

Expertos Invitados

COXIBS - ASPECTOS FARMACOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS



Autor
Dra. Carmen Luize Kummer
Columnista Experta de SIIC

Institucion:
Instituto Materno Infantil de Pernambuco (IMIP), Recife, Pernambuco, Brasil

Introdução

Conhecidos pela humanidade há cerca de 100 anos, os compostos antiinflamatórios não esteróides (AINES) estão entre os agentes farmacológicos mais utilizados na prática médica.

Apresentam um amplo espectro de indicações terapêuticas, como: analgesia, antiinflamação, antipirese, profilaxia contra doenças cardiovasculares.¹ O processo inflamatório consiste na resposta orgânica inicial diante de injúria tissular ou infecção, envolvendo ação coordenada entre o sistema imunológico e o tecido no qual ocorreu a lesão.² Diante de um trauma tissular, o acúmulo local de prostaglandinas, tromboxanos e outros mediadores químicos (substância P, serotonina, etc) ocasionam a "sensibilização periférica" da dor, que caracteriza-se por uma alteração no limiar de nociceptores, com conseqüentes hiperalgia (sensibilidade exacerbada ao estímulo nódico) e/ou alodinia (sensações não dolorosas sendo experimentadas como dor). Estes nociceptores sensibilizados enviam sinais, via fibras nervosas aferentes A delta e C, para o corno posterior da medula, onde fazem sinapses principalmente com neurônios das lâminas I, II e V e, como conseqüência, geram a "sensibilização central" da dor. A partir da medula, o estímulo doloroso ainda prossegue via trato espinotalâmico para estruturas como tálamo e córtex cerebral, onde existe muito mais a se esclarecer sobre a sensibilização dolorosa nessas áreas (Figura 1).

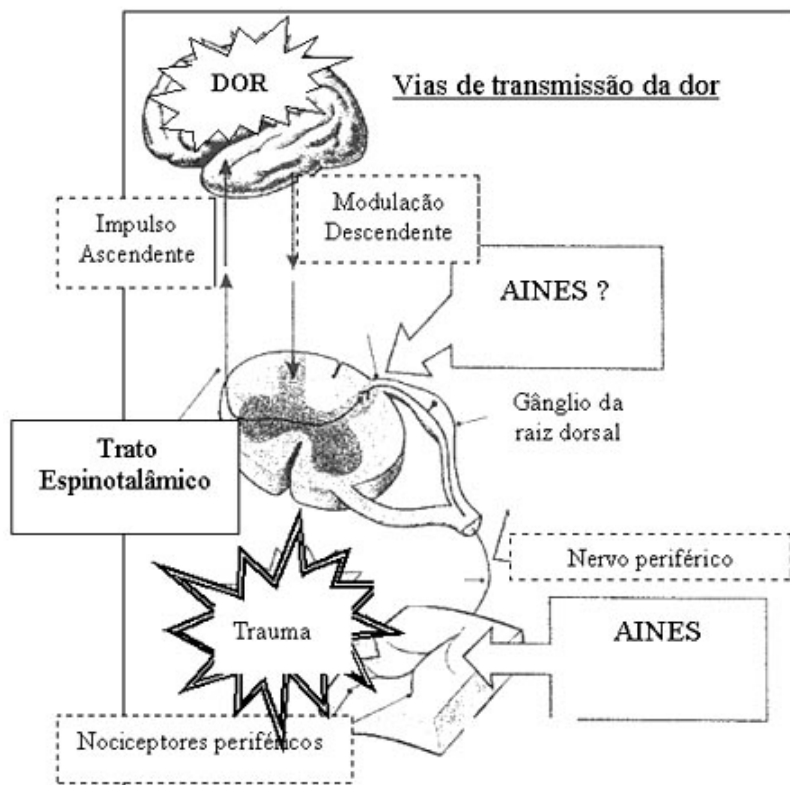


Figura 1. Vias de transmissão da dor e locais de intervenção dos AINES. Adaptado de Gottschalk et al.³

Vane⁴ foi o primeiro a propor que os efeitos terapêuticos e colaterais dos antiinflamatórios não esteroidais resultavam da inibição da enzima ciclooxigenase. Assim, tais agentes reduzem a síntese de prostaglandinas, diminuindo a intensidade do processo inflamatório e conseqüentemente a nocicepção periférica.^{5,6} Também tem sido atribuído a tais agentes um possível efeito antinociceptivo central.⁷ A enzima ciclooxigenase apresenta 2 isoformas intituladas COX-1 e COX-2. A partir de descobertas que rotulavam a COX-1 como fisiologicamente constitutiva, agindo como citoprotetora gástrica e mantenedora da homeostase renal e plaquetária, e COX-2 ou indutiva, a qual surgia apenas em situação de trauma tissular, inflamação, etc,^{6,8} surgiu a idéia de que inibidores específicos da COX-2 impediriam o processo inflamatório sem os efeitos colaterais advindos do bloqueio inespecífico da COX.

No entanto, há evidências recentes da presença de COX-2 em determinados tecidos humanos e de animais, pondo em discussão se o uso de agentes antiinflamatórios com inibição específica desta isoforma teriam realmente vantagens sobre os AINES convencionais.

O objetivo da presente revisão é descrever recentes evidências de funções da COX-2 e o possível impacto clínico do uso de AINES inibidores específicos desta enzima.

Ácido aracdônico e prostaglandinas

O ácido aracdônico (AA) consiste em um ácido graxo de 20 carbonos, liberado a partir de fosfolipídios de membrana através da enzima fosfolipase A2, a qual pode ser ativada por diversos estímulos (químico, inflamatório, traumático, mitogênico). É convertido pela prostaglandina (PG) G/H sintase citosólica, também denominada ciclooxigenase (COX), nos compostos intermediários PGG₂ e PGH₂ (Figura 2).

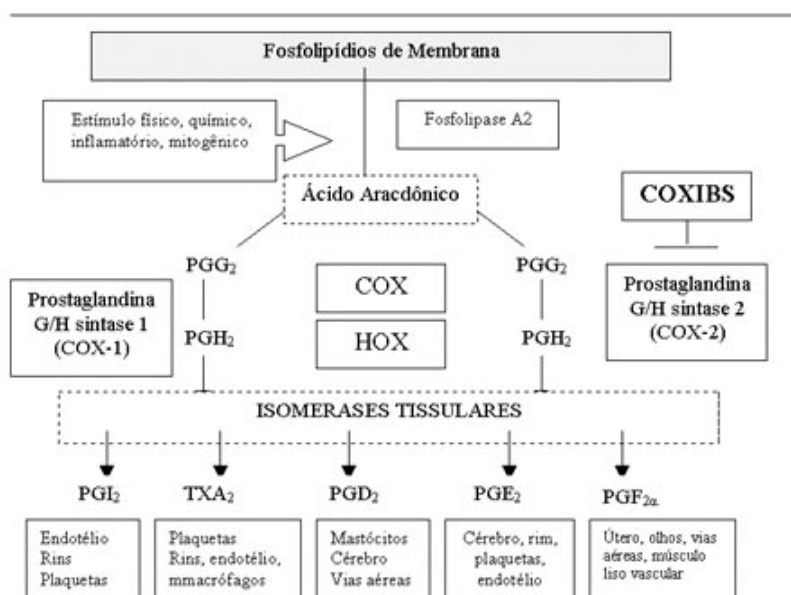


Figura 2. Produção de prostanóides (tromboxanos e prostaglandinas) a partir do metabolismo do ácido aracdônico. Adaptada de Fitzgerald et al.¹² COX, ciclooxigenase; HOX, hidroperoxidase; PG, prostaglandina; TX, tromboxano.

A enzima prostaglandina G/H sintase, apresenta dois sítios catalíticos: o sítio ciclooxigenase e o sítio peroxidase. O sítio ciclooxigenase converte o AA a PGG₂, que por sua vez é reduzida ao intermediário instável, PGH₂ pelo sítio peroxidase, o qual não é inibido pelos AINES⁹. A PGH₂ é convertida pelas isomerases tissulares específicas a múltiplos prostanóides (prostaglandinas e tromboxanos).

Pela diversidade de receptores específicos e vários mecanismos reguladores, explica-se a variedade clínica de atuação das PGs, como: papel central na inflamação, coagulação sanguínea, ovulação, parturição, metabolismo ósseo, crescimento e desenvolvimento neuronal, cicatização de feridas, função renal, tônus vascular e respostas imunes. Deste modo, não é surpreendente a possibilidade de vários efeitos colaterais mediante o uso de AINES.

Ciclooxigenase (COX)

O termo COX deve-se ao seu proposto mecanismo de ação consistir na formação de peróxidos bicíclicos (endoperóxidos) a partir da oxigenação de ácidos graxos polinsaturados.¹⁰ Nos últimos anos, tem se tornado claro a existência de duas isoformas homólogas da COX, referidas como COX-1 e COX-2.¹¹ Em quase todos os tecidos normais foi detectada a presença da COX-1,¹ e baixos a indetectáveis níveis da COX-2, a qual pode ser expressa em maior quantidade mediante presença de citocinas, fatores de crescimento e estimulantes tumorais,^{12,13} sugerindo sua relevância no câncer e em processos inflamatórios. Expressão

aumentada de COX-2 também tem sido implicada na Doença de Alzheimer. Desta forma, à COX-1 foi dado o nome de constitutiva; à COX-2, indutiva.

Embora aproximadamente 60% homólogas, com peso molecular cerca de 70kD e similares mecanismos de metabolização do AA,¹⁴ as isoformas COX-1 e 2 apresentam algumas diferenças como:

- Diferente seqüência genética. Os genes são regulados por dois sistemas independentes, apesar da reação enzimática por eles catalisada ser idêntica.^{1,15}
- O sítio de ligação do agente inibidor na isoforma COX-2 é estruturalmente maior (cerca de 25%) que o da COX-1,⁹ apresentando também, além do sítio catalítico, um local de ligação secundário. Isto tem permitido o desenvolvimento de agentes que bloqueiem a atividade COX-2, especificamente em concentrações que apresentam mínimos efeitos COX-1. O mesmo composto pode funcionar como um inibidor COX-2 em baixas concentrações e inibidor competitivo da COX-1 quando em altas dosagens.¹⁶ As bases moleculares para tais diferenças ainda não são completamente entendidas.¹⁰
- A COX-1 é uma enzima presente na maioria dos tecidos. Diante de quadros inflamatórios, a atividade desta isoforma não parece ser alterada ou apresenta um aumento discreto de 2 a 4 vezes na sua expressão.^{1,12} Em menores quantidades, a COX-2 encontra-se em determinados tecidos como cérebro, intestinos, rins, testículos, glândula tireóide, pâncreas;¹⁷ diante de quadro inflamatório, sua expressão é aumentada em torno de 20 vezes ou mais.
- Além do ácido aracdônico, a COX-2 também é capaz de agir no metabolismo de substâncias como: ácido linolênico e ácido linolêico.¹⁴

Foi proposta recentemente a existência de uma terceira isoforma desta família enzimática, denominada COX-3, a qual, ao contrário da COX-1 e COX-2, não produziria prostanóides pró-inflamatórios, mas sim substâncias anti-inflamatórias.¹⁸ Tal evidência poderia explicar os períodos de remissão visto em muitos casos clínicos de doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatóide.

Os AINES passaram a ser caracterizados de acordo com sua capacidade de inibição COX-1 e 2. Tal característica é expressa em termos de IC50 (a concentração necessária para inibir 50% da atividade COX) usando sistemas de testes in vitro. Razões de IC50 para COX-1 e 2 têm sido calculadas para avaliar a capacidade de inibição de cada isoforma; uma baixa relação COX-2/COX-1 implica em ser o agente relativamente seletivo para COX-2. A Tabela I mostra as relações trazidas na literatura para alguns compostos. Tais relações podem ser usadas como guia para a possível seletividade in vivo de um determinado composto, porém como são testes realizados in vitro, sofrem influência da técnica utilizada, das variedades de espécies usadas para as mensurações (humano, suíno, bovino, etc), dentre outros fatores.^{9,19} (Tabela I.)

Tabela I. Relação COX-2/COX-1 para alguns dos AINES convencionais mais prescritos.

AINES	COX-2/COX-1	AINES	COX-2/COX-1
Meloxicam	0,8	Naproxen	0,6
Piroxicam	250	Ibuprofen	15
Diclofenaco	0,7	Paracetamol	7,4
Indometacina	60	Aspirina	166

Se em sua dosagem terapêutica um determinado antiinflamatório inibe apenas a isoforma COX-2, sem interferência na atividade COX-1, denomina-se agente inibidor específico COX-2. Tais compostos foram intitulados coxibs. O primeiro composto a ser aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso nos Estados Unidos foi o celecoxib,²⁰ em dezembro de 1998. Meses após, em maio de 1999, foi introduzido outro inibidor específico COX-2, chamado rofecoxib.²¹ Por pouparem a COX-1, os coxibs foram introduzidos como uma nova classe de antiinflamatórios não esteroidais de eficácia equivalente²² e provável menor índice de complicações que os tradicionais AINES²³ Recentemente foi introduzido no mercado o parecoxib, o primeiro inibidor específico da COX-2 para uso parenteral e com propriedades farmacológicas semelhantes aos demais coxibs.^{24,25} Atualmente outros compostos têm sido liberados para uso clínico como o valdecoxib, etoricoxib, entre outros.

Inibidores da COX-2 e efeitos teciduais

Função renal

Prostaglandinas são importantes moduladores fisiológicos do tônus vascular e equilíbrio hídrico em rins de mamíferos, incluindo modulação da hemodinâmica glomerular, reabsorção tubular de sódio e água e regulação da secreção de renina¹ Diante de hipovolemia, o sistema renina-angiotensina-aldosterona renal é ativado, o que contribui para vasoconstricção sistêmica e maior reabsorção de sódio e água, na tentativa de manter níveis tensionais adequados. Ao mesmo tempo, a angiotensina provoca síntese de prostaglandinas renais vasodilatadoras, as quais são sintetizadas às custas da COX-1,¹⁶ e esta, por sua vez, está presente no endotélio, glomérulo e ductos coletores renais. Assim o rim consegue manter adequados ritmo de filtração glomerular e fluxo sanguíneo durante condições iniciais de vasoconstricção sistêmica. Na presença de AINES, e conseqüente inibição de prostaglandinas, este mecanismo protetor falha podendo ocasionar isquemia e dano renal irreversível.

Determinados pacientes encontram-se em maior dependência das prostaglandinas renais vasodilatadoras para o adequado funcionamento deste órgão, por exemplo: idosos, indivíduos com insuficiência cardíaca, doenças renais prévias, diabéticos, cirróticos, hipovolêmicos. São pacientes nos quais o uso de AINES implica em maior incidência e gravidade dos efeitos colaterais renais.

O fato do avançar da idade ser associado com declínio progressivo da função renal gera sérias implicações

para a segurança do uso de anti-inflamatórios em pacientes idosos.²⁰ Já em adultos jovens, sem história prévia de alterações renais, os AINES não parecem interferir na função deste órgão podendo ser indicados sempre que necessários.²⁶ A síntese de prostaglandinas em túbulos renais distais interfere com o metabolismo de sódio e água, sendo produzidas principalmente por intermédio da COX-1. AINES convencionais, conseqüentemente, podem ocasionar edema e retenção de sal, os quais estão entre os mais comuns efeitos adversos AINES-associados envolvendo o rim.²⁰ Entre outras complicações, existem: hipercalemia, hiponatremia, ou mesmo o desenvolvimento de falência renal aguda, síndrome nefrótica, necrose papilar aguda.²⁰ Quase todas as classes de agentes anti-hipertensivos, com exceção dos bloqueadores de canais de cálcio e antagonistas da angiotensina II, necessitam de síntese normal de PGs vasodilatadoras para completa atividade anti-hipertensiva. Assim, AINES impedem a completa efetividade terapêutica de muitos compostos anti-hipertensivos e inclusive, de drogas diuréticas.²⁰ Pelos conseqüentes efeitos antinatriuréticos e vasoconstritores dos AINES convencionais, oriundos principalmente da inibição da COX-1, o advento dos inibidores específicos da COX-2 trouxe a possibilidade de menor índice destes efeitos colaterais.

No entanto, estudos recentes têm mostrado a presença da COX-2 constitutivamente na mácula densa e em células intersticiais da medula renal de animais.¹ Em situações experimentais como: deprivação de sódio, estados de hiperfiltração, inibição de enzima de conversão da angiotensina, administração de diuréticos ou ainda hipertensão renovascular, foi detectado maior expressão da COX-2 na região da mácula densa renal, o que aumenta a probabilidade de prostanóides gerados por esta isoforma serem importantes mediadores da produção de renina e do feed-back tubuloglomerular.^{16,26-28} A medula renal é o local da maior síntese de prostaglandinas e apresenta importante expressão de COX-1 e também, COX-2. A COX-1 predomina nos ductos coletores medulares; e a COX-2, em células medulares intersticiais.¹³ Desidratação e conseqüente hipertonicidade medular em coelhos resultaram em maior indução de COX-2 nesta região.^{13,29} Esta isoforma parece manter a viabilidade das células intersticiais medulares, pois em situações experimentais de desidratação e posterior tratamento com inibidores da COX-2, houve redução da apoptose (morte celular programada). Todavia, a simples deprivação de água não interferiu na sua sobrevivência.³⁰ Estes dados podem ter importantes implicações no entendimento da patogênese da lesão medular renal associada com AINES, além de propor o possível papel da COX-2 como coadjuvante na preservação da função renal. Prostaglandinas derivadas da COX-2 também podem ter papel crítico na manutenção do fluxo sanguíneo medular renal e excreção de sódio.³¹ PGs medulares intersticiais podem modular reabsorção de soluto e água através de efeitos diretos na absorção de sódio pelo ramo ascendente da alça de Henle e ducto coletor. A perda do efeito inibitório tônico da PGE₂ (derivada da COX-2) na reabsorção de sódio em tais segmentos, pode contribuir para a retenção deste íon e conseqüente resistência a terapêuticas anti-hipertensivas vistos com o uso de AINES.³² Juntas, estas observações sugerem que a inibição da COX-2 na medula renal deve aumentar a retenção de sódio, comprometer o fluxo sanguíneo medular, piorando a lesão hipóxica e prejudicando a viabilidade da célula intersticial medular.

Ao avaliar a influência da COX-2 no desenvolvimento renal, ratos com ausência completa do gene para esta isoforma, demonstraram graves interrupções na gênese deste órgão e progressiva deterioração funcional com o avançar da idade.^{1,16} Relatos de casos mostrando disgenesia renal em recém-nascidos de mulheres usuárias de AINES convencionais durante a gestação, sugerem papel das PGs no desenvolvimento renal e, conseqüentemente, da enzima COX. Na tentativa de analisar o papel da COX-2, inibidores específicos desta isoforma administrados a ratos previamente ao nascimento limitaram a nefrogênese e o desenvolvimento glomerular.³³ Tais fatos levantam a hipótese da participação da COX-2 no desenvolvimento renal normal. Recentes trabalhos sugerem que a COX-2 é também expressa em podócitos glomerulares e células endoteliais de artérias e veias no rim humano.¹⁶ Em indivíduos com mais de 60 anos foi detectada expressão renal da COX-2 tanto na mácula densa quanto em células intersticiais medulares, o que pode ser secundário à diminuição basal da produção de renina associada à idade.³⁴ Tais fatos aumentam a probabilidade do envolvimento da COX-2 no sistema renina-angiotensina e conseqüentemente no equilíbrio hidroeletrólítico. Em pacientes hígidos, inibidores da COX-2 induziram marcada redução na excreção da 6- ceto-PGF_{1α}, metabólito da prostaciclina renal, no entanto não houve alteração na taxa de filtração glomerular.¹⁶ Tais resultados relacionam-se com o fato da produção de prostaciclina renal poder ser dependente da atividade da COX-2, possivelmente na vasculatura renal, contribuindo para o balanço de sódio. Novas evidências também apontam para possível ação da COX-2 na filtração glomerular.²⁶ Há relatos recentes de casos associando o uso de coxibs com lesão renal diagnosticada clínica e laboratorialmente.^{8,35} Em tais casos, os pacientes apresentavam fatores de risco para nefrotoxicidade induzida por drogas, tais como: doença cardiovascular, nefropatia preexistente e já estavam em uso corrente de várias medicações diferentes. Os quadros clínicos e laboratoriais consistiram em falência renal aguda, distúrbios hidroeletrólíticos (hipercalcemia, hiponatremia, edema, insuficiência cardíaca). Interrupção da droga e tratamento clínico de suporte em torno de 3 a 4 semanas resultaram na normalização da função renal em todos os doentes. Alguns pacientes ainda precisaram de hemodiálise por grave acidose metabólica e hipercalemia. Apesar do risco de toxicidade renal associada com o uso de AINES convencionais ser relativamente baixa, cerca de 5% dos indivíduos em uso de tais agentes podem desenvolver uma ou mais das complicações renais descritas previamente.²⁰ Tal estimativa pode aumentar principalmente diante de fatores de risco como idade avançada, insuficiência cardíaca, cirrose hepática, doença renal prévia, uso concomitante de outros medicamentos e hipovolemia, dentre outros.

Portanto, a isoforma COX-2 também se encontra constitutivamente no rim e parece contribuir para o adequado funcionamento deste órgão. Deste modo, inibidores específicos desta isoforma são capazes de desenvolver efeitos colaterais no sistema renal semelhantes aos ocasionados pelos AINES convencionais.

Função gastrointestinal

Lesões agudas gastrointestinais estão entre os efeitos colaterais mais freqüentes e graves associados com AINES convencionais. O risco de perfuração e ulceração gástrica apresenta incidência 3 a 4 vezes maior em

usuários destes compostos.³⁶ A COX-1 parece ter fundamental papel em manter a arquitetura glandular do estômago.

Constitui-se na única isoforma identificada na mucosa gástrica de animais normais, incluindo humanos, estando intimamente envolvida na prevenção de erosões e ulcerações.¹⁶ Entretanto, diante de infecções ou úlceras gástricas já formadas, assim como infecção pelo *Helicobacter pylori*,¹² detecta-se maior expressão de COX-2 nas células epiteliais do estômago, induzindo a formação de prostaglandinas que contribuem para a cicatrização destas lesões.^{1,37} Tais prostaglandinas, dentre elas a PGE₂ com atividade predominante, agem estimulando a secreção de fluidos e cloretos pela mucosa, o que impede a invasão de bactérias na circulação sistêmica³⁸. Logo, tratamento com inibidores específicos da COX-2 pode retardar a cicatrização de úlceras já formadas ou ainda, reduzir a capacidade de defesa diante da presença de microorganismos invasores, apesar de provavelmente estes agentes não iniciarem o dano gástrico como observado com AINES convencionais.³⁹ O uso de AINES convencionais está relacionado a alto risco de dano na mucosa gastrointestinal, incluindo úlceras, erosões, e ainda complicações como sangramento gastrointestinal, perfuração e obstrução.¹⁶ O provável mecanismo para tal toxicidade é a inibição da atividade da isoforma COX-1, produtora das prostaglandinas citoprotetoras PGE₂ e PGI₂ as quais mantêm a integridade da mucosa gástrica, reduzem a secreção de ácido, aumentam a secreção de bicarbonato e melhoram o fluxo sanguíneo na microcirculação da mucosa.^{36,38} O sangramento GI relaciona-se também, à inibição da atividade da COX-1 plaquetária.⁴⁰ Dentre os AINES, usuários de piroxicam e azapropazona apresentaram os maiores riscos de desenvolvimento de lesão gástrica. Todos os outros AINES convencionais apresentam risco semelhante.³⁶ Inibidores seletivos da COX-2 são associados com menos dano gastrointestinal que AINES convencionais. No entanto, ainda apresentam moderados efeitos adversos, como dispepsia e náusea.¹ Mecanismos que tentam explicar a persistência destes sintomas, ainda não são claros. Hipóteses têm sido levantadas como a possível ação de AINES convencionais ou não, em células neuronais (centrais ou periféricas), evocando tais sintomas.^{36,37} Dois grandes ensaios clínicos, envolvendo cerca de 8000 pacientes, avaliaram a eficácia dos coxibs e o risco associado de complicações gastrointestinais: o Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research (VIGOR), e o Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study (CLASS). A conclusão em ambos foi que os coxibs são realmente mais seguros que os AINES não seletivos, apresentando cerca de 40 a 60% de redução nas complicações gastrointestinais. Os inibidores específicos da COX-2 (coxibs) não inibem a COX-1 em doses terapêuticas, mas o efeito poupador da COX-1 nunca é completo, principalmente em altas dosagens.¹² No entanto, ainda existem pontos a serem esclarecidos, pois a probabilidade de desenvolvimento de lesões gástricas em um paciente em uso de AINES depende de fatores de risco preexistentes (ex: fumantes, indivíduos em uso de anticoagulante, corticosteróides, pacientes que necessitam de altas doses de AINES, em uso de aspirina, alcoólatras, idosos, história de úlcera péptica e/ou dispepsia prévia).⁴¹ Estudos mostram que, indivíduos com história de úlcera péptica com ou sem sangramento apresentam risco de complicações gastrointestinais em torno de 5% ao ano quando em uso de AINES, em contraste com uma incidência de 0,4% de chance em pacientes sem história prévia e que estejam em tratamento com anti-inflamatórios.¹² Pacientes com úlcera gástrica diagnosticada devem preferentemente ter outra forma de analgesia que não seja AINES enquanto se submetem ao tratamento da lesão. Caso não seja possível a suspensão do anti-inflamatório, deve ser prescrito um protetor gástrico potente, como por exemplo, um inibidor da bomba de prótons e manter vigilância para as possíveis complicações gastrointestinais.⁴²

Funções hepática e pancreática

Anti-inflamatórios não-esteroidais, particularmente diclofenaco de sódio, têm sido associados graves quadros de hepatotoxicidade.⁴³ Em uma revisão de casos clínicos envolvendo 7400 pacientes, ocorreu disfunção hepática em 0,8% daqueles tratados com celecoxib comparados com 0,9% dos tratados com placebo e 3,7% dos que usaram diclofenaco de sódio.⁴⁴ Recentes relatos de casos mostraram que o celecoxib foi associado ao desenvolvimento de hepatite e pancreatite.^{43,45} Uma explicação possível para tal associação, é a presença de sulfonamida na estrutura química do celecoxib, o que desencadearia reação de natureza alérgica, devendo ser evitado em indivíduos intolerantes à sulfa.⁴³ No entanto, ainda persistem dúvidas sobre a possibilidade de reação cruzada entre celecoxib e outras medicações sulfonamidas (ex: antibióticos), já que o radical sulfa deste inibidor COX-2 não possui estrutura amina aromática, a principal envolvida com reações alérgicas adversas.⁴⁶ A patogênese da pancreatite associada a AINES pode ser explicada também com base em experimentos animais, os quais sugerem um papel protetor das prostaglandinas nas células pancreáticas.⁴⁵

Sistema cardiovascular e função plaquetária

A manutenção do fluxo sanguíneo normal e a apropriada resposta trombogênica à lesão vascular necessitam de um adequado equilíbrio entre a atividade do tromboxano A₂ (TXA₂) plaquetário, e a ação da prostaciclina (PGI₂) derivada da célula endotelial.

As plaquetas, por serem anucleadas, apresentam apenas um suprimento da isoforma COX-1, não sendo capazes de produzir mais enzimas em situações de ativação^{1,40}. O TXA₂, com potencial agregador plaquetário e vasoconstrictor, é o principal eicosanóide originado pela COX-1 nestas células, sua biossíntese encontra-se aumentada em síndromes de ativação plaquetária, como angina instável e doença oclusiva arterial periférica.⁴⁷ Contrabalançando o TXA₂, a formação de eicosanóides em síndromes de ativação plaquetária também parece prover maior expressão de COX-2 pelas células endoteliais, resultando na produção de PGI₂, a qual possui ação vasodilatadora, antiagregante e inibidora da proliferação de músculo liso vascular.^{12,16,47} Maior expressão tanto da COX-1 quanto da COX-2 tem sido detectada em artérias ateroscleróticas.^{14,48} Há estudos experimentais mostrando que a inativação do receptor genético para PGI₂ resulta em maior susceptibilidade para trombose in vivo.⁴⁷ Na presença de aspirina, um inibidor irreversível da COX-1 plaquetária, não ocorre formação do TXA₂ e, ao mesmo tempo, não há interferência com a biossíntese basal de PGI₂, o que justifica a eficácia deste composto em reduzir significativamente a incidência

de infarto agudo do miocárdio, morte súbita e acidente vascular cerebral em pacientes com alto risco para tais complicações.⁴⁹ Recentemente foi descrito que o estresse de cisalhamento endotelial (shear stress), o qual se refere à força exercida pelo fluxo sanguíneo na parede do vaso, induz a expressão da COX-2 nas células endoteliais e também, que substanciais quantidades de prostaglandinas endoteliais resultam da ação da COX-2.^{12,16} AINES não seletivos geram um impacto equilibrado nestes fatores pró e antitrombóticos, e por conta de sua ação reversível na COX, não se constituem em agentes cardioprotetores ideais. Pacientes que necessitam de prevenção para tais eventos, devem ser tratados com aspirina em baixas doses^{39,47} Inibidores específicos COX-2 suprimem a produção de PGI₂ pelas células endoteliais, enquanto não apresentam efeito na produção de TXA₂ plaquetário.⁵⁰ O conseqüente desequilíbrio a favor de fatores pró-trombóticos pode levar à agregação plaquetária e vasoconstricção, com maior tendência para oclusão vascular e isquemia tissular.³⁷ Apesar de ser uma preocupação teórica, ainda não existem evidências clínicas que suportem tal risco.³⁹ Investigações têm sido realizadas a fim de determinar a combinação terapêutica ideal para pacientes que necessitem de profilaxia cardiovascular e ao mesmo tempo, terapêutica antiinflamatória. A combinação freqüentemente prescrita é aspirina em baixas doses associada a AINES convencionais e, pelo risco aditivo de complicações gastrointestinais, é também associado um protetor gástrico (inibidor da bomba de prótons). No entanto, AINES competem com a aspirina pelo mesmo local de ligação, o que pode levar ao antagonismo competitivo entre estes agentes e menor eficácia da profilaxia cardiovascular. Já os inibidores seletivos da COX-2, pela possível tendência trombótica, não parecem ser benéficos nestes pacientes, mas ao mesmo tempo, quando usados em conjunto a baixas doses de aspirina, não parecem apresentar interação competitiva.^{47,51}

Sistema nervoso

As prostaglandinas são conhecidas por mediar febre, reações inflamatórias no tecido neural e mais recentemente, por influenciarem na função cerebral.^{1,16} Também foi detectado o papel da COX-2 no desenvolvimento do sistema nervoso, e como importante modulador da resposta neural durante a vida adulta. Níveis desta isoforma aumentam dramaticamente após convulsões e atividade mediada pelo receptor NMDA.¹ O papel da COX-2 e de inibidores específicos desta isoforma na função cerebral humana, ainda é desconhecido. Estudos mostram que altas doses de AINES podem ser associadas a deficit cognitivo reversível em idosos. Por outro lado, o uso prolongado destes compostos em baixas doses pode prevenir o declínio da função cognitiva, mas ainda precisa ser determinado se tal proteção é oriunda de efeito anti-inflamatório (o qual modifica a evolução da Doença de Alzheimer), ou mediada por efeito plaquetário (reduzindo o risco de doença cerebrovascular).⁵² Apesar da observação epidemiológica de menor incidência da Doença de Alzheimer entre usuários de AINES, avaliações clínicas mais profundas são necessárias para tal indicação terapêutica destes agentes.⁴⁹ Estudos clínicos com inibidores seletivos COX-2 para possível prevenção e supressão desta condição patológica já foram iniciados.³⁷

Função uterina e ovariana

Além da clássica relação com o trabalho de parto, prostaglandinas e COX-2 têm sido implicadas como agentes mediadores de outros estágios da gestação, incluindo ovulação e implantação.^{sup>39,53} Inibição da COX-2 por AINES pode explicar a infertilidade secundária ao retardo ou bloqueio da ruptura folicular associados com seu uso.^{sup>1} O efeito tocolítico de AINES convencionais e inibidores COX-2, já tem sido descrito, assim como sua indicação no trabalho de parto prematuro.^{sup>53,54} Entretanto, pelo provável envolvimento da COX-2 na gênese renal e potencial dano dos inibidores desta isoforma no rim do feto,⁵⁵ é prudente pesar risco-benefício antes da indicação de AINES convencionais ou inibidores COX-2 específicos, a gestantes ou mulheres em planejamento gestacional.

Câncer e antiinflamatórios não esteróides

Tumores colo-retais, gástricos e esofágicos tanto em animais de experimentação como também em humanos, expressaram altos níveis de COX-2, ao contrário da mucosa intestinal normal, que apresenta baixos a indetectáveis níveis desta isoforma.¹ Tais achados levantam a hipótese sobre o envolvimento da COX-2 na progressão e disseminação do câncer nestes órgãos. Nestes tumores, a COX-2 é responsável pelos altos níveis de PGE₂, a qual parece promover o desenvolvimento tumoral inibindo a atividade supressora neoplásica e estimulando a proliferação de células epiteliais.⁵⁶ Estudos com células em meio de cultura têm mostrado que a expressão da COX-2 contribui para o potencial tumorigênico da célula epitelial por aumentar sua adesão à matriz extracelular, tornando-a resistente à apoptose, aumentando a viabilidade tumoral. Tais alterações foram reversíveis com a associação de inibidores COX-2.¹ Recentes evidências mostram relação da COX-2 com a regulação da angiogênese associada a células tumorais neoplásicas, tal fato consiste em uma das formas através da qual a superprodução de PGE₂ favorece a progressão do câncer de próstata.⁵⁷ Polipose adenomatosa familiar apresenta maior expressão da isoforma COX-2.⁵⁸ Celecoxib foi recentemente aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos como adjuvante no tratamento desta doença.⁵⁹ Corticosteróides parecem agir como reguladores fisiológicos da expressão do RNAm da COX-2, o que talvez explique em parte a característica imunossupressiva desta enzima.¹ Vários estudos têm mostrado que AINES podem atuar reduzindo a progressão de tumores, através de mecanismos dependentes ou não da habilidade em inibir a COX.⁵⁷ Entretanto, ainda existem dúvidas sobre o real mecanismo envolvido com a ação de AINES na progressão de tumores.

Considerações finais

Os coxibs representam grande avanço farmacológico pelos menores efeitos colaterais e conseqüente maior segurança para o sistema gastrointestinal. Além disso, possuem determinadas indicações terapêuticas como na Polipose Adenomatosa Familiar. Inibidores COX-2 têm demonstrado interferir com tumorigênese e apoptose, podendo ser opção terapêutica e quimiopreventiva para pacientes com outros tipos de neoplasias.

Maiores avaliações são necessárias para confirmação destas recentes indicações clínicas. No entanto, persistem os potenciais efeitos adversos na função renal, sintomas gastrointestinais moderados (dispepsia, náusea) e prováveis conseqüências cardiovasculares e na fertilidade. Tais efeitos colaterais são indistinguíveis dos ocasionados pelos AINES convencionais. Como toda nova medicação, a observação criteriosa e análises clínicas em larga escala, serão importantes para determinação do real benefício e segurança destes agentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Dubois R, Abramson S, Crofford L, et al - Cyclooxygenase in biology and disease. *Faseb J*. 1998; 12: 1063-1088,.
2. Tilley SI, Coffman, TM, Koller BH - Mixed messages modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest*, 2001; 108: 15- 23.
3. Gottschalk A, Smith DS - New concepts in acute pain therapy: Preemptive analgesia. *Am Fam Physician*, 2001; 63:1979-1984
4. Vane JR - Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, 1971;231: 232-235.
5. Dahl V, Aeder JC - Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesth Scand*, 2000; 44(10): 1191-203.
6. Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM et al - The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1, *Journal of Neuroscience*. 2001; 21: 5847-5853.
7. Souter AJ, Fredman B, White PF - Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg*, 1994; 79: 1178-1190.
8. Perazella MA, Tray K - Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 2001; 111: 64-67.
9. Brooks P, Emery E, Evans F et al - Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology*, 1999; 38: 779-788.
10. Marnett LJ, Rowlinson Ws, Goodwin DC, et al. Arachidonic acid oxygenation by COX- 1 and COX-2 - *J Biol Chem*, 1999; 274: 22903-22906.
11. Jones R - Nonsteroidal Anti-inflammatory drug prescribing: Past, present and future. *Am J Med*, 2001; 110:4s-7s.
12. Fitzgerald GA, Patrono C - The coxibs, selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *N Engl J Méd*, 200; 345: 433-442,
13. Harris RC, Breyer MD - Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001; 281: F1-F11.
14. Schonbeck U, Sukhova GK, Graber P, et al. - Augmented expression of COX-2 in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol*, 1999; 155: 1281-91.
15. Reddy ST, Herschman HR -Transcellular prostaglandin production following mast cell activation is mediated by proximal secretory phospholipase A2 and distal prostaglandin synthase-1. *J Biol Chem*, 1996; 271: 186-91,
16. Lipsky PE et al - Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 913-920.
17. Beejay V, Wolfe M M - Cyclooxygenase 2 selective inhibitors: Panacea or flash in the pan? *Gastroenterology*, 1999; 117: 1002-1005.
18. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR - COX-1, COX-2, and COX-3 and the future of chronic inflammatory disease. *Lancet*, 2000; 355: 646-648.
19. Pairet M, Van Ryn J - Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res*, 1998; 47:s93-s101.
20. Whelton A - Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *Am J Med*, 2001, 110: 33s-42s.
21. Chan CC, Boyce S, Brideau C et al - Rofecoxib [VIOXX, MK-0966,4- (4´ methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: a potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor-pharmacological and biochemical profiles. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999; 290: 551-560.
22. Cannon GW, Breedveld FC - Efficacy of cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *Am J Med*, 2001; 110: 6s-12s.
23. Jain KK - Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. *Expert Opin Investig Drugs*, 2000; 9 (11):2717-23
24. Cheer SM, Goa KL - Parecoxib (parecoxib sodium). *Drugs*, 2001; 61 (8): 1133-41
25. Lee A, Cooper MG, Craig JC, Knight JF, Keneally JP - Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative renal function in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000; (4): CD002765
26. Harris CJ, Brater DC - Renal effects of cyclooxygenase 2 selective inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001 Sep; 10(5): 603-610.
27. Wang JL, Cheng HF, Harris RC - Cyclooxygenase inhibition decreases rennin content and lowers blood pressure in a model of renovascular hypertension. *Hypertension*, 1999; 34: 96-101.
28. Wolf K, Castrop H, Hartner A et al - Inhibition of the rennin-angiotensin system upregulates cyclooxygenase-2 expression in the macula densa. *Hypertension*, 1999; 34: 503-507.
29. Yang T, Schnermann JB, Briggs JP - Regulation of cyclooxygenase-2 expression in renal medulla by tonicity in vivo and in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol*, 1999; 277: F1- F9.
30. Hao CM, Yull F, Blackwell T et al - Dehydration activates an NF-kB-driven, COX-2 dependent survival mechanism in renal medullary interstitial cells. *J Clin Invest*, 2000; 106: 973-982.
31. Cowley A, Mattson D, Lu S, Roman R -The renal medulla and hypertension. *Hypertension*, 1995; 25: 663-673.
32. Brater DC - Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2 inhibition. *Am J Med*, 1999; 107:65s-70s.
33. Komhoff M, Wang JL, Cheng HF et al - Cyclooxygenase-2 selective inhibitors impair glomerulogenesis and renal cortical development. *Kidney Int*, 2000; 57: 414-22.
34. Nantel F, Meadows E, Denis D et al - Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly. *FEBS letters*; 1999, 457:475-477.
35. Rocha JL, Fernández-Alonso J - Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX2 enzyme inhibitor, rofecoxib. *Lancet*, 2001; 357: 1946-1947.
36. Buttgerit F, Burmester GR, Simon LS - Gastrointestinal toxic side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *Am J Med*, 2001; 110: 13s-19s.
37. Emery P - Cyclooxygenase-2: A major therapeutic advance? *Am J Med*, 2001; 110: 42s-45s.

38. Eckmann L, Stenson C, Matsuda K et al - Induction of intestinal epithelial cells in the host secretory response to infection by invasive bacteria: bacterial entry induces epithelial prostaglandin H synthase-2 expression and prostaglandin E2 and F2 production. *J Clin Invest*, 1997; 100: 269-309.
39. Schnitzer Tj. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors - Are they safe? *Am J Med*, 2001; 110: 46s-49s.
40. Patrono C - Aspirin as an antiplatelet drug. *N Eng J Med*, 1994; 330: 1287-1294.
41. Rodriguez -Tellez M, Arguelles F, Herrerias Jm, Ledro JD - Antiinflammatory Agents Less Dangerous for Gastrointestinal Tract. *Current Pharm Des*, 2001; 7: 951-976.
42. Yeomans ND - New data on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated ulcers and erosion: Omeprazole NSAID steering committee. *Am J Med*, 1998; 104: 56s-61s.
43. O'Beirne JP, Cairns SR - Cholestatic hepatitis in association with celecoxib. *Br Med J*, 2001; 323:23. 44-
44. Maddrey WC, Maurath CJ, Verburg KM, Geis GS - The hepatic safety and tolerability of the novel cyclooxygenase inhibitor celecoxib. *Am J Ther*, 2000; 7: 153- 158.
45. Carillo-Jimenez R, Nurnberger M - Celecoxib-induced acute pancreatitis and hepatitis. *Arch Intern Med*, 2000; 170: 553-554
46. Knowles S, Shapiro L, Shear NH - Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of "sulfa" allergy. *Drug Saf*, 2001; 24: 239-247.
47. Catella-Lawson F, Crofford L J - Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med*, 2001; 110: 28s-32s.
48. Wijeyaratne SM, Abbott CR, Homer-Vanniasinkam S et al.- Differences in the detection of cyclo-oxygenase 1 and 2 proteins in symptomatic and asymptomatic carotid plaques. *Br J Surg*, 2001; 88: 951-957
49. Hawkey CJ, Lanas AI - Doubt and certainty about NSAID in the year 2000: A multidisciplinary expert statement. *Am J Med*, 2001; 110: 79s-100s.
50. Lipsky PE - Recommendations for the clinical use of cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med*, 2001; 110: 3s-5s.
51. Boers M - NSAIDS and COX-2 inhibitors: competition between gastroprotection and cardioprotection. *Lancet*, 2001; 357: 1222-1223.
52. Karplus TM, Saag KG - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cognitive function: have a beneficial or deleterious effect? *Drug Saf*, 1998; 19: 427-433
53. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR - The control of labor. *N Engl J Med*, 1999; 341: 660-6.
54. Sawdy R, Slater D, Fisk N, Edmonds DK et al. - Use of a cyclooxygenase type -2 selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. *Lancet*, 1997; 350: 265-266.
55. Peruzzi L, Glanoglo B, Porcellinni MG et al. - Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of COX-2 selective inhibitor nimesulide as tocolytic. *Lancet*, 1999; 354(9190): 1615.
56. Sjudahl R - Extent, mode and dose dependence of anticancer effects. *Am J Med*, 2001; 110: 66S-69S.
57. Myers C, Koki A, Pamukcu R et al - Proapoptotic anti-inflammatory drugs. *Urology*, 2001; 57: 73S-75S
58. Khan KN, Masferrer JI, Woerner BM et al - Enhanced cyclooxygenase-2 expression in sporadic and familial adenomatous polyposis of the human colon. *Scan J Gastroenterol*, 2001; 36: 865-869.
59. Steibach G, Lynch PM, Phillips R et al - Effect of celecoxib on colorectal polyposis (FAP). *Am J Gastroenterol*, 1999; 94: A440.

EL RAQUITISMO EN LA ADOLESCENCIA

Autor:

Dr. Hassib Narchi
Columnista Experto de SIIC

Institucion:

Sandwell General Hospital de West Bromwich, en Reino Unido

Según explicó el **doctor Narchi** a **SIIC** en una entrevista exclusiva, "el raquitismo por causas nutricionales es frecuente en la infancia, y la práctica de la suplementación rutinaria de vitamina D en este grupo etario así como en el embarazo está bien establecida. El desarrollo de raquitismo nutricional en los adolescentes, si bien se ha informado, es mucho menos conocido, hecho que lleva a un retraso en el diagnóstico y a la falta de reconocimiento de las necesidades alimentarias de los adolescentes durante su etapa de crecimiento rápido".

"El desarrollo de raquitismo nutricional sintomático en los adolescentes que viven en un entorno de clima cálido y soleado, como identificamos en nuestra investigación, puede parecer sorprendente e inesperado", detalló el experto.

Los trabajos científicos del **doctor Narchi** han sido publicados en las revistas *Archives of Disease in Childhood*, *International Pediatrics* y *Clinical Pediatrics*, entre otras.

SIIC: Doctor Narchi, ¿cuál es la incidencia actual del raquitismo en los países no desarrollados?

Dr. Hassib Narchi: La incidencia actual del raquitismo en los países en desarrollo no es bien conocida, especialmente después de la infancia. La incidencia durante la infancia es variable, y depende de la dieta materna (calcio y vitamina D, fitatos, etcétera), de la exposición de la madre al sol, y de los códigos de vestimenta, así como de la dieta del infante (lactancia materna), su exposición al sol, y las políticas de Salud Pública de los diferentes países (suplementación habitual con vitamina D, etcétera).

El raquitismo nutricional después de la infancia es más raro, y no ha sido estudiado sistemáticamente; los mismos factores nutricionales, de la vestimenta y de la exposición al sol explicarían las diferencias en la incidencia entre los países donde se las ha informado, pero no se han desarrollado estudios epidemiológicos sistemáticos en estas naciones.

Para sumar dificultad a cualquier comparación, algunos estudios han analizado la incidencia del raquitismo sintomático, otros la del definido bioquímicamente (según las concentraciones de fosfatasa alcalina) o la del

determinado por las concentraciones de vitamina D en el suero (estados de deficiencia de vitamina D).

En nuestro estudio en Arabia Saudita, estimamos la incidencia del raquitismo sintomático en niños de 10 a 15 años en el orden de 68 casos por cada 100000 niños por año; la incidencia del raquitismo bioquímico es posiblemente mucho mayor, y la deficiencia de vitamina D definida a partir de sus concentraciones en el suero, aún más. Como señalé antes, es de esperar que la incidencia varíe entre un país en desarrollo y otro.

SIIC: ¿Por qué considera que la patología se detectó con mayor frecuencia en mujeres? ¿Cuál es el papel de la exposición al sol y la vestimenta en esta relación?

H.N.: El raquitismo se desarrolla con mayor frecuencia en las adolescentes que en los varones de la misma edad (con una relación de 20 a 1). A pesar de que la ingesta dietaria de calcio y vitamina D fue subóptima aún en los adolescentes asintomáticos de ambos sexos en un estudio de casos y controles, aquellos con una patología sintomática (principalmente niñas) tenían una mucho menor exposición al sol que los restantes.

La reducción de la exposición al sol se debe principalmente a los estrictos códigos de vestimenta, a partir de los cuales las mujeres no pueden salir de sus casas sin estar totalmente cubiertas de los pies a la cabeza, o a lo sumo, cuando no hay varones presentes, su cuerpo debe estar cubierto excepto la cara y las manos. El clima caluroso impide además las actividades al aire libre en la mayor parte del año, y cuando la temperatura lo permite, la exposición al sol durante estas actividades está muy limitada por los códigos de vestimenta.

SIIC: ¿Cuáles son las características de la dieta de los adolescentes que aumentan su riesgo de padecer raquitismo?

H.N.: Nosotros intentamos responder a esta pregunta en un estudio de casos y controles². Aunque la ingesta dietaria de calcio y vitamina D estuvo por debajo de las recomendaciones diarias aún entre los adolescentes asintomáticos tomados como controles, resultó mucho más reducida en los casos de raquitismo (todas ellas niñas), quienes además consumían cantidades elevadas de bebidas carbonatadas, que aportan cantidades elevadas de fosfatos. La dieta general de la población adolescente "sana" que estudiamos es subóptima, y la incidencia de raquitismo bioquímico o asintomático es por cierto elevada.

SIIC: ¿Cuáles son los síntomas que pueden indicar la presencia de raquitismo?

H.N.: Entre los adolescentes que estudiamos, en su mayoría de sexo femenino, los espasmos carpo-pedales fueron la manifestación más común, seguidos por los dolores difusos en las extremidades, las deformaciones de las piernas y una debilidad general. Los estudios radiológicos sugerían la presencia de raquitismo en menos de la mitad de los casos.

SIIC: ¿Cuáles son las consecuencias del raquitismo no diagnosticado durante la adolescencia, especialmente para la salud en la edad adulta?

H.N.: Se esperaba que los adolescentes no tratados padecieran deformidades óseas, especialmente en los miembros inferiores, en su vida adulta. Las deformaciones en la pelvis podrían también predisponer a las mujeres a tener partos vaginales complicados, con un aumento en la mortalidad materna y neonatal como consecuencia, así como una mayor incidencia de partos quirúrgicos. Las mujeres con deficiencias de vitamina D también tienen mayores probabilidades de dar a luz a niños con riesgo de desarrollar raquitismo, convulsiones hipocalcémicas, etcétera. Las consecuencias para la salud pública, entonces, irán mucho más allá de la adolescencia.

SIIC: ¿Estos casos son frecuentes en los países no desarrollados?

H.N.: No se han desarrollado estudios epidemiológicos verdaderos, ni en los países pobres ni en los ricos. Los informes de casos o de grupos de adolescentes con raquitismo se han informado en los países en desarrollo, con la mayoría de los afectados en los grupos de inmigrantes de Asia o del norte africano que se trasladan a países con climas más fríos. Los mismos factores de riesgo se han identificado en estos informes: la deficiencia dietaria y una inadecuada exposición al sol.

Las observaciones del doctor Narchi demuestran que el raquitismo es frecuente en ciertos entornos, especialmente entre las adolescentes sujetas a normas sociales que restringen su exposición al sol. La dieta inadecuada, además, contribuye a aumentar el riesgo.

Referencias:

1. Narchi H, El Jamil M Kulaylat N. *Symptomatic rickets in adolescence*. Archives of Disease in Childhood 84 (6):501-503, 2001.
2. Narchi H. *Case-control study of diet and sun exposure in adolescent rickets*. Annals of Tropical Paediatrics 20:217-221, 2000.