



**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA  
ÂNIMA EDUCAÇÃO  
RAFAELA OLIVEIRA CHAVES  
NICOLE DIAS RODRIGUES RIBEIRO**

**DANOS CAUSADOS PELA TOXICIDADE DA NIMESULIDA:  
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Itabira  
2022

**RAFAELA OLIVEIRA CHAVES  
NICOLE DIAS RODRIGUES RIBEIRO**

**DANOS CAUSADOS PELA TOXICIDADE DA NIMESULIDA:  
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia do Centro Universitário Una como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Orientador: Prof<sup>a</sup>. Ms. Semiramis Domingues Diniz.

Itabira  
2022

## **DANOS CAUSADOS PELA TOXICIDADE DA NIMESULIDA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

### **RESUMO**

A nimesulida, pertencente a classe da sulfonilida, é um fármaco anti-inflamatório não esteroideal (AINEs) seletivo da ciclooxigenase-2 (COX-2). Dentre seus efeitos adversos destacam-se os danos renais, hepatobiliares e os gastrointestinais. O trabalho refere-se a uma revisão da literatura com o intuito de abordar o que há de mais recente sobre a toxicidade do fármaco nimesulida e seus danos ao organismo. Para a realização do trabalho, foi feito levantamento bibliográfico sobre o tema proposto. A nimesulida é um dos analgésicos mais utilizados no mundo devido sua eficácia terapêutica. Tem metabolismo hepático, sendo a nimesulida e os subprodutos resultantes desse processo, responsáveis por lesões e disfunção hepática idiossincrática. Substâncias que podem ocasionar lesão renal tiveram aumento significativo após doses repetidas de nimesulida. O desenvolvimento do trabalho possibilitou uma análise dos efeitos adversos e tóxicos causados pelo fármaco nimesulida o que explica sua suspensão em diversos países. O uso dos AINEs deve ser realizado de forma consciente, acompanhado de indicação médica e orientação farmacêutica. Estudos mais aprofundados se tornam necessários para um uso mais seguro e eficaz do fármaco.

**Palavras chaves:** Nimesulida, toxicidade, lesão hepática.

# **DAMAGES CAUSED BY NIMESULIDE TOXICITY: A LITERATURE REVIEW**

## **ABSTRACT**

Nimesulide, belonging to the sulfonanilide class, is a cyclooxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). Among its adverse effects, renal, hepatobiliary and gastrointestinal damage stand out. The work refers to a literature review in order to address the latest on the toxicity of the drug nimesulide and its damage to the body. To carry out the work, a bibliographic survey was carried out on the proposed theme. Nimesulide is one of the most used analgesics in the world due to its therapeutic efficacy. It has hepatic metabolism, with nimesulide and the by-products resulting from this process being responsible for idiosyncratic liver injury and dysfunction. Substances that may occasionally increase kidneys have had repeated doses of nimesulide. The development of the work made it possible to analyze the adverse and toxic effects caused by the drug nimesulide, which explains its suspension in several countries. The use of NSAIDs must be carried out consciously, accompanied by medical indication and pharmaceutical guidance. More in-depth studies are needed for a safer and more effective use of the drug.

**Keywords:** Nimesulide, toxicity, liver injury.

## INTRODUÇÃO

A nimesulida, pertencente a classe das sulfonilida, é um fármaco anti-inflamatório não esteroideal (AINEs) seletivo da ciclooxigenase-2 (COX-2) (BORKOTOKY et al, 2014). Devido às suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas, é uma classe farmacológica mundialmente utilizada (SANTOS et al, 2010 apud MEZZELANI et al, 2016). A partir de 1985, a nimesulida passou a ser comercializada em mais de 50 países, porém, seu uso foi restrito ou suspenso de alguns lugares após o desenvolvimento de lesões hepáticas durante o tratamento (ZHOU et al, 2017).

Estudos mostram que os AINEs estão associados, com maior frequência, à toxicidade gástrica grave (NUNES et al, 2013). Dentre os efeitos adversos causados pela nimesulida destacam-se os danos renais, hepatobiliares, além dos gastrointestinais (SIDDIQI et al, 2018). Este pode gerar, sangramento e ulceração, perfuração de estômago ou intestinos e dispepsia (RUBENSTEIN E LAINE, 2004 apud NADANACIVA et al, 2013).

Há na literatura que a nimesulida pode causar reações cutâneas fatais (BORKOTOKY et al, 2014), insuficiência hepática fulminante, hepatite aguda e insuficiência renal terminal (SIDDIQI et al, 2018). As lesões hepáticas induzidas pela nimesulida podem ser caracterizadas como colestase e necrose hepatocelular (ROMERO-GÓMEZ et al., 1999; STADLMANN et al., 2002 apud ZHOU et al,2017). O início dessas lesões estão relacionadas ao estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial causados pela nimesulida. (PEREIRA et al, 2021).

Em dezembro de 2007, a Sociedade Internacional de Boletins sobre Drogas (ISDB) orientou a retirada da nimesulida do mercado em todo o mundo devido ao risco de causar danos hepáticos (NAMBIRAJAN et al, 2021)

A nimesulida foi restrita em alguns países como Reino Unido, Canadá, Japão, EUA, Nova Zelândia e Austrália (NAMBIRAJAN et al, 2021), mas no Paquistão, o fármaco mantém venda livre (SIDDIQI et al, 2018). No Brasil, a nimesulida apresenta tarja vermelha, sendo assim, é um medicamento que deve

ser vendido sob prescrição de profissionais de saúde qualificados (VITAMEDIC Bula Nimesulida, 2022).

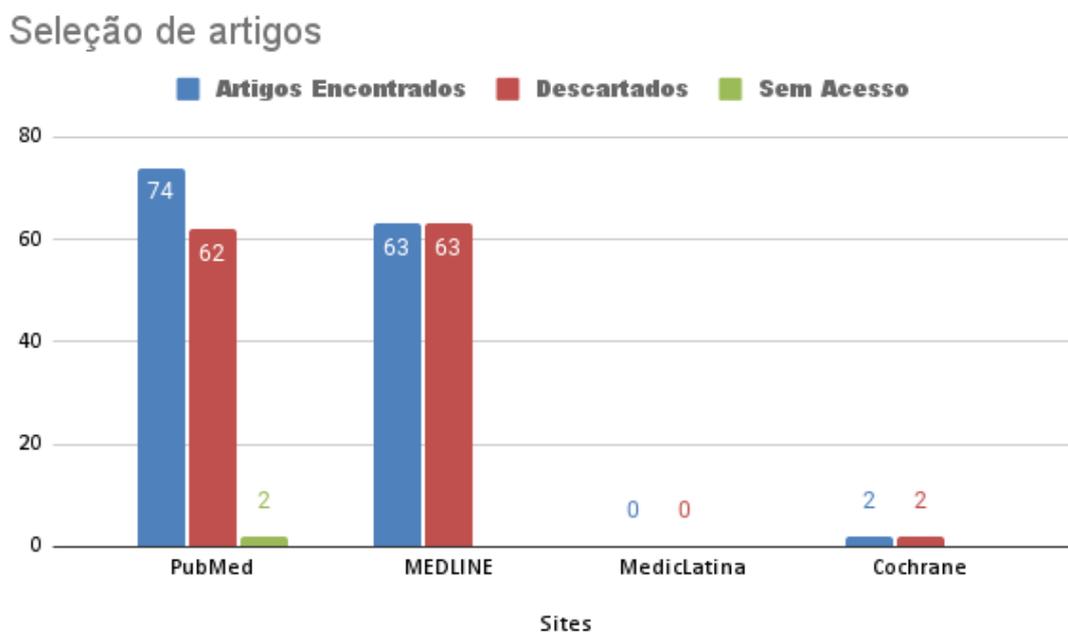
O presente trabalho refere-se a uma revisão da literatura com o intuito de abordar o que há de mais recente sobre a toxicidade do fármaco nimesulida e seus danos ao organismo.

## **METODOLOGIA**

Para elaboração do presente estudo, realizou-se busca na literatura para levantamento bibliográfico sobre o tema proposto. A pesquisa foi feita nas bases de dados MedLine e MedicLatina via EBSCO, Cochrane e PubMed com os descritores: “nimesulide toxicity”. Utilizando filtro cronológico, determinou-se artigos publicados nos últimos 10 anos, de 2012 a 2022.

A pesquisa foi realizada em 5 fases, sendo elas: (1) Definição dos descritores; (2) Busca nos bancos de dados: nesta fase o uso dos operadores booleanos foram descartados pois os mesmos restringiam à busca; (3) Triagem por títulos e resumos: foram encontrados 139 artigos sendo eles pertencem às bases Cochrane Library, MedicLatina via EBSCO, MEDLINE (interface PubMed) e PubMed. Desses, 62 foram descartados pois não condiziam adequadamente ao tema. Durante a triagem, identificou-se a duplicidade de 63 artigos, sendo os mesmos descartados. Além disso, a plataforma MedicLatina não apresentou nenhum artigo relacionado nos últimos 10 anos; Na plataforma Cochrane, os dois artigos encontrados foram descartados no processo de seleção. Ademais, não foi possível o acesso de 2 artigos da plataforma PubMed. O resultado dessa etapa pode ser verificado na Figura 1; (4) Busca nos bancos de dados internacionais e livros com o objetivo de agregar qualidade e confiabilidade à pesquisa; (5) Ao final, foram escolhidos 12 artigos que apresentaram conteúdo relevante relacionado à proposta inicial como pode ser verificado na Figura 1.

**FIGURA 1 : SELEÇÃO DE ARTIGOS**



Fonte: Elaborada pelos autores(as).

## REVISÃO DA LITERATURA

A nimesulida foi um dos fármacos pioneiros da classe das sulfonamidas que teve sucesso clínico (BORKOTOKY et al, 2013). É classificada como um dos analgésicos mais usados no mundo devido sua eficácia terapêutica (SIDDIQI et al, 2018), e encontra-se disponível sem prescrição em farmácias públicas e privadas (SIDDIQI et al,2018).

### Danos hepáticos causados pela nimesulida

O fígado é o alvo principal de reações adversas de medicamentos devido a sua participação na metabolização e eliminação de drogas (SAAB et al, 2013).

Metabolizada pelo fígado (NGUYEN et al, 2015), há relatos na literatura de lesão hepática idiossincrática causada pela nimesulida (YAMAZAKI et al 2013), independentemente da dose ingerida, devido a uma intolerância ao medicamento no organismo (ARONSON E FERNER, 2003). Reação que levou

alguns países a reavaliarem o seu perfil de segurança (BORKOTOKY et al, 2013). Os hepatócitos expostos à nimesulida estão suscetíveis a um aumento da inibição da proliferação celular, o que pode resultar em lesões e também à morte celular por isso, é considerado um medicamento citotóxico (MACALLISTER et al, 2012).

As principais reações químicas responsáveis pela metabolização desse fármaco são a hidroxilação, redução do grupo nitro e acetilação subsequente (ZHOU et al, 2017).

O principal metabólito fisiologicamente ativo da nimesulida é a hidroxi-nimesulida. Está é excretada, em grande quantidade, na urina (VITAMEDIC Bula Nimesulida, 2022). Em casos de insuficiência hepática, a farmacocinética da nimesulida sofre alterações, o que ocasiona o acúmulo da hidroxi-nimesulida no fígado, tornando-a um agente hepatotóxico (DE SOUZA et al, 2016).

A colestase, condição em que o fluxo biliar diminui ou é interrompido (LIMA E BOHM, 2018), induzida pela nimesulida, pode interferir na homeostase dos ácidos biliares de forma negativa, pois promove a inibição das proteínas de transporte desses ácidos (ZHOU et al, 2017): polipeptídico cotransportador de Na<sup>+</sup>-taurocolato (NTCP), proteínas transportadoras de ânions orgânicos (OATPs) responsáveis pela absorção dos ácidos biliares. Bomba de exportação de sais biliares (BSEP) e bomba de proteína associada à resistência a múltiplas drogas (MRP) responsáveis pela excreção dos ácidos. Qualquer deficiência na síntese desses ácidos, pode levar a problemas hepáticos graves e até à necessidade de transplante do fígado (ALREFAI E GILL, 2007; HALILBASIC et al., 2013 apud ZHOU et al, 2017).

Em pacientes vulneráveis, o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial contribuem para a lesão hepática (NGUYEN et al, 2015). A disfunção hepática é causada pela desorganização das células do fígado e por um influxo neutrofílico, o que contribuiu para o crescimento do dano histopatológico causado pela nimesulida por meio da proteína fosfatidilinositol 3-quinase (PEREIRA et al, 2014). Devido a essa situação, é possível observar o aumento do estresse oxidativo que ocasiona a peroxidação lipídica local e impulsionando uma cascata inflamatória. O que resulta na superegulação de citocinas e COX-

2 intermediado pelo fator nuclear kappa B (NFkB) (PEREIRA et al, 2014).

### **Danos renais causados pela nimesulida**

Uma das funções dos rins consiste em excretar do organismo os produtos tóxicos que são ingeridos ou que são produzidos pelo metabolismo de substâncias endógenas e exógenas (VISEU, 2010). Cerca de 50% a 63% do fármaco nimesulida é excretado por via urinária e até 3% pode ser encontrado na forma de composto não modificado na urina (PEREIRA et al, 2021).

A glicoproteína Tamm Horsfall e a beta-N-acetil glicosaminidase, substâncias presentes na urina, tiveram aumento significativo após doses repetidas de nimesulida, o que pode ocasionar lesão renal (SIDDIQI et al, 2018).

A COX 2 está presente na fisiologia dos rins sendo responsável pela produção das prostaglandinas que promovem vasodilatação renal e a melhora na filtração glomerular (SILVA et al, 2019). As prostaglandinas são moduladores fisiológicos dos rins. Para manter um fluxo renal adequado, é fundamental que ocorra a vasodilatação estimulada por prostaglandinas.

Entretanto, testes de função renal alterados se deram devido à inibição da produção de prostaglandina mediada pela nimesulida (SIDDIQI et al, 2018). Pacientes idosos e portadores de doenças renais prévias, têm maior predisposição a sofrer efeitos colaterais renais, pois dependem das prostaglandinas renais vasodilatadoras (KUMMER et al, 2002).

Os efeitos da nimesulida não influencia a atividade do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), apesar das prostaglandinas realizarem uma ação vasodilatadora direta, importante para fisiologia renal. Entretanto, apenas na presença de SRAA intrarrenal, a nimesulida reduz o transporte de sódio do fluxo urinário (ROTUNNO et al, 2018).

### **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou um melhor entendimento dos efeitos adversos causados pelo fármaco nimesulida e os

efeitos tóxicos que justificam a suspensão da comercialização desse medicamento em diversos países.

Diversos relatos de danos renais e hepáticos foram elucidados, mas quanto aos danos gastrointestinais causados pela nimesulida, os artigos encontrados não abordaram de forma específica. Apesar disso, é importante ressaltar que os AINES de forma geral, causam danos gastrointestinais e devem ser utilizados de forma consciente, acompanhados de indicação médica e orientação farmacêutica.

Dada a importância do assunto e o largo uso do fármaco, estudos clínicos mais aprofundados se tornam necessários para um uso mais seguro e eficaz da nimesulida.

## REFERÊNCIAS

ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. - Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. **BMJ : British Medical Journal**, Reino Unido, v. 327, n. 7425, p. 1222-1225, nov 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC274067/>. Acesso em: 27 de maio de 2022.

BORKOTOKY, D. et al. Genotoxicity of nimesulide in Wistar rats. **Drug and Chemical Toxicology**, EUA, v. 37 , p. 178-183 , out. 2013. Acesso restrito via PUBMED.

DE SOUSA, J. et al. AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA DA NIMESULIDA E SEU GRAU DE HEPATOTOXIDADE. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 9, n.1, fev 2016. Disponível em: [https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/77/Artigo\\_6.pdf](https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/77/Artigo_6.pdf) . Acesso em: 09 de jun. de 2022.

GALLIGAN, T. et al. The non-steroidal anti-inflammatory drug nimesulide kills Gyps vultures at concentrations found in the muscle of treated cattle. **Science of the Total Environment**, África do Sul, v. 807 , p. 150788 , out. 2021. Acesso restrito via PUBMED.

KUMMER, C. L. et al. Antiinflamatórios Não Esteróides Inibidores da Ciclooxigenase-2 (COX-2): Aspectos Atuais. *Revista Brasileira de anestesiologia*. Brasil, v52, p.498-512, jul. 2002. <https://www.scielo.br/j/rba/a/vHDyWsrKGrFs6CQCZ4Dt73H/abstract/?lang=pt> Acesso em 05 de julho de 2022.

LIMA, J. P; BOHM, G. M. Colestase intra-hepática. **Canais da Faculdade de Medicina de Porto Alegre**. Brasil, v. 22 n. 2, p 5-36, fev 2018. Disponível em: <https://www.seer.ufrgs.br/index.php/anaisfamed/article/view/78951>. Acesso em: 26 de maio de 2022.

MACALLISTER, S. et al. Modeling xenobiotic susceptibility to hepatotoxicity using an in vitro oxidative stress inflammation model. **NRC Research Press**, Canadá, v. 91 , p. 236-240 , jan. 2013. Acesso restrito via PUBMED.

MEZZELANI, M. et al. Ecotoxicological potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in marine organisms: Bioavailability, biomarkers and natural occurrence in *Mytilus galloprovincialis*. **Marine Environmental Research**, Itália, v. 121, p. 31-39, mar. 2016. Acesso restrito via PUBMED.

NAMBIRAJAN,K. et al. Nimesulide poisoning in white-rumped vulture *Gyps bengalensis* in Gujarat, India. **Springer Nature**, Índia, v. 28 , p. 57818-57824 , jun. 2021. Acesso restrito via PUBMED.

NGUYEN, V. et al. Hepatoprotective effects of Yulangsan polysaccharide against nimesulide-induced liver injury in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, China, v. 172 , p. 273-280 , jul. 2015. Acesso restrito via PUBMED.

NIMESULIDA: comprimidos. Responsável técnico Angelina Fernandes. Goiás : Vitamedic Ind. Farmacêutica Ltda, 2021. Bula do Profissional de Saúde. 12 p. Disponível em:  
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/679809?nomeProduto=nimesulida>. Acesso em: 12 abr. 2022.

NUNES, C. et al. In Vitro Assessment of NSAIDs-Membrane Interactions: Significance for Pharmacological Actions. **Departamento de Ciências Químicas, Faculdade de Farmácia Universidade do Porto**, Portugal,v. 30 , p. 2097-2107 , maio 2013. Acesso restrito via PUBMED.

PEREIRA, C. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase gamma participates in nimesulide-induced hepatic damage. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Brasil,v. 73 , p. 496-504 , jan. 2021. Acesso restrito via PUBMED.

ROTUNNO, R. et al. NSAIDs and heart failure: A dangerous relationship. **Monaldi Archives for Chest Disease**, Itália, v. 88 , n. 2 , maio 2018. Acesso restrito via PUBMED.

SAAB, L. et al. Implication of Hepatic Transporters (MDR1 and MRP2) in Inflammation-Associated Idiosyncratic Drug-induced Hepatotoxicity Investigated by Microvolume Cytometry. **International society for advancement of cytometry**, França, v. 83 , p. 403-408 , fev. 2013. Acesso restrito via PUBMED.

SIDDIQI, A. et al. Mechanism of nephroprotection by picrorh.iza kurroa. **Departamento de Farmacologia, Ayub Medical College**, Paquistão, v. 30 , p. 184-186 , ago. 2018. Acesso restrito via PUBMED.

SILVA, M. et al. O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos. **Caderno de Medicina**, [S. l.], v. 2, n. 2, 2019. Disponível em : <https://revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1374/585> . Acessado em 30 maio. 2022.

WISEU, Ana Luísa Pisco. **O efeito latrogénico dos fármacos no rim: artigo de revisão**. 2010. Tese de Doutoramento. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/35292/2/Tese%20-%20Ana%20%20Lu%C3%ADsa%20Viseu.pdf> . Acesso em: 01 jul 2022

YAMAZAKI, M. et al. Perturbation of bile acid homeostasis is an early pathogenesis event of drug induced liver injury in rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, Japão, v. 268 , p. 79-89 , jan. 2013. Acesso restrito via PUBMED.

ZHOU, L. et al. Nimesulide and 4-Hydroxynimesulide as Bile Acid Transporters Inhibitors Are Contributory Factors for Drug-Induced Cholestasis. **Drug Metabolism and Disposition**, República Popular da China, v. 45 , p. 441-448 , maio 2017. Acesso restrito via PUBMED.