

O USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS NA PEDIATRIA

Rafaela Laurentino

Graduanda em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Paloma Andreza Netto

Graduanda em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Joicelaine Batista da Silva

Graduanda em Farmácia,
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Paulo Henrique Lima

Farmacêutico – Centro Universitário Uningá;
Esp. em Gestão em Saúde – UFMS e Educação Permanente em Saúde – UFRGS;
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

A inflamação é um mecanismo fisiológico do corpo a uma lesão tecidual, responsável por acarretar no organismo cinco sinais: dor, calor, rubor, edema e perda de função. Na busca de combater esses sintomas, foram desenvolvidas classes de fármacos, como os anti-inflamatórios não esteroidais, comumente chamados de AINEs. Os mesmos apresentam como mecanismo de ação a inibição das duas isoformas da cicloxigenase (COX-1 e COX-2), enzimas na qual metabolizam o ácido araquidônico em mediadores químicos, responsáveis pela inflamação. Porém, ao fazer isso, acarreta em algumas reações adversas. Com isso, há a necessidade de cautela quanto o seu uso, principalmente na pediatria. O medicamento desta classe para uso pediátrico mais seguro de acordo com pesquisas, é o ibuprofeno, mas o diclofenaco e nimesulida tem sido bastante usado atualmente.

PALAVRAS-CHAVE: AINEs; pediatria; cicloxigenase; reações adversas.

1 INTRODUÇÃO

A inflamação é um mecanismo de defesa natural do corpo a qualquer agressão eventualmente sofrida, ou seja, uma lesão tecidual, que por sua vez pode ser um trauma ou uma infecção. Paralelamente à injúria, ocorre migração do fluxo sanguíneo e demais líquidos corporais para a região inflamada, o que justifica o rubor e o aumento da temperatura corporal (GUYTON; HALL, 2011).

O processo inflamatório acontece em forma de cascata. A ativação da enzima fosfolipase A2, em resposta a um estímulo nocivo, degrada e converte os fosfolípidos da membrana plasmática em ácido araquidônico (AA). Este serve de

substrato para as enzimas lipoxigenase e cicloxigenases (COX-1 e COX-2) para a produção de mediadores químicos inflamatórios (BATLOUNI, 2010).

Pela via das cicloxigenases, há produção de prostaglandinas que conseqüentemente origina os tromboxanos e prostaciclina, enquanto pela via da lipoxigenase ocorre a produção de leucotrienos (CHAHADE et al., 2008). Os mesmos são responsáveis dentre outras funções em produzir os cinco sinais cardinais da inflamação: dor, calor, edema, rubor e perda de função da área lesionada (CONSOLARO, 2014; SILVA et al., 2014; GUYTON; HALL, 2011).

Na busca da melhoria dos sintomas da inflamação, há muito tempo, desenvolveu-se a classe dos fármacos, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que se encontram entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo (BATLOUNI, 2010). Dentre os medicamentos dessa classe, mais comercializados e comumente utilizados em território nacional, encontram-se o diclofenaco, ibuprofeno, nimesulida e o ácido acetilsalicílico (AAS) (CASTEL-BRANCO et al., 2010).

Essa classe possui uma estrutura química constituída por um grupo heterogêneo de compostos, que consiste de um ou mais anéis aromáticos ligados a um grupamento ácido funcional (MONTEIRO et al., 2010). Apresenta como mecanismo de ação a inibição das duas isoformas da COX e conseqüente redução da conversão do AA em prostaglandinas e derivados, o que pode resultar em reações adversas devido a atividade fisiológica da COX-1 (SILVA et al., 2014).

Estudos apontam um bom perfil de segurança do ibuprofeno na pediatria, porém sabe-se que a nimesulida e o diclofenaco são também extremamente utilizados, de forma irracional, por pais ou responsáveis (BRICKS; SILVA, 2005).

A faixa etária pediátrica é obrigatoriamente excluída dos testes clínicos devido à sensibilidade dos pacientes, portanto os eventos adversos nesse grupo não são evidenciados antes do lançamento do medicamento no mercado, o que exige mais cautela e segurança quanto ao seu uso, principalmente quando se tratado dos anti-inflamatórios que apresentam um mecanismo de ação crítico (BRICKS, 2003).

2 OBJETIVOS

Os objetivos desse trabalho são: (i) demonstrar o mecanismo de ação dos AINEs e (ii) abordar sua utilização na pediatria juntamente com suas reações adversas para uma melhor compreensão da terapia anti-inflamatória.

3 MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia utilizada para a elaboração deste, é a pesquisa bibliográfica em livros e artigos científicos nacionais e internacionais indexados em plataformas de pesquisas, tais como *Scielo*, *Lilacs* e *Pubmed*. Dentre as palavras-chave utilizadas como estratégia de pesquisa, destaca-se: anti-inflamatórios não esteroidais; utilização dos AINEs na pediatria. A compilação dos dados priorizou estudos entre os anos de 2010-2017, todavia, não se excluíram publicações anteriores com material relevante ao tema proposto pelos autores.

4 MECANISMO DE AÇÃO E INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Os AINEs como citado anteriormente têm como mecanismo de ação a inibição das duas isoformas da cicloxigenase, a COX-1 e COX-2 e conseqüentemente o bloqueio da produção dos mediadores inflamatórios que são responsáveis pelos sintomas da inflamação (CHAHADE et al., 2008).

O primeiro mediador químico formado pela ação das cicloxigenases é a prostaglandina, que por sua vez é posteriormente transformada por isomerases em prostaciclina e tromboxanos. A primeira apresenta grande poder vasodilatador, enquanto o segundo vasoconstritor (CONSOLARO, 2014).

As COX-1, ditas como amplas, diferente das COX-2 que atuam somente nos locais da inflamação, ou seja, nos cinco sinais, auxiliam com a produção dos mediadores na manutenção da integridade da mucosa gastroduodenal, homeostase vascular, agregação plaquetária e modulação do fluxo plasmático renal, uma vez que se encontram presentes nesses locais naturalmente, independente de processo inflamatório desencadeado por uma lesão tecidual (CHAHADE et al., 2008).

Esta classe, além das propriedades anti-inflamatórias, apresenta efeito analgésico e antipirético (SILVA et al., 2014). Vale ressaltar que é o principal grupo de medicamento utilizado no tratamento para a dor leve e moderada, por ter um efeito mais prolongado, e na febre, por diminuir a temperatura corporal elevada sem provocar dependência química (BATLOUNI, 2010).

São as drogas de primeira escolha para combater as contusões e sequelas de traumas, bem como no tratamento de doenças não-reumáticas, como a artrite reumatoide (autoimune, o sistema imunológico ataca os tecidos do próprio corpo,

principalmente as articulações) e a osteoartrite (degeneração das cartilagens das articulações acompanhada de extremas alterações das estruturas ósseas subjacentes) (MURI et al., 2009).

Por ser muito usual devido suas propriedades, as pessoas idealizam que os AINEs são isentos de reações adversas, porém, como relatado, o mecanismo de ação destes podem prejudicar sistemas fisiológicos do organismo humano (SILVA et al., 2014). Portanto, os mesmos necessitam de cautela e acompanhamento por profissionais habilitados afim de promover uma terapia eficaz e segura, principalmente para uso pediátrico, uma vez que essa faixa etária é excluída dos testes clínicos (BRICKS; SILVA, 2005).

5 UTILIZAÇÃO DOS AINEs NA PEDIATRIA

O uso dos AINEs na pediatria, muitas vezes não tem aprovação das agências reguladoras, nem respaldo das evidências científicas, e prescrições pediátricas podem ser influenciadas por fatores que não favorecem o uso racional desta classe medicamentosa (FERREIRA et al., 2013). Com frequência, a prescrição é baseada em extrapolações de doses e/ou modificações de formulações para adultos que ignoram completamente as diferenças entre estes e crianças, submetendo-as aos riscos de eficácia não comprovada (MEINERS; BERGSTEN, 2001).

De acordo com alguns estudos, o ASS e ibuprofeno são fármacos desta classe com maior índice de prescrição na pediatria, e conseqüentemente a nimesulida e o diclofenaco aparecem com menor relevância, uma vez que os primeiros citados apresentam menos relatos de malefícios nessa faixa etária (CASTEL-BRANCO et al., 2010; FEGADOLLI et al., 2002).

O uso do ibuprofeno na pediatria tem demonstrado uma alta margem de segurança e um tempo maior de ação, quando comparado ao paracetamol no tratamento de dor e febre, este que por sua vez, é um dos antitérmicos e analgésicos mais prescritos em todo o Brasil tanto para crianças quanto para uso adulto (BRICKS; SILVA, 2005; BRICKS, 2003).

Estima-se que em território nacional, a maioria das famílias com crianças em idade escolar preferem utilizar o AAS para tratar febre e dores abdominais recorrentes (CICACCIA; BALDACCI, 2014). No entanto, nos EUA o seu uso foi

proibido devido às associações com a síndrome de Reye, doença crônica caracterizada como um quadro viral, considerada grave, de rápida progressão, acomete fígado e cérebro (PESARO et al., 2007).

Segundo profissionais da saúde, o diclofenaco não é indicado para uso infantil, pois seu uso tem sido associado com a inibição da agregação plaquetária, sangramento prolongado e hematomas. Sobre os processos inflamatórios, o diclofenaco não apresenta maiores benefícios que o ibuprofeno, nem sequer maior eficácia e segurança (GELLER et al., 2010).

A nimesulida, dentre os citados, é o mais eficaz no tratamento do processo inflamatório, seu uso é permitido para pacientes acima de 12 anos, porém o uso irracional para menores é relevante dos profissionais envolvidos, médicos e farmacêuticos, e dos pais e responsáveis (FERREIRA et al., 2013).

Vale ressaltar que essa classe é a principal escolha para o tratamento de artrite reumatoide, que por sua vez é uma patologia crônica e também acomete crianças. Portanto, a utilização dos AINEs em alguns casos é considerada imprescindível (MURI et al., 2009). Os medicamentos mais usados para tal é o ibuprofeno e o naproxeno (BRICKS; SILVA, 2005).

Um dos fatores que tem como função influenciar a utilização irracional dos AINEs na faixa etária pediátrica é a distribuição errônea dos medicamentos pelos profissionais farmacêuticos (FERREIRA et al., 2013). Outro dado importante a salientar é que diferente dos países desenvolvidos, medicamentos recentemente licenciados nos países subdesenvolvidos são rapidamente incorporados as práticas de prescrição médica para a faixa etária pediátrica, o que pode contribuir ainda mais para a exposição dos eventos adversos (SILVA e GIUGILANI, 2004).

6 PRINCIPAIS REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS AO USO DOS AINEs NA PEDIATRIA

Assim como para uso adulto, os AINEs têm a tendência de causar nas crianças reações adversas gastrointestinais, renais e até mesmo disfunção plaquetária devido ao seu mecanismo de ação não atuar seletivamente na ciclooxigenase-2, ou seja, no local inflamado (MONTEIRO et al., 2010).

Os problemas gastrointestinais podem variar de sangramento de estômago e duodeno até a formação de úlceras, uma vez que os AINEs inibem a produção de

prostaglandinas gástricas que servem como citoprotetores da mucosa gástrica que por sua vez reduzem a secreção de ácido, aumentam a secreção de bicarbonato e melhoram o fluxo sanguíneo na microcirculação da mucosa (BRENOL et al., 2000).

Insuficiência renal aguda é a principal consequência do declínio do fluxo renal causada pela inibição da COX-1. Tal fato é de suma importância e extremamente relevante, visto que os rins são os órgãos responsáveis pela filtração de sangue no organismo e o principal sistema excretor de substâncias xenobióticas presentes no corpo (MONTEIRO et al., 2010; CHAHADE et al., 2008).

Ao inibir a cicloxigenase, os AINEs automaticamente prejudicam o sistema vascular por inibir a isoforma das prostaglandinas responsável pela formação da agregação plaquetária, os tromboxanos, ou seja, aumenta os riscos de ter sangramento prolongado e hematomas (BRENOL et al., 2000).

Além dessas três principais, é relatado na literatura que esta classe pode prejudicar o sistema nervoso central, com leves alterações do humor e até mesmo da função cognitiva, ou seja, a memória, atenção, linguagem e percepção do paciente, seja criança ou adulto (CHAHADE et al., 2008).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os dados encontrados na literatura, conclui-se que os AINEs é uma classe medicamentosa totalmente eficaz no combate a inflamação, visto que inibe as enzimas capazes de metabolizar o ácido araquidônico em mediadores químicos responsáveis por tal. No entanto, seu mecanismo de ação pode prejudicar sistemas fisiológicos do organismo humano, como a mucosa gástrica, os rins e até mesmo a homeostase vascular ao proporcionar agregação plaquetária.

De modo geral, encontram-se entre os medicamentos mais prescritos em todo o mundo. Porém, seu uso na pediatria há restrições, uma vez que essa faixa etária é excluída dos testes clínicos.

Quanto aos antiinflamatórios mais empregados em uma terapia medicamentosa, há estudos científicos que apontam um bom perfil de segurança do ibuprofeno para uso pediátrico, porém sabe-se que a nimesulida e o diclofenaco são muito utilizados sem orientação por profissionais da saúde, o que favorece para riscos potenciais ao tratamento. O primeiro medicamento acima citado é o mais indicado para o tratamento de patologias crônicas, como a artrite reumatoide, que

acomete crianças comumente. Portanto, os cuidados ao prescrever e administrar medicamentos em crianças devem ser redobrados, e o uso racional, de modo eficaz e consideravelmente seguro, a maior arma contra problemas futuros que possa gerar desconforto tanto ao paciente quanto para a família.

REFERÊNCIAS

BATLOUNI, M. Anti-inflamatórios não esteroides: efeitos cardiovasculares, cerebrovasculares e renais. *Arq Bras Cardiol*, v. 94, n. 4, p. 556-63, abr., 2010.

BRENOL, J. C. T.; XAVIER, R. M.; MARASCA, J. Anti-inflamatórios não hormonais convencionais. *Rev Bras Med*, v. 57, p. 33-40, mar., 2000.

BRICKS, L. F. Uso judicioso de medicamentos em crianças. *J pediatr*, v. 79, n. 1, p. 107-14, jan., 2003.

BRICKS, L. F; SILVA, C. A. A. Recomendações para o uso de anti-inflamatórios não hormonais em pediatria. *Pediatria. São Paulo*, v. 27, n. 2, p. 114-25, ago., 2005.

CASTEL-BRANCO, M. M. et al. As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, v. 2, n. 2, p. 19-27, set., 2013.

CHAHADE, W. H. et al. Anti-inflamatórios não hormonais. São Paulo: Einstein, v. 6, jun., 2008.

CICACCIA, M. C; BALDACCI, E. R. Consumo de medicamentos por crianças e adolescentes de Santos. Dissertação de Mestrado. São Paulo: Faculdade Medicina da Universidade de São Paulo; out., 2014.

CONSOLARO, A. Inflamação e reparo. 2º ed., São Paulo: Dental Press, nov., 2014.

FEGADOLLI, C; MENDES, IRANILDE, J. M; SIMÕES, M. J. S. Avaliação da prescrição médica em pediatria, baseada nos indicadores do uso de medicamentos selecionados pela OMS em município do interior do Estado de São Paulo. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, p. 239-254, jan., 2002.

FERREIRA, T. R. et al. Analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios não esteroides em prescrições pediátricas. *Revista Ciência Saude Colet (Rio J)*, v. 18, p. 3695-704, dez., 2013.

GELLER, M. et al. A comparison of the NSAIDs Diclofenac sodium and Nimesulide in clinical practice: therapeutic efficacy, pharmacology, and safety. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 67, n. 6, p. 189-94, set., 2010.

GUYTON, A. C.; HALL, J. Tratado de fisiologia médica, 12° ed., São Paulo: Elsevier Brasil, jun., 2011.

MEINERS, M. M. M. A.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade. Revista Assoc Med Bras, v. 47, n. 4, p. 332-7, out., 2001.

MONTEIRO, E. C. A. et al. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Temas de reumatologia clínica, v. 9, n. 2, p. 53-63, ago., 2008.

MURI, E. M. F. et al. Anti-inflamatórios não esteroidais e sua farmacologia local. Acta fisiátrica, v. 16, n. 4, p. 186-190, set., 2016.

PESARO, A. E; et al. Dengue: manifestações cardíacas e implicações na terapêutica antitrombótica. Revista Bras Cardiol, v. 89, n. 2, p. e12-5, ago., 2007.

SILVA, C. H, GIUGILANI, E. R. Consumo de medicamentos entre estudantes adolescentes: motivo de preocupação. Jornal Pediatr Rio de Janeiro, set., 2004.

SILVA, J.M. Anti-inflamatórios não esteroides e suas propriedades gerais. Revista Científica do ITPAC, Araguaína, v.7, n.4, Pub.5, abr., 2014.