

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors

Antiinflamatórios não-hormonais: inibidores da ciclooxygenase 2

Maria Odete Esteves Hilário¹, Maria Teresa Terreri², Cláudio Arnaldo Len³

Resumo

Objetivos: Analisar os antiinflamatórios não-hormonais (AINH) inibidores seletivos da Cox 2 quanto ao mecanismo de ação, principais indicações, posologia e efeitos adversos mais comuns.

Fontes dos dados: MEDLINE e LILACS, sites da Food and Drug Administration (FDA) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Foram selecionados os artigos mais importantes, com destaque para as publicações dos últimos 5 anos.

Síntese dos dados: As principais indicações dos AINH são o controle da dor e da inflamação aguda e crônica. Não existem evidências que demonstrem maior efetividade de um AINH sobre outro. Até a presente data, nenhum inibidor da Cox2 foi liberado para uso na faixa etária pediátrica. Apenas o meloxicam e o etoricoxibe podem ser prescritos para adolescentes (13 e 16 anos, respectivamente). Os inibidores seletivos da Cox 2 são indicados em pacientes com efeitos adversos comprovadamente relacionados aos AINH não seletivos. Em alguns casos de alergia à aspirina, os Cox 2 seletivos podem ser prescritos, mas seu uso deve ser cuidadoso. Os principais efeitos adversos incluem os cardiovasculares e os fenômenos trombóticos.

Conclusão: Os inibidores seletivos da Cox 2 são medicamentos que vêm sendo utilizados em algumas situações clínicas bem determinadas e podem oferecer algumas vantagens com relação aos AINH não seletivos. No entanto, devido ao custo mais elevado e aos potenciais efeitos adversos cardiovasculares, seu emprego deve ser criterioso.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Supl):S206-12: Antiinflamatórios não-hormonais, inibidores da Cox 2, indicações, efeitos adversos.

Introdução

Os antiinflamatórios não-hormonais (AINH) constituem um grupo heterogêneo de medicações, sendo na maioria ácidos orgânicos com ação analgésica, antitérmica e antiin-

Abstract

Objectives: To analyze selective COX 2 inhibitor nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in terms of their mechanism of action, principal indications, posology and most common adverse effects.

Sources: MEDLINE and LILACS databases and Food and Drug Administration (FDA) and National Agency for Sanitary Vigilance (ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária) websites. The most important articles were selected and preference was given to articles published within the last 5 years.

Summary of the findings: The principal indications for NSAID are for control of pain and acute and chronic inflammation. There is no overwhelming evidence that demonstrates the superiority of one NSAID over another in terms of effectiveness. To date none of the COX 2 inhibitors has been liberated for use in the pediatric age group. Only meloxicam and etoricoxib can be prescribed for adolescents (13 and 16 years, respectively). Selective COX 2 inhibitors are indicated for patients with adverse effects that have proven to be associated with nonselective NSAID use. Selective COX 2 inhibitors can be prescribed in some cases of allergy to aspirin, but they must be used with care. Principal adverse effects include cardiovascular events and thrombotic phenomena.

Conclusions: Selective COX 2 inhibitors are medicines that have been used in certain well-defined clinical situations and which may offer certain advantages over nonselective NSAID. Nevertheless, taking into consideration the higher cost involved and the potential for adverse cardiovascular effects, they should be employed only in accordance with strict criteria.

J Pediatr (Rio J). 2006;82(5 Suppl):S206-12: Nonsteroidal anti-inflammatory, COX 2 inhibitors, indications, adverse effects.

flamatória. Esses medicamentos são largamente usados para combater a febre e a dor aguda ou crônica¹. São as medicações mais vendidas em todo o mundo e, em conjunto com os analgésicos e antitérmicos, correspondem a aproximadamente 30% dos medicamentos utilizados (prescritos ou não por médicos)¹.

Síntese de prostaglandinas e leucotrienos

Quando ocorre uma lesão na membrana celular, que é constituída fundamentalmente por fosfolípeos, a enzima fosfolipase A2, presente nos leucócitos e plaquetas, é ativada por citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-1. Esta enzima leva à degradação dos fosfolípeos, resultando na produção de ácido araquidônico. Este, ao ser

1. Professora associada e livre-docente. Responsável, Setor de Reumatologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo, SP.
2. Professora afiliada, Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP.
3. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, UNIFESP-EPM, São Paulo, SP.

Como citar este artigo: Hilário MO, Terreri MT, Len CA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5 Supl):S206-12.

metabolizado, forma os leucotrienos, pela ação da enzima lipooxigenase, e as prostaglandinas, as prostaciclina e os tromboxanos, pela ação da enzima ciclooxigenase (Cox).

Na produção das prostaglandinas a partir do ácido araquidônico, a primeira enzima envolvida é a Cox²⁻⁴. Esta converte, por oxigenação, o ácido araquidônico em dois componentes instáveis: a prostaglandina G₂ e a prostaglandina H₂. Essas prostaglandinas são posteriormente transformadas por isomerases em prostaciclina, em tromboxane A₂, e em prostaglandinas D₂, E₂ e F_{2α}. A prostaglandina E₂ é importante por sua ação pirogênica e no aumento da sensibilidade à dor. O ácido araquidônico também leva à produção de leucotrienos, via enzima lipooxigenase (Figura 1).

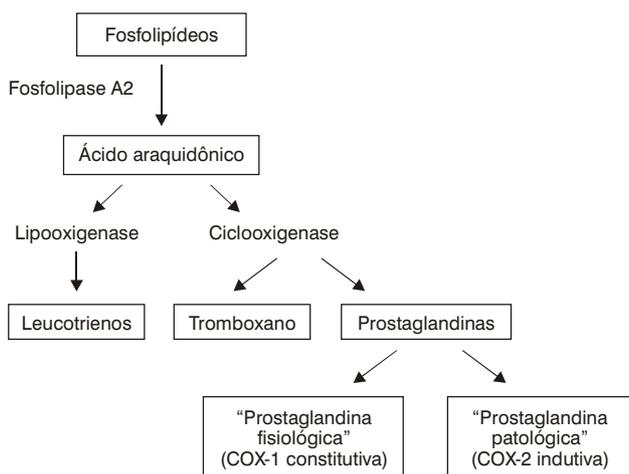


Figura 1 - Mecanismo de ação dos antiinflamatórios não-hormonais

Um avanço importante na terapêutica antiinflamatória foi a descoberta de duas isoformas da Cox (também denominadas prostaglandinas sintetases): Cox 1 e Cox 2. A Cox 1 apresenta 17 aminoácidos na porção aminoterminal, enquanto que a Cox 2 apresenta 18 aminoácidos na porção carboxi-terminal. Embora sejam muito semelhantes na sua estrutura protéica, essas enzimas são codificadas por genes diferentes. A Cox 1 e a Cox 2 têm aproximadamente 60% de homologia genética e seus genes estão localizados nos cromossomos 9 e 1, respectivamente².

As Cox 1 e Cox 2 têm pequenas diferenças, o que lhes confere funções distintas. A Cox 1 está presente em quase todos os tecidos (vasos sanguíneos, plaquetas, estômago, intestino, rins) e é, por isso, denominada de enzima constitutiva. A Cox 1 está associada à produção de prostaglandinas e resulta em diversos efeitos fisiológicos, como proteção gástrica, agregação plaquetária, homeostase vascular e manutenção do fluxo sanguíneo renal.

Em contraste, a Cox 2 está presente nos locais de inflamação, sendo, por isso, denominada de enzima induti-

va. Ela é expressa primariamente por células envolvidas no processo inflamatório, como macrófagos, monócitos e sinoviócitos. Entretanto, se sabe que ela também se encontra em outros tecidos e órgãos, como rins, cérebro, ovário, útero, cartilagem, ossos e endotélio vascular. A Cox 2 é induzida pelas citocinas (IL-1, IL-2 e fator de necrose tumoral [TNF]) e outros mediadores nos sítios de inflamação (como fatores de crescimento e endotoxinas). Ela é, também, provavelmente, expressa no sistema nervoso central, e tem papel na mediação central da dor e da febre. Por outro lado, a expressão da Cox 2 pode ser inibida por glicocorticóides, IL-4, IL-10 e IL-14. Mais recentemente, foi descrita uma terceira Cox, chamada Cox 3⁵.

Funções das prostaglandinas

As prostaglandinas estão envolvidas em diferentes processos fisiológicos e patológicos, incluindo vasodilatação ou vasoconstrição, contração ou relaxamento da musculatura brônquica ou uterina, hipotensão, ovulação, metabolismo ósseo, aumento do fluxo sanguíneo renal (resultando em diurese, natriurese, caliurese e estímulo de secreção de renina), inibição da secreção gástrica de ácido, resposta imunológica, hiperalgesia, regulação da atividade quimiotática celular, resposta endócrina e angiogênese, entre outros.

No trato gastrointestinal, as prostaglandinas I₂ e E₂ são citoprotetoras da mucosa gástrica – por inibirem a secreção ácida, aumentarem o fluxo sanguíneo local, promoverem a produção de muco, aumentarem a síntese de glutathione (e conseqüentemente a capacidade de eliminar radicais livres) e por aumentarem a síntese de bicarbonato e o fluxo sanguíneo para as camadas superficiais de mucosa gástrica. Nos rins, aumentam a filtração glomerular, por seu efeito vasodilatador. Por fim, no sistema cardiovascular, podem apresentar vários efeitos hemodinâmicos, como a ação vasodilatadora. Promovem também o relaxamento do músculo liso. O tromboxano A₂ (substância que favorece a coagulação) é produzido a partir da Cox plaquetária, e age como potente agente agregante.

As prostaglandinas também têm efeitos fisiopatológicos, como eritema e aumento do fluxo sanguíneo local, hiperalgesia por provável sensibilização de receptores da dor e elevação da temperatura corpórea no hipotálamo por estímulo de citocinas. Quando sua produção é aumentada, ocorre maior sensibilidade à dor e à febre e incremento da resposta inflamatória. Entretanto, as prostaglandinas também podem ter ação antiinflamatória pela supressão da síntese de IL-1 e do TNF.

Mecanismo de ação

A ação dos AINH consiste na inibição das enzimas Cox, com conseqüente diminuição da produção de prostaglandinas, combatendo, assim, a inflamação, a dor e a febre.

Existem antiinflamatórios que inibem de forma mais seletiva ou específica a Cox 1 ou a Cox 2⁶. Apenas a Cox 1 inibe a formação de tromboxane. A inibição da Cox 1 está associada a aumento do risco de sangramentos e a danos no

trato gastrointestinal. Os inibidores seletivos e específicos de Cox 2 foram desenvolvidos na tentativa de diminuir a incidência dos efeitos adversos da inibição da Cox 1². Tais inibidores incluem: piroxicam, meloxicam, diclofenaco, naproxeno e nimesulide (inibidores seletivos da Cox 2, primeira geração); e celecoxibe, etoricoxibe, valdecoxibe, parecoxibe e lumiracoxibe⁷ (inibidores seletivos, mais específicos da Cox 2, segunda geração).

A dose dos AINH necessária para reduzir a inflamação é mais elevada do que aquela necessária para inibir a formação de prostaglandinas, sugerindo outros mecanismos de ação pelos quais são mediados os efeitos antiinflamatórios. Além da inibição da produção de prostaglandinas, os antiinflamatórios atuais inibem proteinases específicas envolvidas na degradação de proteoglicanos e colágenos de cartilagem, e inibem a geração de radicais de oxigênio, principalmente superóxido⁸. Essas medicações também interferem na liberação de bradicinina, na resposta linfocitária ao estímulo antigênico, na fagocitose e na quimiotaxia de granulócitos e monócitos⁸.

Farmacocinética

São características dos AINH:

- rápida absorção;
- a maior parte da absorção ocorre no estômago e porção superior do intestino delgado;
- a absorção é menor quando administrados à noite;
- a maioria se liga a proteínas plasmáticas;
- a ação farmacológica é da droga livre (não ligada);
- a metabolização é predominantemente hepática e mais rápida na criança;
- a excreção é renal;
- a eliminação é mais rápida em crianças do que em adultos, exigindo doses mais frequentes.

Em um estudo com 11 crianças com neoplasia, foi avaliada a farmacocinética do celecoxib⁹. Os autores observaram diferenças importantes em relação à disponibilidade do celecoxib em crianças comparadas aos adultos, tais como eliminação duas vezes mais rápida e metade da meia-vida. Observaram também que a absorção da medicação é otimizada quando esta é tomada com refeição rica em gordura.

Em trabalho realizado com 18 pacientes com artrite reumatóide juvenil, estudou-se a farmacocinética da suspensão do meloxicam, tendo sido observada maior eliminação da medicação nas crianças mais novas, porém com meia-vida semelhante nas diversas faixas etárias¹⁰.

Indicações

As indicações mais comuns dos AINH na infância e adolescência são o controle da febre, das dores aguda e crônica e da inflamação. O ácido acetilsalicílico, o naproxeno, o ibuprofeno e o tolmentin são os únicos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para uso na faixa etária pediátrica. Apesar de não liberada para a faixa etária pediátrica, a indometacina é utilizada no controle da febre e da dor de crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil (AIJ).

Os inibidores seletivos da Cox 2 são indicados nos pacientes que apresentam efeitos adversos comprovadamente relacionados ao uso de AINH não seletivos, como a intolerância gástrica não controlada pela associação de medicamentos gastro-protetores. Na faixa etária pediátrica, o uso dos Cox 2 é limitado, uma vez que a maioria desses medicamentos é contra-indicada antes dos 18 anos de idade. A Tabela 1 mostra a dose, a posologia e a idade mínima recomendada dos AINH pela FDA e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Tabela 1 - Dose e posologia dos antiinflamatórios não-hormonais (informações obtidas nas respectivas bulas)

Medicamento*	Dose diária	Número de tomadas	Idade mínima recomendada (anos) [†]
Ácido acetilsalicílico [‡]	80-100 mg/kg	3 a 4	12
Naproxeno	10-20 mg/kg	2	2
Ibuprofeno	20-40 mg/kg	3 a 4	6 meses
Indometacina [§]	1,5-3 mg/kg	3	14
Meloxicam	7,5-15 mg	1	13
Celecoxibe	200-400 mg	2	18
Valdecoxibe	40 mg	1	18
Parecoxibe	40 mg (IM ou EV)	1	18
Etoricoxibe	60-120 mg	1	16
Lumiracoxibe	100-400 mg	1	18

* O inibidor seletivo da Cox 2 rofecoxibe (12,5 – 50 mg/dia, 1 tomada diária) foi retirado do mercado em 2004 pelo fabricante.

[†] Idade recomendada pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

[‡] Na rotina clínica, o ácido acetilsalicílico é utilizado em crianças de todas as idades com doenças inflamatórias, mas não é recomendado nos casos de suspeita de quadro viral devido ao maior risco da síndrome de Reye.

[§] A indometacina é utilizada para o tratamento da persistência do canal arterial em recém nascidos e no controle da febre e da dor em crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil (tipo sistêmico) e artrite relacionada à entesite.

^{||} O parecoxibe é metabolizado em valdecoxibe em menos de 1 hora e é contra-indicado nos casos de alergia à sulfonamida.

Os AINH são utilizados rotineiramente por vários especialistas. Pediatras, otorrinolaringologistas, reumatologistas, ginecologistas e ortopedistas são os maiores prescritores desses medicamentos. As indicações habituais dos AINH são apresentadas na Tabela 2¹¹⁻¹⁷.

Inibidores específicos da Cox 2 e atopia

Devemos ser cautelosos ao prescrever os AINH para pacientes atópicos com sensibilidade ao ácido acetilsalicílico, uma vez que existe a possibilidade de exacerbação do quadro alérgico. Nesses casos, os AINH inibidores seletivos da Cox 2 podem ser uma opção terapêutica, uma vez que o mecanismo da resposta de sensibilidade ao AAS envolve particularmente a enzima Cox 1. É importante ressaltar que essa recomendação é baseada em poucos estudos envolvendo pequeno número de pacientes, e que existem relatos de casos esporádicos com piora significativa da asma também com o uso dos inibidores seletivos da Cox 2.

Martin-Garcia et al. não observaram exacerbação da asma após o uso de celecoxib (200 mg/dia por 7 dias), um

inibidor altamente seletivo da Cox 2, em 33 pacientes com asma induzida por AINH¹⁸. Em um estudo placebo-controlado, Bavbek et al. avaliaram a segurança de três AINH (nimesulida, meloxicam e rofecoxib) em um grupo de 137 pacientes com história de alergia a essa classe de medicamentos¹⁹. Foram observadas reações cutâneas e respiratórias em 24 pacientes: nimesulida 14,3%, meloxicam 8,1% e rofecoxib 2%. Apenas no grupo que recebeu rofecoxib não foi detectada exacerbação de asma preexistente. O etoricoxib, outro inibidor seletivo da Cox 2, também mostrou-se seguro quando utilizado em pacientes com urticária e angioedema²⁰.

A exacerbação da urticária pelos AINH não Cox-seletivos é conhecida de longa data. Os AINH são inibidores da Cox e a explicação teórica desse mecanismo pode ser baseada no fato de que essas enzimas são responsáveis pela síntese de prostaglandinas pró-inflamatórias (PGD₂) e antiinflamatórias (PGE₂). A PGE₃ inibe a síntese de leucotrienos (LTB₄); portanto, o bloqueio da produção de PGE₂ poderia aumentar a produção dos leucotrienos, com piora dos sintomas clínicos. Os inibidores seletivos da Cox 2

Tabela 2 - Indicações habituais dos antiinflamatórios não-hormonais

Indicação	AINH	Particularidades	Referências
Febre	Ibuprofeno, indometacina	<ul style="list-style-type: none"> - A efetividade do ibuprofeno é semelhante à do paracetamol. - A indometacina é a droga de escolha no controle da febre em crianças com AIJ sistêmica e da dor em adolescentes com ERA. 	Perrott et al. ¹¹
Dor aguda e crônica	Naproxeno, ibuprofeno, indometacina, inibidores seletivos da Cox 2	<ul style="list-style-type: none"> - Medicamentos utilizados no controle da dor fraca a moderada. - Indicações mais comuns: enxaqueca, dismenorréia e dor pós-operatória. - Efetividade dos AINH comparável à do paracetamol. Possibilidade de associação com o paracetamol. 	Perrott et al. ¹¹ , Bricks & Silva ¹²
Reumatologia pediátrica	Ácido acetil salicílico (AAS), naproxeno, ibuprofeno, indometacina, inibidores seletivos da Cox 2	<ul style="list-style-type: none"> - O AAS é o AINH de escolha no tratamento da artrite da febre reumática. - Utilizados no tratamento de pacientes com púrpura de Henoch-Schönlein, lúpus eritematoso sistêmico juvenil. - O naproxeno é a droga de primeira linha em pacientes com AIJ oligoarticular e poliarticular. - Em pacientes com AIJ oligo e poliarticular o meloxicam mostrou-se eficaz e seguro nas doses de 0,125 e 0,25 mg/kg/dia. - O uso crônico requer monitoramento seriado do sedimento urinário (risco de nefrite intersticial com hematúria). 	Anthony & Schanberg ¹³ , Ruperto et al. ¹⁴ , Reiff et al. ¹⁵ , Hochberg ¹⁶
Infecções das vias aéreas superiores	Ibuprofeno, inibidores seletivos da Cox 2	<ul style="list-style-type: none"> - Eficácia e segurança semelhante ao paracetamol no alívio dos sintomas. 	Weckx et al. ¹⁷

AINH = antiinflamatórios não-hormonais; AIJ = artrite idiopática juvenil; ERA = artrite relacionada à entesite.

bloqueiam preferencialmente a síntese da PGD₂ e, em menor escala, da PGE₂. Esse mecanismo poderia explicar a melhora da urticária em alguns pacientes tratados com a associação de anti-leucotrienos e AINH Cox 2 específicos²¹.

Efeitos adversos

Não existem evidências contundentes que demonstrem maior efetividade de um AINH sobre outro e, muitas vezes, a escolha se baseia na menor frequência e intensidade dos efeitos colaterais e no custo da medicação.

Embora a idade superior a 60 anos, a história prévia de complicações gastrointestinais e o uso concomitante de corticosteróides sejam os principais fatores de risco para complicações gastrointestinais graves com o uso dos AINH, não podemos esquecer que o uso crônico dessas medicações pode acarretar esofagite, gastrite ou duodenite, úlcera gástrica ou duodenal, mesmo que subclínicas, em crianças e adolescentes. Em estudo realizado em nosso serviço com 14 crianças com artrite reumatóide juvenil em uso crônico de AINH, das quais apenas 27% apresentavam queixas gastrointestinais, foram observadas lesões endoscópicas macroscópicas em 43% e microscópicas em 57% dos pacientes. Embora as crianças sejam, de modo geral, menos queixosas do que os adultos, especialmente no que se refere à gastropatia decorrente do uso de AINH, isso não significa que estejam isentas de apresentar lesões endoscópicas, como já foi demonstrado²².

A grande discussão e as maiores incertezas talvez residam no uso esporádico ou por curto período (poucos dias) dos AINH. Quais os verdadeiros riscos? Não há estudos na literatura que comprovem a segurança dessas medicações neste esquema de tratamento. Isto, no entanto, não descarta a possibilidade de lesões erosivas e mesmo sangramentos pela mucosa gastro-duodenal com três ou quatro tomadas da medicação.

Eventos gastrointestinais

Idade avançada, doença ulcerosa péptica prévia, sangramento prévio e uso concomitante de outro AINH ou corticosteróide são fatores de risco para as complicações gástricas como as ulcerações de mucosa, a esofagite de refluxo, o estreitamento esofágico e a úlcera péptica²³. Como esses efeitos são mediados principalmente pela inibição da Cox 1, acreditava-se que os inibidores seletivos da Cox 2 seriam uma alternativa mais segura. Entretanto, apesar de alguns estudos terem referido menor frequência de complicações gastrointestinais com os inibidores da Cox 2 do que com os AINH tradicionais, a recente preocupação com a segurança cardiovascular tem limitado a utilização dessas medicações.

Eventos renais

Situações como insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, diabetes, nefropatia hipertensiva, idade avançada e depleção de volume constituem fatores de risco que podem predispor ao aparecimento de complicações renais. Reten-

ção de sal, insuficiência renal aguda reversível e nefrite túbulo-intersticial são alguns dos efeitos indesejáveis. Embora os inibidores seletivos específicos da Cox 2 possam acarretar menos alterações renais, ainda assim não estão isentos de induzir algumas dessas alterações²⁴.

Eventos cutâneos

Fotossensibilidade, eritema multiforme, urticária e síndrome de Steven-Johnson têm sido observados com os AINH de modo geral. Um estudo com 381 adultos que apresentavam reação "pseudoalérgica" aos AINH observou boa tolerância à nimesulida e ao meloxicam²³.

Eventos hepáticos: toxicidade hepática com elevação das transaminases, colestase e necrose podem ocorrer especialmente com os inibidores de Cox 1.

Eventos hematológicos

Anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia e aplasia de medula são hoje raramente observadas com o uso dos AINH, especialmente dos inibidores da Cox 2.

Eventos em sistema nervoso central: cefaléia, zumbido e tontura, embora possam ocorrer, são pouco referidos por crianças e adolescentes.

Eventos cardiovasculares

Inúmeros trabalhos têm sido publicados recentemente sobre a toxicidade cardiovascular dos diversos AINH, especialmente dos inibidores seletivos da Cox 2²⁵. Ainda não está estabelecido se o risco é específico de um inibidor Cox 2 em particular, aplicável a toda a classe dos inibidores de Cox 2, ou característica de todos os AINH²⁶. Infarto agudo do miocárdio, isquemia cerebrovascular, hipertensão e exacerbação da insuficiência cardíaca congestiva parecem estar associados com o uso de pelo menos alguns dos AINH²⁷. O mecanismo responsável pela toxicidade cardiovascular dos inibidores da Cox 2 ainda não está totalmente esclarecido. A hipótese mais provável envolve a ruptura no balanço da prostaciclina e do tromboxane A2. A prostaciclina é vasodilatadora e inibe a agregação plaquetária e a proliferação vascular, enquanto que o tromboxane A2 causa agregação plaquetária, vasoconstrição e proliferação da musculatura lisa. As plaquetas, que expressam somente Cox 1, são as produtoras primárias do tromboxane A2, e as células endoteliais produzem a prostaciclina em resposta ao Cox 2^{25,28}. Os AINH, que inibem tanto Cox 1 como Cox 2, mantêm certa homeostase entre a prostaciclina e o tromboxane A2. Já os inibidores seletivos de Cox 2 inibem predominantemente a prostaciclina, desviando o balanço em favor do tromboxane. Em recente estudo com 33.309 pacientes que apresentaram infarto do miocárdio, foi observado que qualquer AINH utilizado em doses habituais pode determinar maior risco para essa complicação, especialmente em pacientes idosos²⁷. Embora as crianças e adolescentes não façam, em geral, parte do grande grupo de risco para desenvolver complicações cardiovasculares, devemos ficar atentos especialmente quando tratamos de pacientes com doenças crônicas cuja doença de base já representa um

risco para o desenvolvimento de aterosclerose e fenômenos tromboembólicos. Outra grande preocupação é o crescente número observado nos últimos anos de crianças e adolescentes com hipertensão e/ou obesidade em consequência de uma dieta inadequada e do sedentarismo.

Os AINH são contra-indicados para crianças e adolescentes nas seguintes situações: síndrome dispéptica, doenças virais, comprometimento da função renal, doença cardíaca (especialmente insuficiência cardíaca congestiva), insuficiência hepática, hipertensão arterial sistêmica, alterações da coagulação, antecedente de reação alérgica aos AINH e uso de anticoagulantes orais e hipoglicemiantes orais.

Em estudo randomizado, duplo-cego, com 225 crianças com artrite idiopática juvenil para avaliação de eficácia e segurança de duas doses de meloxicam em comparação com o naproxeno, os autores observaram pelo menos um efeito adverso em 74% dos pacientes que utilizaram 0,125 mg/kg/dia de meloxicam, 80% no grupo que fez uso de 0,25 mg/kg/dia dessa medicação e em 85% dos pacien-

tes que utilizaram naproxeno¹⁴. Distúrbios gastrintestinais, como dor, diarreia, náusea e vômitos foram uma das queixas mais frequentes, sem diferença entre os três grupos (Tabela 3).

Interações medicamentosas

Os AINH, por se ligarem fortemente às proteínas plasmáticas, podem deslocar outras medicações de seus sítios ligantes. É o que ocorre com o metotrexato, a fenitoína e as sulfonilurêias, aumentando sua atividade e toxicidade.

Em resumo, os AINH, de um modo geral, devem ser utilizados somente quando houver indicação precisa, uma vez que podem acarretar efeitos adversos mesmo quando utilizados por curtos períodos. Os inibidores seletivos de COX 2 ainda não estão aprovados para uso em crianças. Estudos controlados randomizados e de longo prazo são necessários especialmente para comprovar a sua segurança.

Tabela 3 - Principais efeitos adversos observados em crianças que utilizaram meloxicam ou naproxeno

Evento adverso	Meloxicam 0,125 mg/kg (n = 73)	Meloxicam 0,25 mg/kg (n = 74)	Naproxeno 10 mg/kg (n = 78)	p
Gastrintestinal	28 (38)	27 (37)	25 (32)	0,7
Infecção/infestação	30 (41)	38 (51)	39 (50)	0,4
Alteração respiratória	22 (30)	19 (26)	26 (33)	0,6
Cefaléia	9 (12)	10 (14)	5 (6)	0,3
Alteração cutânea	4 (6)	5 (7)	13 (17)	0,049*
Sangramento	3 (4)	2 (3)	9 (12)	0,07

* p < 0,05 = significativo.
Ruperto et al.¹⁴.

Referências

- Litalien C, Jacqz-Aigrain E. Risks and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children: a comparison with paracetamol. *Paediatr Drugs*. 2001;3:817-58.
- Brune K, Hinz B. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: similarities and differences. *Scand J Rheumatol*. 2004;33:1-6.
- Cronstein BN. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors: translating pharmacology into clinical utility. *Cleve Clin J Med*. 2002;69: S113-9.
- Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med*. 2001;345:433-42.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. Cox-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99: 13926-31.
- Carvalho WA, Carvalho RD, Rios-Santos F. Specific cyclooxygenase -2 inhibitor analgesics: therapeutic advances. *Rev Bras Anestesiol*. 2004;54:448-64.
- Van Hecken A, Schwartz JI, Depré M, De Lepeleire I, Dallob A, Tanaka W, et al. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen and naproxen on Cox-2 versus Cox-1 in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:1109-20.
- Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res*. 1995;44:1-10.
- Stempak D, Gammon J, Klein J, Koren G, Baruchel S. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of celecoxib in children. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72:490-7.
- Burgos-Vargas R, Foeldvari I, Thon A, Linke R, Tuerck D. Pharmacokinetics of meloxicam in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:866-72.
- Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:521-6.
- Bricks LF, Silva CAA. Recomendações para o uso de anti-inflamatórios não hormonais em pediatria. *Pediatria (São Paulo)*. 2005;27:114-25.
- Anthony KK, Schanberg LE. Pediatric pain syndromes and management of pain in children and adolescents with rheumatic disease. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:611-39.
- Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum*. 2005;52:563-72.

15. Reiff A, Lovell DJ, Adelsberg JV, Kiss MH, Goodman S, Zavalier MF, et al. Evaluation of the comparative efficacy and tolerability of rofecoxib and naproxen in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis: a 12-week randomized controlled clinical trial with a 52-week open-label extension. *J Rheumatol.* 2006;33:985-95.
16. Hochberg MC. New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32:4-14.
17. Weckx LL, Ruiz JE, Duperly J, Mendizabal GA, Rausis MB, Piltcher SL, et al. Efficacy of celecoxib in treating symptoms of viral pharyngitis: a double-blind, randomized study of celecoxib versus diclofenac. *J Int Med Res.* 2002;30:185-94.
18. Martin-Garcia C, Hinojosa M, Berges P, Camacho E, Garcia-Rodriguez R, Alfaya T. Celecoxib, a highly selective COX-2 inhibitor, is safe in aspirin-induced asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2003;13:20-5.
19. Bavbek S, Celik G, Ozer F, Mungan D, Misirligil Z. Safety of selective COX-2 inhibitors in aspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients: comparison of nimesulide, meloxicam, and rofecoxib. *J Asthma.* 2004;41:67-75.
20. Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:154-8.
21. Boehncke WH, Ludwig RJ, Zollner TM, Ochsendorf F, Kaufmann R, Gibbs BF. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib may improve the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 2003;148:604-6.
22. Len C, Hilario MO, Kawakami E, Terreri MT, Becker DJ, Goldenberg J, et al. Gastrointestinal lesions in children with juvenile rheumatoid arthritis. *HepatoGastroenterology.* 1999;46:991-6.
23. Spiegel BM, Chiou CF, Ofman JJ. Minimizing complications from nonsteroidal antiinflammatory drugs: cost-effectiveness of competing strategies in varying risk groups. *Arthritis Rheum.* 2005;53:185-97.
24. Ardoin SP, Sundry JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:221-6.
25. Spektor G, Fuster V. Drug insight: cyclo-oxygenase 2 inhibitors and cardiovascular risk – where are we now? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2:290-300.
26. Melnikova I. Future of cox2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:453-4.
27. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R, Gronroos JM, Klaukka T, Idanpaan-Heikkila JE, et al. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J.* 2006;27:1657-63.
28. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomized trials. *BMJ.* 2006;332:1302-9.

Correspondência:
Maria Odete Esteves Hilário
Rua Dr. Diogo de Faria, 406/102 - Vila Clementino
CEP 04037-001 – São Paulo, SP
E-mail: odetehilario@terra.com.br