
Ciclooxigenase-2**Waldiceu Aparecido Verri Júnior ***

O mecanismo de ação dos antiinflamatórios não-esteroidais (AINES) ocorre pela inibição de um sistema enzimático denominado ciclooxigenase (COX) ou prostaglandina-H-sintase, responsável pela síntese dos diferentes tipos de prostaglandinas (PGI₂, PGE₂, PGF_{2a}). Contudo, foi somente em 1971 que John Vane descobriu que os AINES inibiam a síntese de prostaglandinas, explicando assim suas atividades antiinflamatória, antipirética e analgésica. Na época, essas drogas foram denominadas “drogas semelhantes à aspirina” (*aspirin-like drugs*), o protótipo dos AINES. Existem duas isoformas da COX, denominadas COX-1 e COX-2, ou ainda, COX constitutiva e COX induzida, respectivamente. Esta última classificação sugere que a inibição da COX-1 seria responsável pelos efeitos colaterais dos AINES (por exemplo: irritação gástrica), o que induziu à corrida industrial para síntese de drogas seletivas para COX-2, que seria a isoforma responsável pela síntese de prostaglandinas em um quadro inflamatório. Dessa forma, um dos principais argumentos para o uso de inibidores seletivos para COX-2 é o de evitar a irritação gástrica induzida por inibidores não seletivos ou de seletiva para COX-1. Assim, com a produção desse novo tipo de drogas, surgiu mais uma classificação entre os inibidores de COX: seletivos para COX-1, relativamente seletivos para COX-1, não seletivos, relativamente seletivos para COX-2 e seletivos para COX-2. No entanto, com o passar do tempo vários estudos demonstraram que a COX-2 também possui funções fisiológicas, não tendo papel somente em estados patológicos como se pensava. Nos rins a COX-2 regula a excreção de sal através da renina, o volume circulante e a homeostasia da pressão arterial. Ainda, um dos inibidores seletivos de COX-2 (celecoxib), em doses utilizadas para o tratamento da artrite reumatóide, inibe significativamente a produção de prostaciclina em voluntários sadios o que, somado à baixa inibição da produção plaquetária de tromboxana A₂ que ocorre via COX-1, pelos inibidores seletivos de COX-2, reforça o conceito de que essas drogas podem predispor um indivíduo suscetível a um evento trombótico ou à exacerbação de quadro hipertensivo. De qualquer forma, os inibidores seletivos de COX-2 são os mais indicados para pacientes com problemas gástricos, sendo que o maior número de pacientes nesse quadro são os da terceira idade. Porém em geral, pacientes nessa faixa etária fazem uso de baixas doses de ácido acetilsalicílico (aspirina) para inibir a agregação plaquetária, prevenindo a formação de trombos e conseqüentemente acidentes vasculares. Dessa forma, o uso de inibidores seletivos para COX-2 não substitui essa função profilática. Apesar disso, nos seus folhetos promocionais com intenção científica, empresas responsáveis pela produção dos coxibs (inibidores de COX-2) divulgam que a rápida aceitação pelos pacientes e classe médica são indicativos da boa eficácia e tolerabilidade desses fármacos. A propaganda e os benefícios da prescrição de determinadas marcas ou fármacos favorecem todos os envolvidos, além do que, em geral, o paciente aceita a prescrição médica sem hesitar. Dessa forma, os inibidores seletivos de COX-2 não são drogas que devem ser descartadas pois existem situações em que seu uso é o mais indicado, porém não são drogas milagrosas ou desprovidas de efeitos colaterais, possuindo benefícios e malefícios que devem ser pesados antes da sua indicação, como deveria ser feito para qualquer droga.

* Farmacêutico Bioquímico, Doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP