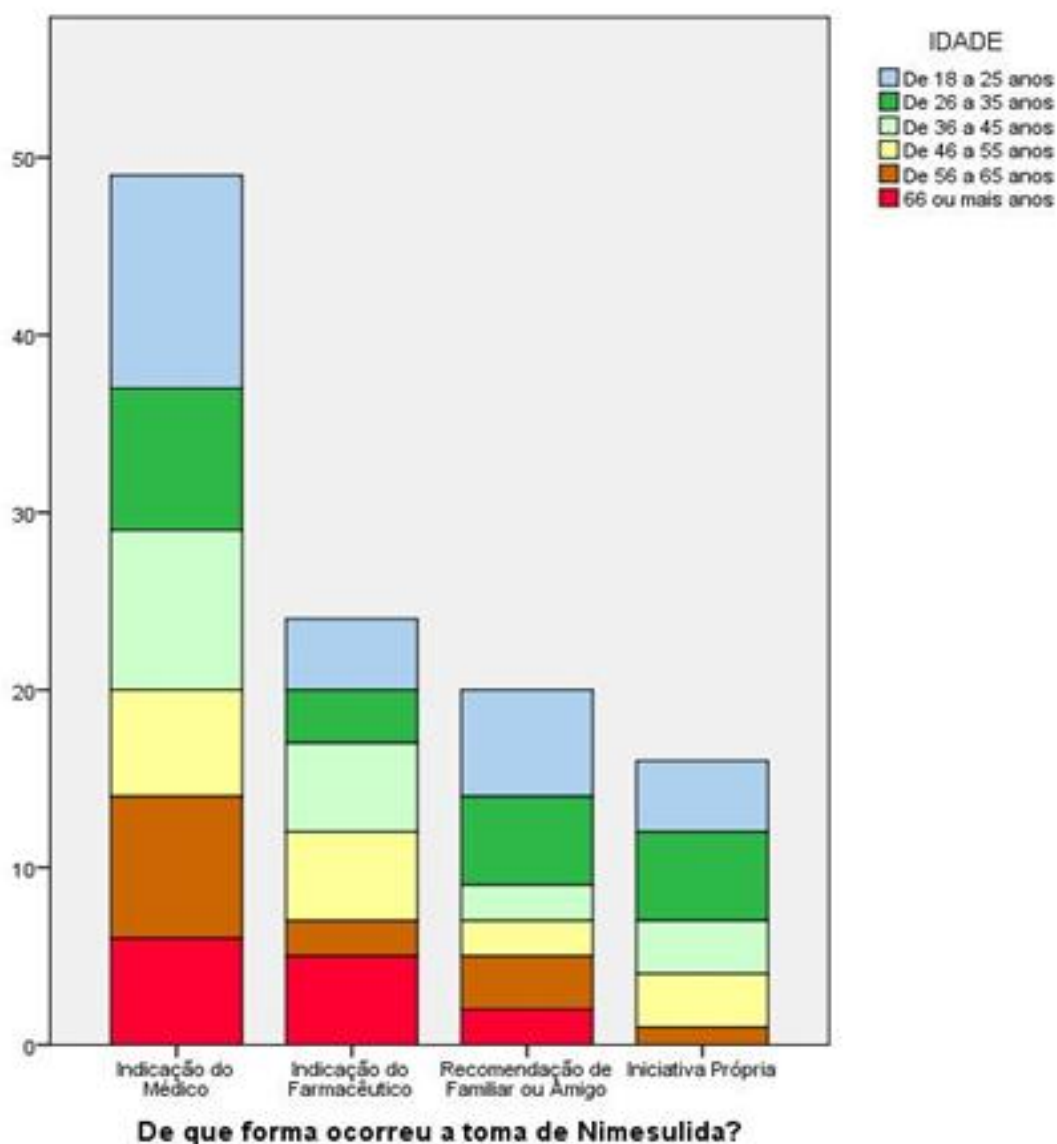


Gráfico 7 – Relação entre a idade e a forma como ocorreu a toma de nimesulida.

O gráfico indica-nos que a maior parte das pessoas, independentemente da idade iniciaram a toma de nimesulida por indicação do médico. Contudo note-se que são as gerações mais jovens que mais se auto-medecam.

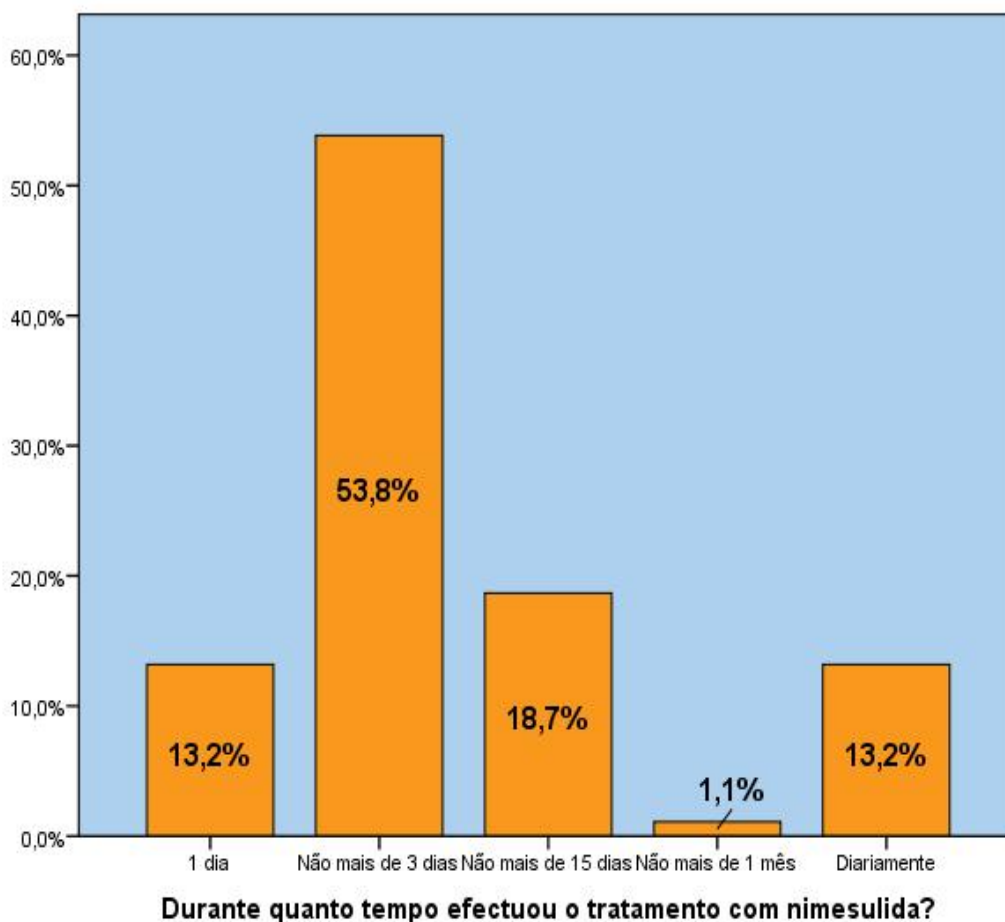


Gráfico 8 – Distribuição percentual relativamente ao tempo total reportado pelos inquiridos do tratamento com nimesulida.

Através deste gráfico 8 verifica-se que a maior parte dos inquiridos refere que a toma de nimesulida não excedeu os três dias. Cerca de 13% dos inquiridos tomam diariamente nimesulida, possivelmente em casos de artrite reumatóide. Apenas uma percentagem ínfima tomou mais de 15 dias e menos de um mês. A grande maioria dos utentes inquiridos referiu não tomar mais de 15 dias, conforme recomendação do infarmed e EMEA.

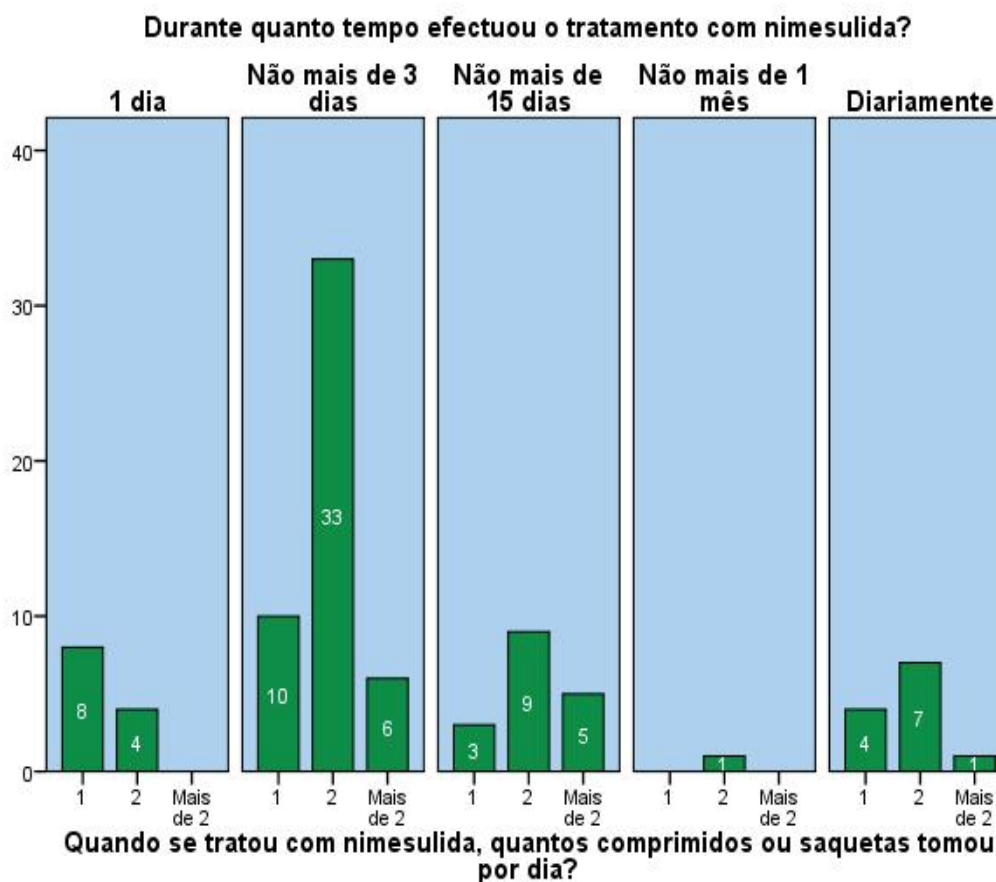


Gráfico 9 – Relação percentual entre a duração do tratamento com o número de saquetas ou comprimidos tomados.

Entre as pessoas que tomam nimesulida não mais de três dias, o habitual é a toma de duas saquetas ou comprimidos diariamente, revelando possivelmente uma posologia de 12 em 12 horas, usada frequentemente no alívio de dores. A toma de mais que duas saquetas ou comprimidos não é muito comum, contudo verificou-se em 6 dos inquiridos que responderam não mais de 3 dias. Relativamente a pessoas que efectuem o tratamento diariamente são pouco comuns os casos em que a toma é feita duas vezes (7 casos) ou até mesmo mais que duas (1 caso). Quando o tratamento não ultrapassa os 15 dias, a maioria dos inquiridos toma duas doses diárias. Inclusivamente, 5 utentes tomam mais que dois comprimidos ou saquetas diariamente.

Efeitos adversos reportados ao consumo de nimesulida

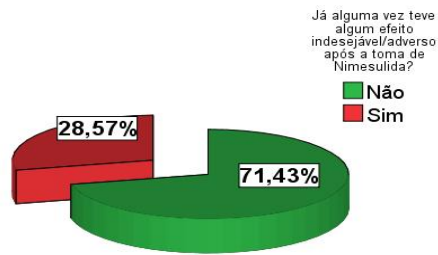


Gráfico 10 – Distribuição percentual segundo os inquiridos terem ou não efeitos secundários após toma de nimesulida.

Através da análise do gráfico 10, verifica-se que cerca de 29% das pessoas que já tomaram nimesulida associam essa toma à ocorrência de efeitos adversos e cerca de 71% não denunciam qualquer efeito adverso após a toma.

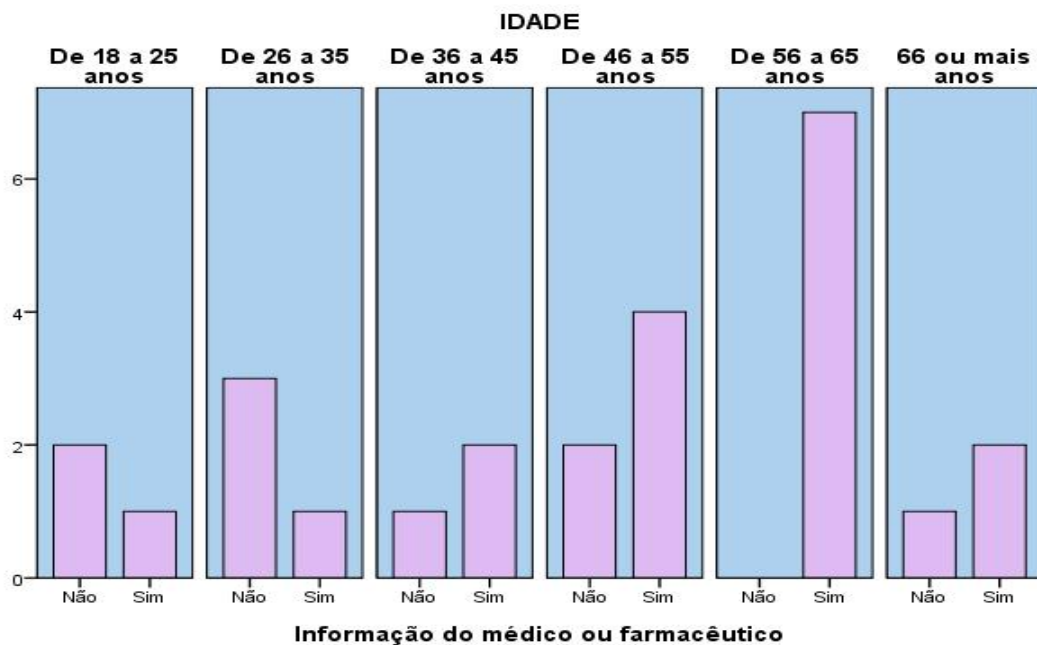


Gráfico 11 – Distribuição das idades segundo a informação ao médico e farmacêutico

Pela análise do gráfico 11 verifica-se que a larga maioria dos doentes comunica ao médico ou ao farmacêutico os efeitos adversos que associam à medicação. No entanto em todas as faixas etárias verifica-se uma forte percentagem de utentes que não comunica com os diversos efeitos secundários aos profissionais de saúde.

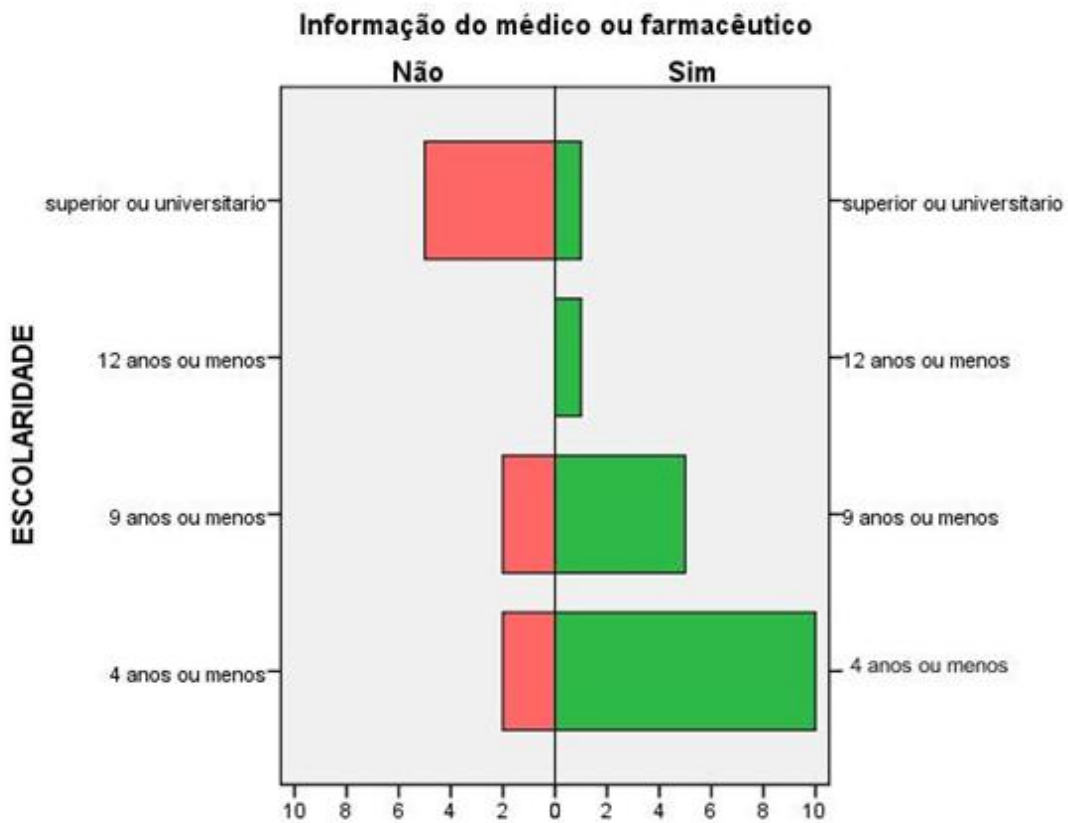


Gráfico 12 – Relação entre a escolaridade segundo informação ao médico ou farmacêutico

Este gráfico permite verificar que os inquiridos que mais comunicam ao médico ou farmacêutico os efeitos indesejáveis/adversos são os que possuem uma escolaridade de 4 anos ou menos. Por norma, os doentes com maior nível de escolaridade não comunicam aos profissionais de saúde os efeitos adversos resultantes da medicação, talvez pelo maior conhecimento acerca da toma e dosagem do medicamento.

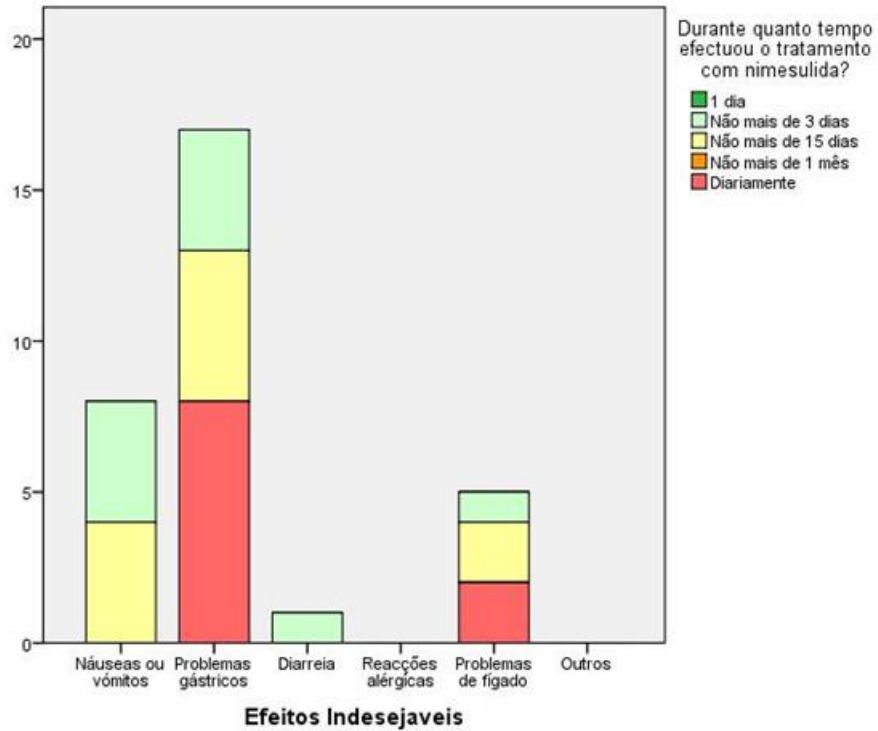


Gráfico 13 – Relação entre os efeitos indesejáveis e a duração do tratamento

Denote-se neste gráfico são reportados por ordem decrescente os efeitos indesejáveis, sendo os problemas gástricos os mais relatados, seguido de náuseas ou vômitos, depois os problemas de fígado e por último diarreia.

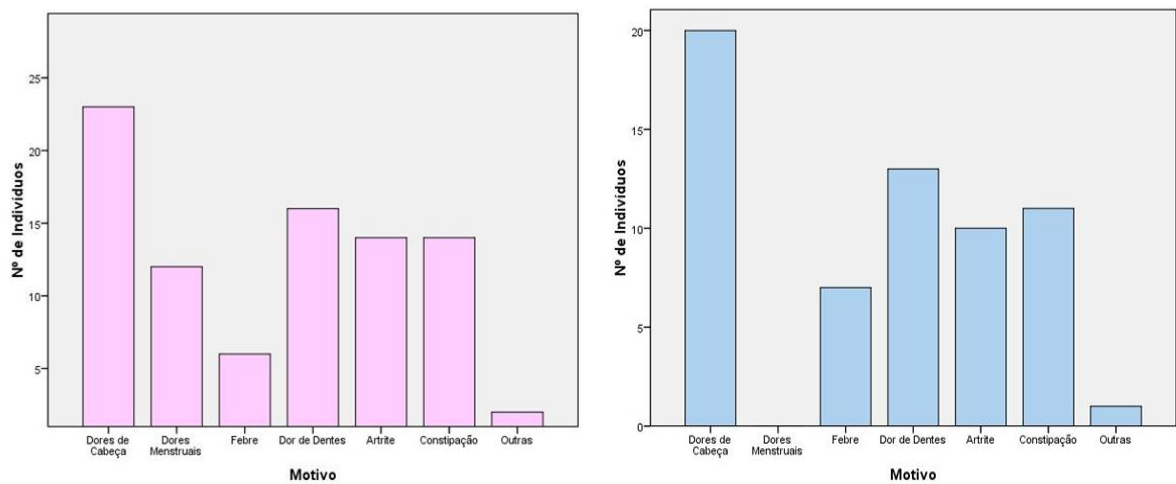


Gráfico 14 – Relação entre género e o motivo pelo qual tomaram nimesulida

O motivo maioritário (29%) pelo qual os inquiridos tomaram nimesulida é o alívio das dores de cabeça. O segundo motivo (20%) para a toma de nimesulida é a dor de dentes. Nas constipações ou síndromes gripais, a nimesulida também foi muito usada (17%), não para actuar na constipação em si, mas na inflamação e dores musculares que normalmente acompanham as constipações. No caso da artrite reumatóide ou problemas articulares, existe uma percentagem considerável de utentes a consumir nimesulida. Note-se que uma percentagem menor utiliza a nimesulida para diminuir a febre. Uma percentagem menor de utentes utiliza o fármaco no alívio das dores menstruais, devido às suas propriedades analgésicas.

### **III - Discussão dos Resultados**

Após a análise dos resultados, verificou-se que a maioria dos inquiridos, cerca de 90% reporta ter tomado nimesulida, o que não surpreende, visto que a nimesulida encontra-se entre os AINEs mais usados na Europa (Rang, 2008), e dos AINEs mais usados especificamente em Portugal. Desta percentagem, verifica-se que são os inquiridos com menor escolaridade que recorrem mais facilmente ao médico ou farmacêutico antes de iniciar a toma de nimesulida. Provavelmente este facto, deve-se à falta de informação por parte dos mesmos acerca da dosagem e em que situações devem tomar o medicamento. Contudo, independentemente da escolaridade, nota-se alguns casos em que a toma é feita por iniciativa própria sem receita médica, o que tal não deveria acontecer. Verificou-se, também, que são as gerações mais novas que mais facilmente se auto-medecam, provavelmente devido ao facto de hoje em dia existir mais acesso à informação. De realçar que a nimesulida é um medicamento prescrição médica obrigatória.

Relativamente à duração do tratamento, verificou-se que de uma maneira geral a toma do medicamento não excedeu os três dias. Este tipo de consumo é o mais comum no tratamento de dores leves e moderadas, porém, no caso de doentes com artrite reumatóide a toma diária de nimesulida é recomendada.

A posologia diária de administração via oral de nimesulida reportada pelos utentes merece também uma análise mais profunda. Relativamente a este facto, há a referir que a duração do tratamento não deverá, em caso algum, exceder o tempo indicado pelo médico. A recomendação das autoridades regulamentares é de que a duração do tratamento deverá ser de 15 dias, no máximo. Alguns dos inquiridos não cumprem esta recomendação. De referir que as autoridades determinaram a dose máxima diária de 100mg duas vezes ao dia administrados por via oral (total de 200mg é o máximo recomendado) (Infarmed, 2008). As diversas formulações de saquetas e comprimidos encontram-se doseadas com 100mg de princípio activo, pelo que mais de 2 tomas diárias resultam em doses superiores aos 200mg recomendados. No entanto, vários inquiridos respondem que tomam ou tomaram mais do que 2 doses diárias. Desta toma pode advir maior incidência de efeitos adversos e variadas interações medicamentosas.

Dos utentes que registaram efeitos secundários, não se pode afirmar em concreto que estes efeitos se devam única e exclusivamente à toma de nimesulida, pois podem estar associados à toma de outros fármacos ou a outras patologias ou, ainda, a outros problemas. Por isso, é necessário alertar as pessoas a comunicarem ao médico ou farmacêutico ou a outro profissional de saúde quais os efeitos que tiveram, para que, numa fase posterior, se possa relacionar com a toma do fármaco ou não esse efeito adverso. Convém salientar que com o avançar da idade aumenta a taxa de comunicação dos efeitos indesejáveis/adversos, ao passo que nas as gerações mais novas não se verifica o cuidado de comunicar aos profissionais de saúde os efeitos adversos. A geração mais nova pode estar mais informada relativamente ao fármaco, pelo que procede à automedicação ou exhibe uma menor preocupação em expor tais factos, ou considera-os irrelevantes. No entanto, neste estudo não nos foi possível chegar a conclusões neste sentido, pois tais factores não foram avaliados. No entanto, os utentes idosos, devido a problemas inerentes à idade, incorre em mais visitas médicas, comentando os efeitos e mau estar que possa ter. Nos doentes idosos que necessitem de tratamento prolongado com nimesulida devem ser regularmente monitorizadas as funções hepática e renal. É bastante importante, sempre que sejam prescritos medicamentos contendo nimesulida, informar ao médico se se encontra a tomar outros medicamentos ou se tem outras doenças (Infarmed, 2007). Segundo a análise dos inquéritos, os efeitos adversos mais reportados são os problemas gástricos, náuseas ou vómitos, problemas de fígado e também diarreia. Assim a toma de nimesulida pode não ser a causa directa de ocorrência dos efeitos indesejáveis mas os utentes associaram a toma de nimesulida com o aparecimento dos mesmos. Foi realizado um estudo neste sentido, em que foi feito um questionário à população italiana, de modo a esboçar um padrão de uso de AINEs, e chegou-se à conclusão, que as reacções adversas mais comuns ocorriam ao nível do tracto gastrointestinal, podendo mesmo ser fatal. Ora este facto, exige que os médicos possuam um conhecimento detalhado do padrão de uso dos AINEs, e que os utentes recorram aos médicos para se aconselharem sobre a sua adequação e segurança (Motola *et al.*, 2004).

Relativamente ao uso terapêutica da nimesulida, esta é eficaz no tratamento da dor na artrite, disménorrea, dor de dentes e na dor de origem muscular, todas elas provocadas pelo aumento da síntese de PGs (Larini, 2007). Após a análise dos dados, verificou-se que a nimesulida é utilizada maioritariamente no alívio de dores de cabeça, todavia, apesar de ser um analgésico não deve ser o fármaco de primeira escolha nestes casos, pois existem outros

fármacos mais recomendados e com menor incidência de efeitos adversos. Terá, no entanto, mais lógica tomar numa situação de dor de dentes que normalmente é acompanhada de inflamação e forte dor. Em casos de artrite reumatóide ou problemas articulares, os doentes necessitam de fazer um tratamento prolongado. Correspondem estes doentes aos inquiridos que fazem o tratamento não mais que um mês e diariamente. Mas é preciso ter em atenção que a EMEA recomendou que o tratamento com nimesulida não deve ter a duração superior a 15 dias, devido ao risco de possíveis lesões hepáticas. Quanto ao facto de a nimesulida ser utilizada para diminuir a febre, existe alguma controvérsia sobre o seu efeito anti-pirético, no entanto está demonstrado que o possui, embora que por mecanismos ainda pouco esclarecidos (Rang *et al.*, 2008).

#### **IV – Conclusão**

Recorreu-se ao inquérito para compreender e analisar questões relativas ao uso de medicamentos contendo nimesulida por parte dos utentes das Farmácias da Zona Norte de Portugal. Através do uso deste instrumento de medida foi possível uma análise mais profunda sobre os comportamentos dos utentes da farmácia comunitária. Através de um questionário simples com uma linguagem acessível, clara e precisa, de modo a eliminar possíveis interpretações subjectivas por parte do inquirido, e tentando fazer questões curtas e directas, de maneira a evitar as negações e sobretudo as duplas-negações, obtiveram-se 99 inquéritos válidos.

Após análise destes dados, pode-se chegar a um conjunto de respostas que permitiram responder aos objectivos inicialmente traçados para o estudo. Caracterizando a amostra, esta é maioritariamente jovem e do sexo feminino, sendo igualmente estas que apresentam maiores níveis de escolaridade. Relativamente à toma de nimesulida, cerca de 90% dos inquiridos já o fizeram pelo menos uma vez na vida. Desta percentagem denota-se que as pessoas com menos escolaridade e mais idade iniciaram a toma do fármaco por indicação do médico ou farmacêutico, comparativamente com as gerações mais novas e naturalmente com mais escolaridade que mais tendência tem a automedicarem-se. De um modo geral a toma não excedeu os três dias, contudo no caso de utentes com artrite a toma foi diariamente. O ideal seria não ultrapassar os 15 dias conforme o infarmed estipula. Concluiu-se também que apenas 30% das pessoas que tomaram nimesulida reportam efeitos adversos, não podemos no entanto concluir que se deva exclusivamente à toma deste fármaco. Estes efeitos foram denunciados aos médicos ou farmacêuticos em maior percentagem pelas gerações mais velhas e com menos escolaridade. O efeito adverso mais reportado pelos utentes foi problemas gástricos. Relativamente aos problemas de fígado foram poucos os casos contudo são comuns em pessoas que tomaram o medicamento diariamente. Este facto vem corroborar o facto de que apesar deste fármaco ser benéfico não se deve exceder a sua toma por mais de 15 dias de modo a evitar possíveis efeitos adversos e interacções farmacológicas.

Os estudos de utilização de fármacos pelos utentes da farmácia de oficina são de enorme importância para melhor percepção dos diversos fenómenos que este acto envolve.

Serão necessários mais estudos baseados neste método que permitam avaliar o uso da nimesulida pelos utentes das farmácias portuguesas.

## V - BIBLIOGRAFIA

Andri, L., Senna, G. E., Bettelli, C., Givanni, S., Andri, G., Scaricabarozzi, I., Mezzelani, P. (1992). Combined treatment of allergic rhinitis with terfenadine and nimesulide, a nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Allerg. Immunol.* 24:313–314

Auteri, A., Bardi, P., Bruni, F., Di Renzo, M., Pasqui, A. L., Saletti, M., Verzuri, M. S., Scaricabarozzi, I., Vargiu, G., Di Perri, T (1991a). Clinical study on pharmacological interaction between nimesulide and warfarine. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 11:267–270

Auteri, A., Bardi, P., Bruni, F., Domini, L., M., Pasqui, A. L., Saletti, M., Verzuri, M. S., Scaricabarozzi, I., Vargiu, G., Di Perri, T (1991b). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of slow-release theophylline during treatment with nimesulide. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 11:211–217

Auteri, A., Saletti, M., Bardi, P., Di Perri, T. (1988). Action of a new non-steroidal anti-inflammatory drug, nimesulide, on activation of the complement system: an in vitro study. *Int. J. Tissue React.* 10:217–221

Bernareggi, A., (1998). Clinical pharmacokinetic of nimesulide. *Clin. Pharmacokinetic.* 35:247–274

Berti, F., Rossoni, G., Buschi, A., Robuschi, M., Villa, L. M. (1990). Antianaphylactic and antihistaminic activity of the nonsteroidal anti-inflammatory compound nimesulide in guinea-pig. *Arzneim. Forsch.* 40:1011–1016

Biscarini, L., Patoia, L., Favero, A. D. (1988). Nimesulide – a new nonsteroidal anti-inflammatory agent. *Drugs Today* 24:23–27

Bourgeois, P., Dreiser, R. L., Lequesne, M. G., Macciocchi, A., Monti, T. (1994). Multicentre double-blind study to define the most favorable dose of nimesulide in terms of efficacy / safety ratio in the treatment of osteoarthritis. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* 14:39–50

Caputo, R., Gelmetti, C., Grimalt, R., Gianotti, R. (1996). Psoriasiform and sclerodermoid dermatitis of the fingers with apparent shortening of the nail plate: a distinct entity? *Br. J. Dermatol.* 134:126–129

Cashman, J., McAnulty, G. (1995). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perisurgical pain management: mechanisms of action and rationale for optimum use. *Drugs* 49:51–70

Casolaro, V., Meliota, S., Marino, O., Patella, V., de Paulis, A., Guidi, G., Marone, G. (1993). Nimesulide, a sulphonamide nonsteroidal anti-inflammatory drug, inhibits mediator release from basophils and mast cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 267:1375–1385

Chakraborty, I., Das, S. K., Wang, J., Dey, S. K. (1996). Developmental expression of the cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids. *J. Mol. Endocrinol.* 16:107–122

DeLucia, R. Martins de Oliveira-Filho, R. *Farmacologia Integrada* (2004). Analgésicos, Antipiréticos e Antiinflamatórios. Revinter, 2ª edição

Eberhart, C. E., Coffey, R. J., Radhika, A., Giardiello, F. M., Ferrenbach, S., DuBois, R. N. (1994). Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 104:1183–1188

Esteves, A., Mota, A., Matias, A., Sebastião, A., Teixeira, A., Gouveia, A. (Junho 2001). *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas – Fármacos Anti-inflamatórios e analgésicos*. Porto Editora

Gandini, R., Montalto, C., Castoldi, D., Monzani, V., Nava, M.L., Scaricabarozzi, I., Vargiu, G., Bartosek, I. (1991). First dose and steady state pharmacokinetics of nimesulide and 4-hydroxy metabolite in healthy volunteers. *Farmaco.* 46:1071–107

Gibb, W., Sun, M. (1996). Localization of prostaglandin H synthase type 2 protein and mRNA in term human foetal membranes and decidua. *J. Endocrinol.* 150:497–503

Gretzer, B., Ehrlich, K., Maricic, N., Lambrecht, N., Respondek, M., Peskar, B. M. (1998). Selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor and their influence on the protective effect of a mild irritant in the rat stomach. *Br. J. Pharmacol.* 123:927–935

Gustafson-Svard, C., Lilja, I., Hallbock, O., Sjudahl, R. (1996). Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 gene expression in human colorectal adenocarcinomas and in azoxymethane induced colonic tumours in rats. *Gut* 38:79 –84

Helsinn Healthcare press release 18/10/2007 [Em linha]. Disponível em <http://www.nimesulide.net/pdf/Helsinn%20Outcome%20WIP%202007%20-%202007-10-18.pdf>. [Consultado em 20/03/09].

Helsinn Healthcare press release 18/10/2007 [Em linha] Disponível em <http://www.nimesulide.net/nimesulide.html>. [Consultado em 20/03/09]

Infarmed, Atualização da informação de segurança relativa aos anti-inflamatórios não esteróides. Circular informativa N° 109/CA, 17/10/2005

Infarmed, Informação sobre a avaliação da segurança cardiovascular dos medicamentos anti-inflamatórios não esteróides. Circular informativa N° 086/CA, 01/08/2005

Infarmed, NIMESULIDA – Conclusão da reunião do CHMP. Circular informativa N° 076/CD, 25/05/2007

Infarmed, NIMESULIDA – Informação de segurança. Circular informativa N° 063/CD, 21/05/2007

Infarmed, NIMESULIDA – Informação de segurança. Circular informativa N° 062/CD, 18/05/2007

Infarmed, NIMESULIDA – Reavaliação do perfil de segurança, Circular informativa N° 079/CA, 16/07/2004

Infarmed, Recomendações relativas à restrição de utilização de nimesulida. Circular informativa N° 163/CD, 21/09/2007

Jouzeau, J. Y., Terlain, B., Abid, A., Nedelec, E., Netter, P. (1997). Cyclooxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs* 53:563–562

Kargman, S., Charleson, S., Cartwright, M., Frank, J., Rinedeau, D., Mancini, J., Evans, J., O'Neill, G. (1996). Characterization of prostaglandin G/H synthase 1 and 2 in rat, dog, monkey and human gastrointestinal tracts. *Gastroenterology* 111:445–454

Larini, L. Fármacos e medicamentos (2007). Fármacos analgésicos e antiinflamatórios. Artmed

Louis, M. Rea, Richard A Parker (2002). Metodologia de pesquisa, Do planeamento à execução, Edição de Cengage Learning Editores.

Malofiejew, M., Blaszkiewicz, Z. (1979). Influence of R 805 on the contractility and reactivity of rat myometrium. *Arch.Int. Pharmacodyn.* 238:233–243

Motola, D., Vaccheri, A., Silvani, M. C., Poluzzi, E., Bottoni, A., De Ponti, F., Montanaro, N. (2004). Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey. *Eur J Clin Pharmacol* 60: 731–738

Nakatsugi, S., Terada, N., Yoshimura, T., Horie, Y., Furukawa, M. (1996). Effects of nimesulide, a preferencial cyclooxygenase–2 inhibitor, on carrageenan–induced pleurisy and stress induced gastric lesions in rats. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 55:395–402

Nobre, S. R., Romaozinho, J.M., Ferreira, M., Amaro, P., Pina Cabral, J.E., Leitão, M. C. (2008). Hepatotxicidade por Nimesulide A propósito de um caso clínico. *J Port Gastreterol.* 15:168–172.

Pastorello, E. A., Zara, C., Diario-Sforza, G. G., Pravettoni, V., Incorvaia, C. (1998). Atopic and intolerant to antimicrobial drugs increase the risk of reactions to acetaminophen and nimesulide in patients allergic to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy* 53:880–884.

Piel, G., Pirotte, I., Delneuve, I., Neven, P., Llabres, G., DeLarge, J., Delattre, L. (1997). Study of the influence of both cyclodextrin and L-lysine on the aqueous solubility of nimesulide; isolation and characterization of nimesulide – L-lysine – cyclodextrin complexes. *J. Pharm. Sci.* 86:475–480

Piraccini, B. M. Fanti, P. A., Morelli, R., Tosti, A. (1994). Hallopeau's acrodermatitis continua of the nail apparatus: a clinical and pathological study of 20 patients. *Acta Derm. Venerol.* 74:65–67

Pirhonen, J., Pulkkinen, M. (1995). The effect of nimesulide and naproxen on the uterine and ovarian arterial blood flow velocity. A Doppler study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 74:549–553

Pubchem In. [<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=4495>]. Consultado a 20/03/09

Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J. Farmacologia (2008). Fármacos antiinflamatórios e imunossuppressores. Churchill Livingstone, 6ª edição

RCM Nimed 100mg de 27/06/07 [Em linha]. Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=6104&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6104&tipo_doc=rcm). [Consultado em 20/03/09].

Sawdy, R., Knock, G. A., Bennett, P. R., Postan, L., Aaronson, P. I. (1998). Effect of nimesulide and indomethacin on contractility and the Ca<sup>2+</sup> channel current in myometrial smooth muscle from pregnant woman. *Br. J. Pharmacol.* 125:1212–1217

- Schmassmann, A. Peskar, B. M., Stettler, C., Netzer, P., Stroff, T., Flogerzi, B., Halter, F. (1998). Effects of inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase-2 in chronic gastrointestinal ulcers in rats. *Br. J. Pharmacol.* 123:795–804
- Senna, G. E., Passalacqua G. Andri G., Dama, A. R., Albano, M., Fregonese, L., Andri L. (1996). Nimesulide in the treatment of patients intolerant of aspirin and other NSAIDs. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*; 14(2):94–103
- Spaziani, E. P., Lantz, M. E., Benoit, R. R., O'Brien, W. F. (1996). The induction of cyclooxygenase–2 (COX2) in intact human amnion tissue by interleukin 4. *prostaglandins* 51:215–223
- Steenbergen, W. V., Peeters, P., De Bondt, J., Staessen, D., Buscher, H., Laporta, T., Roskams, T., Desmet, V. (1998). Nimesulide induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J. Hepatol.* 29:135–141
- Taniguchi, Y., Deguchi, Y., Noda, K (1996). Interaction between enoxicam, a new antimicrobial and nimesulide a new nonsteroidal anti-inflammatory agent in mice. *Inflamm. Res.* 45:376–379
- Tan, H. H., Ong, W. M. C., Lai, S. H., Chow, W. C. (2007). Nimesulide – Induced hepatotoxicity and fatal hepatic failure. *Singapore Med. J.* 48(6):582
- Vago, T., Bevilacqua, M., Norbiato, G. (1995). Effect of nimesulida action time dependence on selectivity towards prostaglandin G/H synthase/cyclooxygenase activity. *Arzneim. Forsch.* 45:1096–1098
- Vane, J. R., Botting, R. M. (1998). Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflammm. Res.* 47: S78–S87
- Wallace, J. L., Reuter, B. K., Mcknight, W., Bak, A. (1998). Selective inhibitors of cyclooxygenase–2: *Are they really effective, selective and GI safe?* 27:S28–S34

Whittle, B. J. R. (1976). Relationship between the prevention of rat gastric erosions and the inhibition of acid secretion by prostaglandins. *Eur. J. Pharmacol.* 40:233–239

## **ANEXOS**

## Anexo 1

### Inquérito sobre o uso de Nimesulida

*Exmos Utentes,*

*O meu nome é Raquel Teixeira e sou aluna do curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Fernando Pessoa. No âmbito de um trabalho para a conclusão do curso propus-me realizar um trabalho de investigação sobre o uso da Nimesulida, tendo por base um inquérito aos utentes da Farmácia maiores que 18 anos. Deste modo, solicito a sua colaboração respondendo a este questionário.*

*Este questionário é ANÓNIMO E CONFIDENCIAL e os dados nele recolhidos serão apenas utilizados no âmbito de um estudo universitário. Por favor colabore não escrevendo em lado algum o seu nome. Ao responder e entregar este inquérito está a autorizar que os dados nele fornecidos sejam utilizados estritamente para este estudo, comprometendo-me desde já a garantir a sua confidencialidade.*

*Este questionário contém perguntas sobre o fármaco Nimesulida, contido em marcas comerciais como: Aulin®, Donulide®, Nimed®, Sulimed®, Vitolide®, Nimesulida Jabasulide®, Nimesulida Labesfal®, Nimesulida Ratiopharm®, Nimesulida Merck Genéricos® e outros genéricos.*

*Este questionário é constituído por 12 questões, demorando em média 5 minutos a responder. Assinale com um X a sua resposta. Leia, cuidadosamente, cada pergunta. Se tiver dúvidas, por favor, peça ajuda ao seu farmacêutico.*

*Estou desde já grata pela sua colaboração!*

*Com os melhores cumprimentos,*

*Raquel Teixeira*

**1. Sexo**            **Masculino**  **Feminino**

**2. Idade**

- 18 a 25 anos
- 26 a 35 anos
- 36 a 45 anos
- 46 a 55 anos
- 56 a 65 anos
- 66 ou mais anos

**3. Estado Civil**

- Solteiro
- Casado ou em União de Facto
- Divorciado
- Viúvo

**4. Escolaridade**

- 4 anos ou menos
- 9 anos ou menos
- 12 anos ou menos
- Superior ou Universitário

**5. Já alguma vez tomou algum medicamento com nimesulida?**

- Sim
- Não

**6. Se sim, de que forma ocorreu a toma de nimesulida?**

**(Pode assinalar mais do que uma resposta)**

- Por indicação do Médico
- Por indicação do Farmacêutico
- Por recomendação de um familiar ou amigo
- Por iniciativa própria

**7. Qual o motivo pela qual utilizou a nimesulida?**

**(Pode assinalar mais do que uma resposta)**

- Artrite reumatóide ou problemas articulares (exemplo: artrose)
- Dores menstruais
- Febre

- Dor de dentes
- Dor de cabeça
- Constipações
- Outras  \_\_\_\_\_

**8. Durante quanto tempo efectuou o tratamento com nimesulida?**

- 1 dia
- Não mais de 3 dias
- Não mais de 15 dias
- Não mais de 1 mês
- Diariamente

**9. Quando se tratou com nimesulida, quantos comprimidos ou saquetas tomou por dia?**

- 1
- 2
- Mais de 2

**10. A nimesulida, como todos os medicamentos, pode ter efeitos indesejáveis/adversos. Já alguma vez teve algum efeito indesejável/adverso após a toma de Nimesulida?**

- Sim
- Não

**11. Se sim, qual foi o efeito indesejável/adverso que verificou?**

**(Pode assinalar mais do que uma resposta)**

- Náuseas ou vômitos
- Problemas gástricos
- Diarreia
- Reacções alérgicas
- Problemas de fígado
- Outros  \_\_\_\_\_

**12. Se teve algum efeito adverso após a toma de Nimesulida, informou o seu médico ou o farmacêutico dessa ocorrência?**

- Sim
- Não