



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA  
CURSO DE MESTRADO EM ODONTOLOGIA  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA ODONTOLÓGICA**

**DANIEL DE SÁ CAVALCANTE**

**O AUMENTO DA SELETIVIDADE COX-2 INFLUENCIA NA  
MODULAÇÃO DO EDEMA DE PATA DE RATO INDUZIDO  
POR CARRAGENINA?**

**FORTALEZA  
2007**

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

DANIEL DE SÁ CAVALCANTE

O AUMENTO DA SELETIVIDADE COX-2 INFLUENCIA NA  
MODULAÇÃO DO EDEMA DE PATA DE RATO INDUZIDO  
POR CARRAGENINA?

Dissertação apresentada à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Odontologia, área de concentração em Clínica Odontológica, da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Odontologia.

Orientador:

Prof. Dr. Henrique Clasen Scarparo

Co-orientadora:

Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Ana Maria Sampaio Assreuy

FORTALEZA  
2007

C364a Cavalcante, Daniel de Sá

O aumento da seletividade cox-2 influencia na modulação do edema de pata de rato induzido por carragenina? /Daniel de Sá Cavalcante; orientador: Henrique Clasen Scarparo . – Fortaleza, 2007.

45f. : il.

Dissertação – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, 2007

1. Ciclooxigenase 2. Carragenina 3. Membro Anterior 4. Edema  
5. Diclofenaco I. Scarparo, H. C. (orient.) II. Título

CDD 617.605

DANIEL DE SÁ CAVALCANTE

O AUMENTO DA SELETIVIDADE COX-2 INFLUENCIA NA  
MODULAÇÃO DO EDEMA DE PATA DE RATO INDUZIDO  
POR CARRAGENINA?

Dissertação apresentada à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Odontologia, área de concentração em Clínica Odontológica, da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Odontologia

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Henrique Clasen Scarparo (Orientador)  
Universidade Federal do Ceará - UFC

---

Prof<sup>o</sup>.Dr. Francisco Wagner Vasconcelos Freire Filho  
Universidade de Fortaleza UNIFOR

---

Prof. Dr. Eduardo Costa Studart Soares  
Universidade Federal do Ceará - UFC

Dedico este trabalho a minha família, meu pai João Flávio Gondim Cavalcante, minha mãe Gláucia Maria de Sá Cavalcante, irmão e colega de profissão Davi de Sá Cavalcante, irmã Dayse de Sá Cavalcante a minha tia e orientadora profissional Marta Suzana Holanda de Sá e a minha avó Maria Simone Holanda de Sá, pelo incentivo à busca constante do saber, e pela compreensão em vários momentos durante o andamento deste curso.

Dedico também a minha futura esposa, Renata Freire Chagas, pelo entendimento de períodos de minha ausência, e pela força e palavras de incentivo.

Dedicação especial a meu avô Dr. Gerardo Milton de Sá (*in memoriam*) pelo incentivo, dedicação à profissão de cirurgião-dentista e em especial a área de radiologia. Agradeço a seus conselhos e sabedoria, transmitidos intensamente, durante período em que esteve ao meu lado. Agora apesar de sua ausência física, posso dizer que sou seu seguidor e busco me espelhar nos ensinamentos e objetivos a serem seguidos, que na época achava distante de serem alcançados e que agora estão sendo conquistados.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, Professor Henrique Clasen Scarparo, pelo incentivo, competência, paciência, amizade, além dos constantes e valiosos ensinamentos em meu processo de aprendizagem.

Ao Professor Eduardo Costa Studart Soares, pela colaboração indispensável em etapas de minha formação.

Ao Professor José Jeová Siebra pelo companheirismo e empenho na coordenação do Mestrado.

Ao Professor Ronaldo de Albuquerque Ribeiro, pela acolhida no laboratório LAFICA (Universidade Federal do Ceará) e pelo exemplo de dedicação à pesquisa.

A Professora Ana Maria Asseury, pela gentileza e orientação no laboratório LAFACI (Universidade Estadual do Ceará) nos primórdios de nossos experimentos.

Aos colegas do LAFACI, Sabrina e Alana pela orientação no início de nossa pesquisa.

A Maria Silvandira França Pinheiro (Wandinha) e ao Haroldo, pela imensa disponibilidade em auxiliar e ensinar no LAFICA.

Aos funcionários do Mestrado em Odontologia, Lúcia e Germano, pela disposição constante em ajudar.

A minha amiga do Mestrado Nívea pelo companheirismo, disposição e dedicação em auxiliar durante toda a nossa pesquisa.

Aos amigos do Mestrado: Fábio Wildson, José Carlos, Denusa, Patrícia, Darwin, Marjore, Aminthas, Juliana, Fátima, Carlos e Djane, por estarmos compartilhando as mesmas experiências.

A minha tia Dra. Solange Cavalcante Dantas, pela ajuda e dedicação em conseguir alguns medicamentos, necessários a pesquisa.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro.

Finalmente, agradeço a Deus, que nos momentos de vitórias e também nos mais difíceis de minha vida sempre esteve ao meu lado.

## RESUMO

Os antiinflamatórios podem apresentar efeitos diferenciados quanto a eficácia terapêutica, podendo, alguns serem bons analgésicos e outros potentes antiinflamatórios. Neste estudo, foram avaliados e comparados os efeitos anti-edematogênicos de antiinflamatórios não esteroidais seletivos COX-2, lumiracoxibe 5mg/Kg, 30mg/Kg, 100mg/Kg, relativamente seletivos, nimesulida 25mg/Kg, meloxicam 30mg/Kg, não seletivos COX, diclofenaco de sódio 20mg/Kg, além dos glicocorticóides dexametasona (3mg/Kg) e hidrocortisona (4mg/Kg), no clássico modelo de edema em pata de rato induzido por carragenina (EPICg). Cada grupo com 4 animais, recebia uma hora antes da injeção subcutânea (s.c) intraplantar do estímulo inflamatório a dose referente de cada droga a ser testada, sendo que o grupo-controle recebia solução salina 0,9%. Após uma hora da administração destas doses, 0,1mL de carragenina a 1% era injetada na pata direita de cada animal. O volume da pata edemaciada foi aferido quatro vezes em intervalos de uma hora, em um pletismógrafo digital (Ugo Basile ®). O efeito antiedematogênico de cada droga testada foi determinado pela comparação dos resultados com o grupo-controle através do teste ANOVA. Dexametasona (3mg/Kg) e diclofenaco (20mg/Kg) foram as drogas com melhor desempenho, com taxa de redução significativa do edema, na 3ª hora, em 94,20% e 84,43%, respectivamente. Já o lumiracoxibe, nas três concentrações utilizadas, 5mg/Kg, 30mg/Kg, 100mg/Kg, obteve efeito significativo na redução do edema, com 47,49%, 61,21%, 47,76% respectivamente na 3ª hora. Meloxicam, nimesulida e hidrocortisona também demonstraram eficiência, com taxas de 42,48%, 62,27% e 58,84%, respectivamente. O presente estudo demonstrou que dexametasona (3mg/Kg) e diclofenaco (20mg/Kg) apresentaram potente ação antiedematogênica e que drogas mais seletivas COX-2 não mostraram eficácia comparável ao diclofenaco.

Palavras-Chave: COX-2, Carragenina, Pata, Edema, Lumiracoxibe, Diclofenaco, Nimesulida, Meloxicam



## ABSTRACT

The anti-inflammatories might present several effects about de therapeutical efficacy being some powerful antiinflammatories, but others act as excellent analgesics. In this study were observed and compared the anti-edematogenic effects of selective COX-2 non-steroidal antiinflammatories, lumiracoxib 5mg/Kg, 30mg/Kg, 100mg/Kg, relatively selected, nimesulide 25mg/Kg, meloxicam 30mg/Kg, non selective COX, diclofenac 20mg/Kg, yet of the glucocorticoids dexamethasone (3mg/Kg) and hydrocortisone (4mg/Kg), on the classic model of the edema on rat paw induced by carrageenan. Each group of four animals got one hour before the subcutaneous injection (sc) of the inflamatory estimation the dosage of each drug to be tested, being that the control group received saline solution 0.9%. After one hour of the management of those dosages, 0.1% to 1% of carrageenan was injected in the right paw of each animal. The volume of the edema paw was checked four times in between one hour breaks, in a digital pletismograph (Ugo Basile ®).The antiedematogenic effect of each tested drug was determined by the comparission of the results with the control group through the ANOVA test. Dexamethasone (3mg/Kg) and Diclofenac (20mg/Kg) were the drugs with best performance with significative reduction rate of the edema, on the third hour, in 94.20% and 84.43% respectively. But the lumiracoxib on the three concentrations used, 5mg/Kg, 30mg/Kg, 100mg/Kg got significative effect on the reduction of the edema with 47,49%, 61,21%, 47,76% respectively on the third hour. Meloxicam, nimesulide and hydrocortisone also demonstrated efficiency with rates of 42,48%, 62,27% and 58,84% respectively. The current study demonstrated that dexamethasone (3mg/Kg) and diclofenac (20mg/Kg) presented potencial antiedematogenic action and that more COX-2 selective drugs didn't show efficacy comparable to diclofenac.

Keywords: COX-2, Carrageenan, Paw, Edema, Lumiracoxib, Diclofenac, Nimesulide, Meloxicam

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AMPc</b>	– Adenosina monofosfato cíclico
<b>AP-1</b>	– Ativação da proteína- 1
<b>BD</b>	– Bradicinina
<b>Cg</b>	– Carragenina
<b>COX</b>	– Ciclooxygenase
<b>COX -2</b>	– Ciclooxygenase – 2
<b>Coxibes</b>	– Drogas seletivas COX-2
<b>CREB</b>	– Proteína de ligação dos elementos de resposta do AMPc
<b>DAINES</b>	– Antiinflamatórios não esteroidais
<b>EPICg</b>	– Edema de pata induzido por carragenina
<b>GMPc</b>	– Guanidina monofosfato cíclico
<b>HIS</b>	– Histamina
<b>IP</b>	– Intraplantar
<b>Kg</b>	– Kilograma
<b>L-Name</b>	– Análogo sintético da arginina
<b>LT</b>	– Leucotrieno
<b>mg</b>	– Miligrama
<b>mL</b>	– Mililitro
<b>NF-kB</b>	– Fator kappa-B nuclear
<b>NO</b>	– Óxido Nítrico
<b>NOS</b>	– Óxido nítrico sintase
<b>NOSi</b>	– Óxido nítrico sintase induzida
<b>PDE</b>	– Fosfodiesterase
<b>PDE IV</b>	– Fosfodiesterase IV
<b>PGs</b>	– Prostaglandinas
<b>SC</b>	– Subcutâneo
<b>VO</b>	– Via oral

## LISTA DE FIGURAS

- 1 – Cronograma experimental do edema de pata induzido por Cg ..... 16
- 2 – Curva temporal do edema de pata induzido por carragenina (Cg) 1% em ratos ( $n=4$ ) no intervalo de 4 horas. Os valores mostrados são médias  $\pm$  desvio padrão da média (barras verticais) de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P<0,05$  (\*) ..... 18
- 3 – Efeitos inibitórios da hidrocortisona, dexametasona e do diclofenaco no edema de pata induzido por carragenina (Cg) 1% em ratos ( $n=4$ ) no intervalo de 4 horas. Os valores mostrados são médias  $\pm$  desvio padrão da média (barras verticais) de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P<0,05$  (\*) ..... 21
- 4 – Efeitos inibitórios da meloxicam, nimesulida, diclofenaco e lumiracoxibe no edema de pata induzido por carragenina 1% (Cg) em ratos ( $n=4$ ) no intervalo de 4 horas. Os valores mostrados são médias  $\pm$  desvio padrão da média (barras verticais) de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P<0,05$  (\*) ..... 22
- 5 – Efeitos de doses crescentes de lumiracoxibe no edema de pata induzido por carragenina 1% (Cg) em ratos ( $n=4$ ) no intervalo de 4 horas. Os valores mostrados são médias  $\pm$  desvio padrão da média (barras verticais) de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P<0,05$  (\*) ..... 22
- 6 – Efeitos do lumiracoxibe, dexametasona e nimesulida no edema de pata induzido por carragenina 1% (Cg) em ratos ( $n=4$ ) no intervalo de 4 horas. Os valores mostrados são médias  $\pm$  desvio padrão da média (barras verticais) de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P<0,05$  (\*) ..... 23
- 7 – Efeitos dos antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais no edema de pata induzido por carragenina 1% (Cg) em ratos ( $n=4$ ) após três horas do estímulo inflamatório. Os valores mostrados são percentuais (%) de inibição de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P<0,05$  (\*) ..... 23
- 8 – Efeitos dos antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais no edema de pata induzido por carragenina 1% (Cg) em ratos ( $n=4$ ) após 1, 2, 3 e 4 horas do estímulo inflamatório. Os valores mostrados são médias  $\pm$  desvio padrão da média (barras verticais) de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P<0,05$  (\*) ..... 24

## LISTA DE TABELAS

- 1 - Divisão dos grupos utilizados no edema de pata induzido por carragenina em ratos. 16
- 2 - Drogas utilizadas no experimento e suas apresentações farmacêuticas. 16
- 3 - Efeitos das drogas antiinflamatórias no edema de pata induzido por carragenina (Cg) 1%, uma hora após a injeção intraplantar em ratos ..... 19
- 4 - Efeitos das drogas antiinflamatórias no edema de pata induzido por carragenina (Cg) 1%, duas horas após a injeção intraplantar em ratos..... 20
- 5 - Efeitos das drogas antiinflamatórias no edema de pata induzido por carragenina (Cg) 1%, três horas após a injeção intraplantar em ratos ..... 20
- 6 - Efeitos das drogas antiinflamatórias no edema de pata induzido por carragenina (Cg) 1%, quatro hora após a injeção intraplantar em ratos ..... 21

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	11
1.2 Objetivos.....	13
2 MATERIAL E MÉTODOS .....	14
2.1 Animais de experimentação .....	15
2.2 Drogas utilizadas no experimento .....	15
2.3 Modelo do edema em pata de rato .....	16
3 RESULTADOS .....	17
4 DISCUSSÃO .....	25
5 CONCLUSÕES .....	33
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	35

# 1 INTRODUÇÃO

---

# 1 INTRODUÇÃO

Embora fosse utilizado de forma natural e empírica nos primórdios da civilização, o ácido acetilsalicílico, desde sua síntese laboratorial, entrou no mercado mundial terapêutico em 1899 pela Bayer<sup>®</sup> com o nome de aspirina. Muitos anos depois, desvendou-se que o seu mecanismo de ação ocorria pela inibição da ciclooxigenase (COX), enzima responsável pela síntese de prostaglandinas (PGs) (VANE *et al.*, 1971). Esse mecanismo está envolvido nos efeitos farmacológicos de todas as drogas similares à aspirina conhecida como drogas antiinflamatórias não esteroidais (DAINES). Entretanto, no início dos anos 90, descobriu-se existir outra COX, geneticamente diferente, com alto grau de homologia e atividade farmacológica da COX já conhecida, denominada de COX-2, outrora acreditava ser induzida apenas no processo inflamatório (MIZUNO *et al.*, 1997; VANE *et al.*, 1971). Pouco tempo depois mostrou estar presente em vários tecidos animais e humanos de forma constitutiva (HARRIS *et al.*, 1994; NANTEL *et al.*, 1999; ZIMMERMANN *et al.*, 1998). Desde então, surgiu uma nova era na terapêutica antiinflamatória pelo uso dos inibidores seletivos para a COX-2 (COXIBS), inicialmente com o celecoxibe e rofecoxibe (CROFORD *et al.*, 2000) e mais recentemente o lumiracoxibe, o mais seletivo de todos os COXIBS (CAPONE *et al.*, 2003; WARNER; MITCHELL, 2004). Entretanto, dentre as várias drogas disponíveis na modulação do inflamatório, o grau de seletividade para a COX-1 ou COX-2 é variável. Por exemplo, o nimesulida e o meloxicam possuem leve seletividade para COX-2 enquanto o diclofenaco inibe igualmente as COXs (WARNER *et al.*, 1999). Entretanto, há trabalhos mostrando seletividade do diclofenaco equivalente ao nimesulida e meloxicam para a COX-2 (PATRIGNANI, 2000; WARNER; MITCHELL, 2004). Por outro lado, drogas classificadas como DAINES mostram os mesmos efeitos agindo por mecanismos farmacológicos diferentes, como são os efeitos antipiréticos induzidos pela dipirona e indometacina (DE SOUZA *et al.*, 2002) e os efeitos induzidos pelo paracetamol, salicilatos e derivados pirazolônicos que são fracos inibidores da COX (GRAHAM; SCOTT, 2003, 2005), porém potentes inibidores da síntese de PGs. O fato é que os antiinflamatórios não esteroidais constituem um grupo de drogas que exercem efeitos envolvendo mecanismos pouco esclarecidos. Considerando a atividade sobre a ciclooxigenase, independente da seletividade COX-1 ou COX-2, tais drogas

são utilizadas para o controle da dor, febre e inflamação, em especial na modulação do edema. Drogas seletivas ou não para a COX-2 apresentam equivalência clínica no alívio da dor (HUNTJENS; DANHOF; DELLA PASQUA, 2005). Estudos recentes mostram o aumento da expressão para COX-2 em mucosa oral removida durante a extração de terceiros molares e a atividade analgésica de drogas seletiva ou não seletiva para COX-2 (KHAN *et al.*, 2002, 2007; LEE; RODRIGUEZ; DIONNE, 2005). Mas, se a seletividade inibitória sobre a COX-1 ou COX-2 tem a mesma eficácia na modulação do EPICg parece carecer de informação, embora sejam clássicos os efeitos analgésicos e antiinflamatórios dos inibidores das COXs. Portanto, o presente trabalho avaliou os efeitos antiinflamatórios clássicos dos glicocorticóides e de drogas antiinflamatórias não esteroidais com graus variáveis de seletividade inibitória para a COX-2 no edema de pata induzido por carragenina (EPICg) em ratos.

## **1.2 Objetivos**

Avaliar os efeitos antiedematogênicos dos antiinflamatórios esteroidais, dexametasona e hidrocortisona, no edema de pata induzido por carragenina em ratos.

Avaliar os efeitos antiedematogênicos de antiinflamatórios não esteroidais: lumiracoxibe, diclofenaco, nimesulida, e meloxicam, com diferentes graus de seletividade para a COX-2 no edema de pata induzido por carragenina em ratos.

Avaliar se a seletividade para a COX-2 interfere no efeito antiedematogênico dos antiinflamatórios não esteroidais no edema de pata induzido por carragenina em ratos.



## **2 MATERIAL E MÉTODOS**

---

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Animais de experimentação

Neste estudo, foram utilizados ratos albinos *Wistar*, machos, com peso entre 200g e 250g, com um número (n) de quatro animais por grupo estudado, sendo um total de 36. Os animais procederam do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará (UFC) e foram mantidos no Biotério do Laboratório de Farmacologia da Universidade Federal do Ceará (UFC). Estes animais receberam ração e água *ad libitum*, sob condições adequadas de luz e temperatura, sendo manipulados de acordo com os padrões éticos estabelecidos pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) da Universidade Federal do Ceará (UFC), onde a pesquisa foi aprovada sob o número 41/05.

### 2.2 Drogas utilizadas no experimento

Os efeitos antiedematogênicos da dexametasona, hidrocortisona, lumiracoxibe, diclofenaco, nimesulida e meloxicam foram investigados por intermédio do modelo de edema em pata de rato. Este modelo de edema foi induzido pela  $\lambda$  - Carragenina (Sigma Chemical), substância proveniente de alguns membros da classe *Rhodophyceae* (algas vermelhas), que pode ser empregada para desencadear uma reação inflamatória, onde se tem como liberação os principais mediadores químicos responsáveis pela formação do edema, como: prostaglandinas, óxido nítrico e leucotrienos (CUZZOCREA *et al.*, 1998).

A injeção intraplantar de carragenina é tempo-dependente, na qual o volume máximo de edema é conseguido entre três e quatro horas da aplicação (MARZOCCO *et al.*, 2004).

Os grupos de animais foram divididos em nove com quatro animais cada um, distribuídos da seguinte maneira: grupo controle com ingestão de solução salina 0,9%, 3mg/Kg de dexametasona, 4mg/Kg de hidrocortisona, 5 mg/Kg, 30 mg/Kg e 100 mg/Kg de lumiracoxibe, 20 mg/Kg de diclofenaco, 25 mg/Kg de nimesulida, e 30

mg/Kg de meloxicam, todos por via oral, com exceção da hidrocortisona que teve aplicação subcutânea.

Grupo	Concentração	Via de Administração
Controle (Solução Salina)	0,9%	Oral
Dexametasona	3 mg/Kg	Oral
Hidrocortisona	4 mg/Kg	Subcutânea
Lumiracoxibe	5 mg/Kg	Oral
Lumiracoxibe	30 mg/Kg	Oral
Lumiracoxibe	100 mg/Kg	Oral
Diclofenaco de Sódio	20 mg/Kg	Oral
Nimesulida	25 mg/Kg	Oral
Meloxicam	30 mg/Kg	Oral

Tabela 1 – Divisão dos grupos utilizados no edema de pata induzido por carragenina em ratos.

Carragenina	Lambda-carrageenan–Sigma Aldrich
Dexametasona	Dexason® -Teuto
Hidrocortisona	Cortizon® - Prodotti
Lumiracoxibe	Prexige® - Novartis
Diclofenaco de Sódio	Probenxil® -Cimed
Nimesulida	Cimelide® - Cimed
Meloxicam	Movacox® -Hexal

Tabela 2 – Drogas utilizadas no experimento e suas apresentações farmacêuticas.

### 2.3 Modelo do edema em pata de rato

Cada animal recebia uma hora antes da injeção subcutânea (s.c.) intraplantar (ip) do estímulo inflamatório a dose referente de cada droga, diluída com um volume de 0,5 mL, por via oral sendo que o grupo-controle recebia solução

salina 0,9%. Após uma hora da administração destas doses, 0,1mL de carragenina a 1% era injetada, via subcutânea, na pata direita de cada animal, fazendo com que o mecanismo inflamatório fosse desencadeado. A pata recebia uma marcação, com pincel atômico azul da FaberCastel®, na articulação tíbio-tarsal para que o volume da mesma, edemasiada, fosse aferido quatro vezes em intervalos de uma hora, em um pletismógrafo digital (Ugo Basile ®) diminuindo possíveis desvios de aferição .

O efeito antiedematogênico de cada droga testada foi determinado pela comparação dos resultados com o grupo-controle, através do teste da análise de variância ANOVA de um fator.

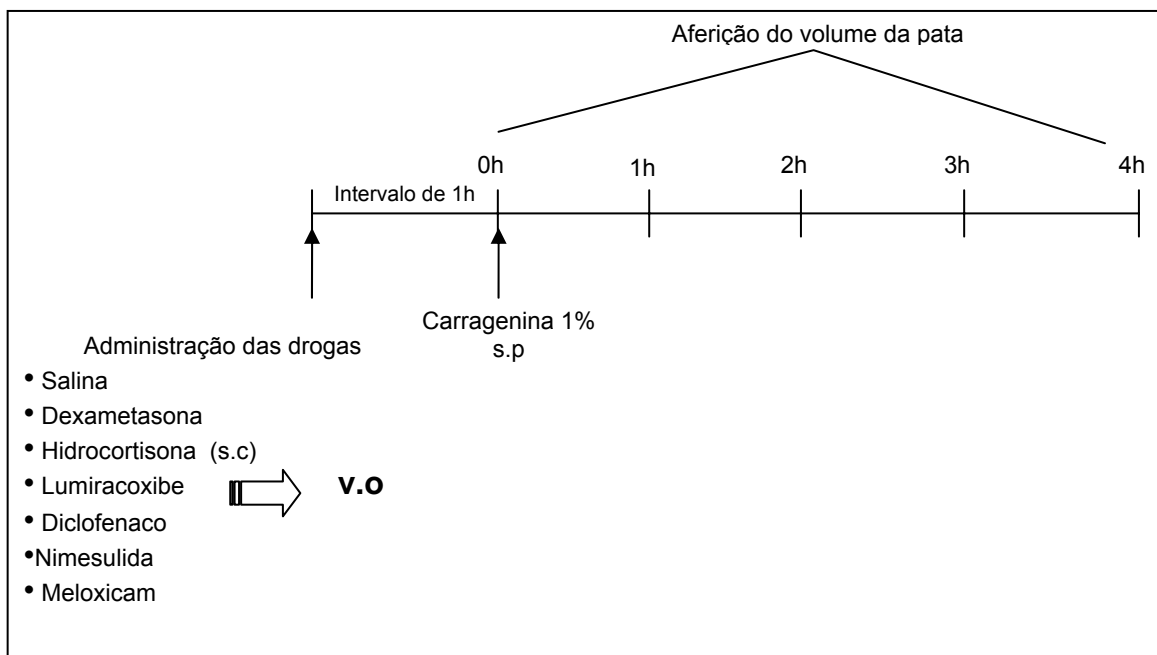


Figura 1 - Cronograma experimental do edema de pata induzido por Cg.

## **3 RESULTADOS**

---

### 3 RESULTADOS

Todos os resultados apresentados de forma tabular estão representados por meio da média  $\pm$  desvio-padrão. As diferenças entre os efeitos dos anti-inflamatórios analisados e o controle foram testadas por intermédio da análise de variância de um fator. Nos testes que apresentaram um valor de  $p$  menor que 0,05, foi considerada uma diferença significativa em relação ao grupo-controle (significância de 5%).

Foram testados os efeitos dos antiinflamatórios dexametasona, hidrocortisona, lumiracoxibe, diclofenaco, nimesulida e meloxicam após uma hora, duas horas, três horas e quatro horas em edemas provocados pela injeção de carragenina. Esta apresentou efeito edematogênico, no grupo controle, com volume do edema em: 0,37; 0,70; 0,95; 0,88; durante as quatro primeiras horas respectivamente (Fig. 2).

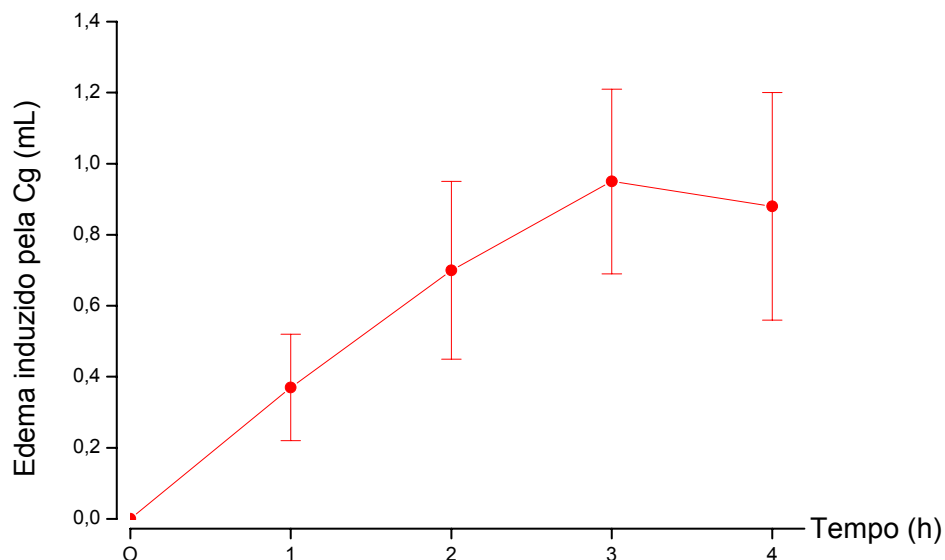


Figura 2 – Curva temporal do edema de pata induzido por carragenina (Cg) 1% em ratos ( $n=4$ ) no intervalo de 4 horas. Os valores mostrados são médias  $\pm$  desvio padrão da média (barras verticais) de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P<0,05$  (\*)

Como pode ser visto na tabela 1, após uma hora da injeção de carragenina, dexametasona, diclofenaco, hidrocortisona e meloxicam apresentaram redução significativa no volume do edema com inibição de 94,56%, 83,67%, 72,11% e 74,83%, respectivamente. O grupo-controle, após o intervalo de tempo analisado, apresentou aumento no volume do edema de  $0,37 \pm 0,15$  mL.

Tabela 3 - Efeitos em edemas provocados pela injeção de carragenina, após 1ª hora

Tratamento	Dose (mg/kg)	Número de Animais	Volume normal da Pata (mL)		Aumento de Volume (mL)	Efeito Antiinflamatório (%)
			Antes da Inflamação	1 h após a injeção de carragenina		
Controle**	-	4	1,69	2,05	$0,37 \pm 0,15$	0,00
Dexametasona	3	4	1,61	1,63	$0,02 \pm 0,02$	94,56
Hidrocortisona*	4	4	1,55	1,65	$0,10 \pm 0,04$	72,11
Lumiracoxibe	5	4	1,50	1,67	$0,17 \pm 0,17$	53,06
Lumiracoxibe	30	4	1,52	1,94	$0,42 \pm 0,10$	-14,29
Lumiracoxibe	100	4	1,54	1,89	$0,35 \pm 0,13$	6,12
Diclofenaco	20	4	1,43	1,49	$0,06 \pm 0,02$	83,67
Nimesulina	25	4	1,58	1,85	$0,27 \pm 0,14$	26,53
Meloxicam	30	4	1,74	1,83	$0,09 \pm 0,07$	74,83

\* Aplicação subcutânea.

\*\* Os animais receberam carragenina e soro fisiológico 0,9%. Valores expressos por média  $\pm$  desvio-padrão.

Após duas horas da injeção de carragenina, observou-se que, além da redução significativa do volume do edema com dexametasona (96,77%), diclofenaco (80,65%), hidrocortisona (75,63%) e meloxicam (89,61%) o seletivo COX-2, lumiracoxibe, com doses de 5 e 100 mg/kg também apresentou uma redução significativa de 70,97% e 55,91%, no volume do edema, respectivamente. O grupo-controle, após o intervalo de tempo analisado, apresentou aumento no volume do edema de  $0,70 \pm 0,25$  mL. Estes resultados podem ser vistos na tabela 2.

Tabela 4 - Efeitos em edemas provocados pela injeção de carragenina, após 2ª hora

Tratamento	Dose (mg/kg)	Número de Animais	Volume normal da Pata (mL)		Aumento do Volume (mL)	Efeito Antiinflamatório (%)
			Antes da Inflamação	2 h após a injeção de carragenina		
Controle**	-	4	1,69	2,38	0,70 ± 0,25	0,00
Dexametasona	3	4	1,61	1,64	0,02 ± 0,01	96,77
Hidrocortisona*	4	4	1,55	1,72	0,17 ± 0,06	75,63
Lumiracoxibe	5	4	1,50	1,70	0,20 ± 0,09	70,97
Lumiracoxibe	30	4	1,52	1,91	0,40 ± 0,14	43,37
Lumiracoxibe	100	4	1,54	1,85	0,31 ± 0,16	55,91
Diclofenaco	20	4	1,43	1,56	0,14 ± 0,13	80,65
Nimesulina	25	4	1,58	1,93	0,35 ± 0,08	50,54
Meloxicam	30	4	1,74	1,81	0,07 ± 0,09	89,61

\* Aplicação subcutânea.

\*\* Os animais receberam carragenina e soro fisiológico 0,9%. Valores expressos por média ± desvio-padrão.

Ao se analisar os resultados após três horas da injeção de carragenina, observou-se que todas as drogas testadas, apresentaram redução significativa no volume do edema. Entretanto, dexametasona e diclofenaco apresentaram melhores resultados com percentuais de inibição, 94,20% e 84,43% respectivamente. O grupo-controle, após o intervalo de tempo analisado, apresentou aumento no volume do edema de  $0,95 \pm 0,26$  mL. Estes resultados podem ser vistos na tabela 3.

Tabela 5 - Efeitos em edemas provocados pela injeção de carragenina, após 3ª hora

Tratamento	Dose (mg/kg)	Número de Animais	Volume normal da Pata (mL)		Aumento do Volume da Inflamação (mL)	Efeito Antiinflamatório (%)
			Antes da Inflamação	3 h após a injeção de carragenina		
Controle**	-	4	1,69	2,63	0,95 ± 0,26	0,00
Dexametasona	3	4	1,61	1,67	0,05 ± 0,03	94,20
Hidrocortisona*	4	4	1,55	2,05	0,50 ± 0,10	47,49
Lumiracoxibe	5	4	1,50	1,86	0,37 ± 0,08	61,21
Lumiracoxibe	30	4	1,52	2,01	0,50 ± 0,11	47,76
Lumiracoxibe	100	4	1,54	2,09	0,55 ± 0,07	42,48
Diclofenaco	20	4	1,43	1,57	0,15 ± 0,06	84,43
Nimesulina	25	4	1,58	1,97	0,39 ± 0,04	58,84
Meloxicam	30	4	1,74	2,09	0,36 ± 0,07	62,27

\* Aplicação subcutânea.

\*\* Os animais receberam carragenina e soro fisiológico 0,9%. Valores expressos por média ± desvio-padrão.



Após quatro horas, todas as drogas estudadas, exceto o lumiracoxibe, com dose de 100 mg/kg, apresentaram uma redução significativa no volume do edema. O grupo-controle, após o intervalo de tempo analisado, apresentou aumento no volume do edema de  $0,88 \pm 0,32$  mL. Estes resultados podem ser vistos na tabela 4.

Tabela 6 - Efeitos em edemas provocados pela injeção de carragenina, após 4<sup>a</sup> hora

Tratamento	Dose (mg/kg)	Número de Animais	Volume normal da Pata (mL)		Aumento do Volume (mL)	Efeito Antiinflamatório (%)
			Antes da Inflamação	4 h após a injeção de carragenina		
Controle**	-	4	1,69	2,57	$0,88 \pm 0,32$	0,00
Dexametasona	3	4	1,61	1,64	$0,03 \pm 0,02$	96,88
Hidrocortisona*	4	4	1,55	1,89	$0,34 \pm 0,21$	61,19
Lumiracoxibe	5	4	1,50	1,94	$0,45 \pm 0,15$	49,29
Lumiracoxibe	30	4	1,52	1,87	$0,35 \pm 0,17$	60,06
Lumiracoxibe	100	4	1,54	2,14	$0,60 \pm 0,05$	32,01
Diclofenaco	20	4	1,43	1,53	$0,10 \pm 0,07$	88,39
Nimesulina	25	4	1,58	2,03	$0,45 \pm 0,10$	49,58
Meloxicam	30	4	1,74	2,05	$0,32 \pm 0,13$	64,31

\* Aplicação subcutânea.

\*\* Os animais receberam carragenina e soro fisiológico 0,9%. Valores expressos por média  $\pm$  desvio-padrão.

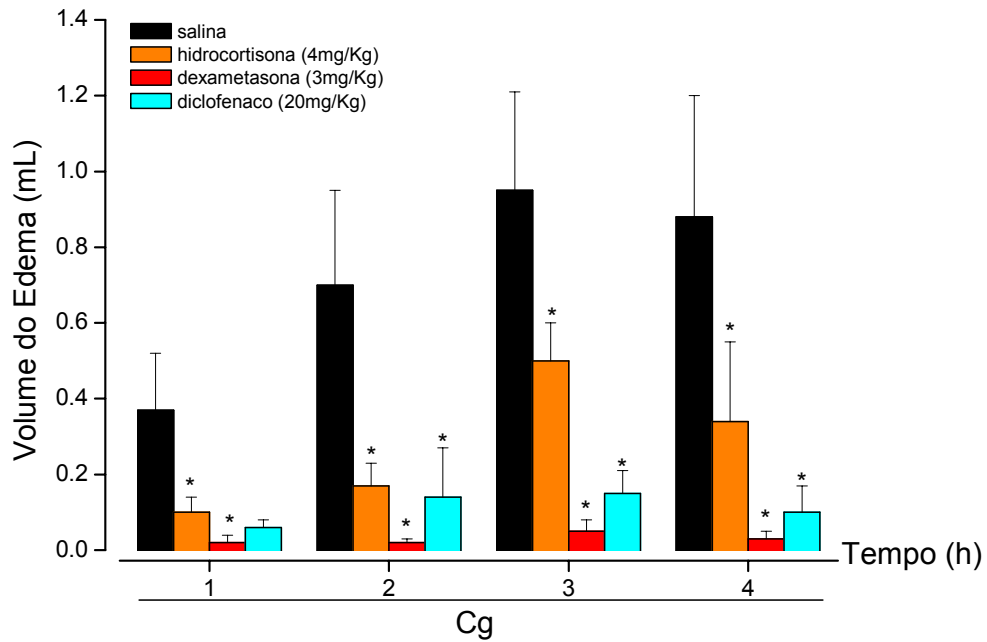


Figura 3 – Efeitos inibitórios da hidro cortisona, dexametasona e do diclofenaco no edema de pata induzido por carragenina (Cg) 1% em ratos ( $n=4$ ) no intervalo de 4 horas. Os valores mostrados são médias  $\pm$  desvio padrão da média (barras verticais) de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P < 0,05$  (\*)

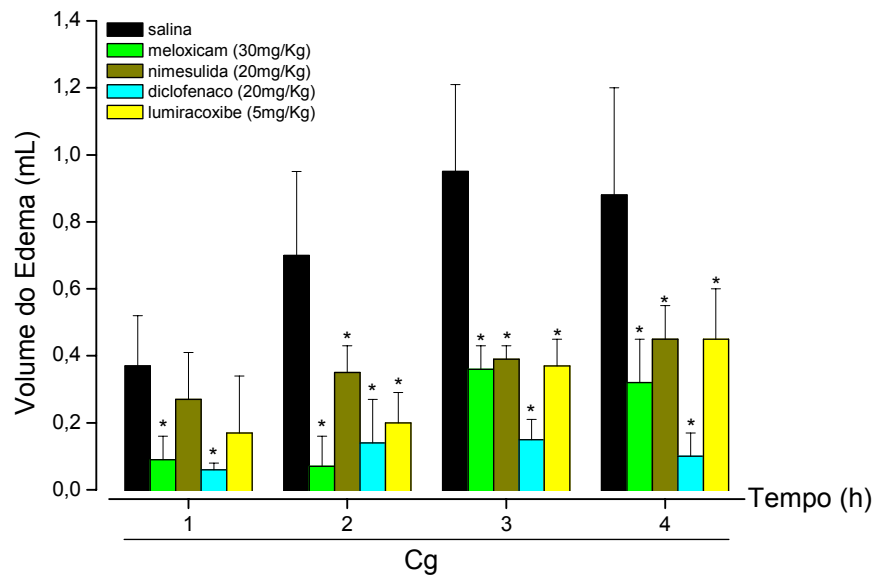


Figura 4 – Efeitos inibitórios do meloxicam, nimesulida, diclofenaco e lumiracoxibe no edema de pata induzido por carragenina 1% (Cg) em ratos ( $n=4$ ) no intervalo de 4 horas. Os valores mostrados são médias  $\pm$  desvio padrão da média (barras verticais) de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P<0,05$  (\*)

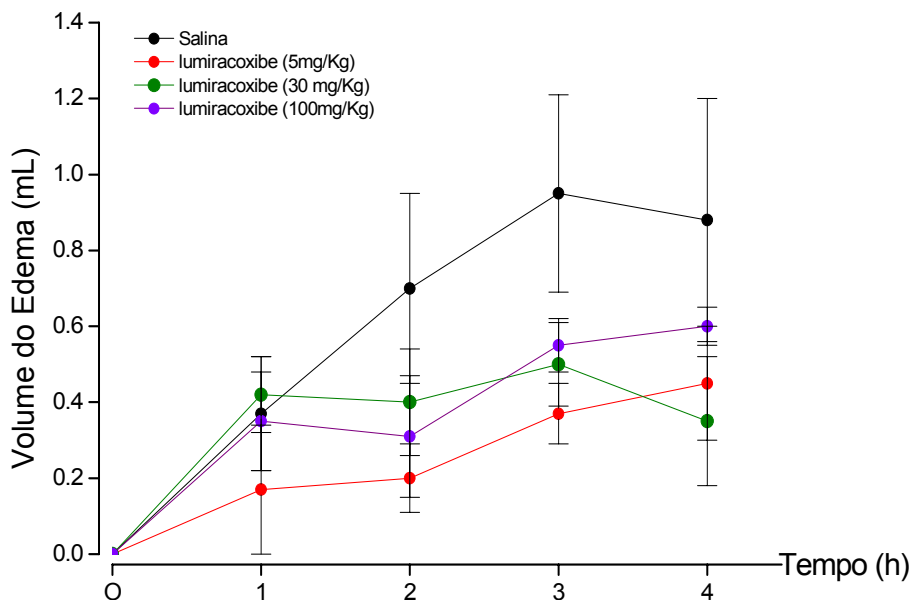


Figura 5 – Efeitos de doses crescentes de lumiracoxibe no edema de pata induzido por carragenina 1% (Cg) em ratos ( $n=4$ ) no intervalo de 4 horas. Os valores mostrados são médias  $\pm$  desvio padrão da média (barras verticais) de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P<0,05$  (\*)

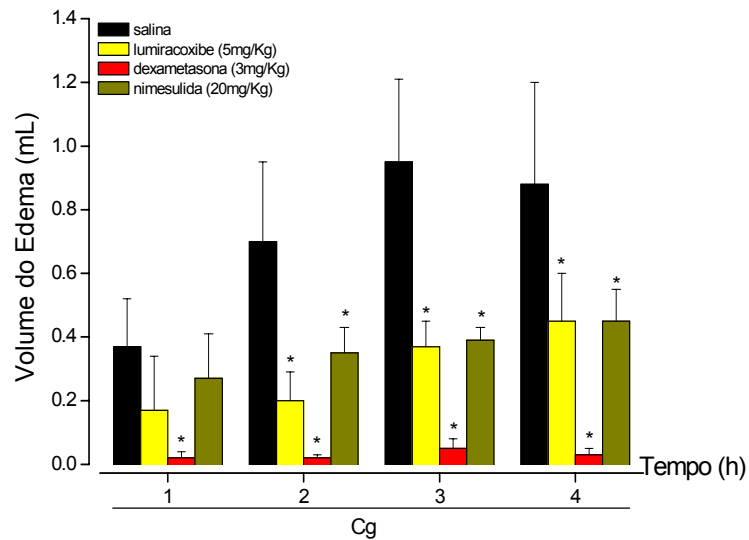


Figura 6 – Efeitos do lumiracoxibe, dexametasona e nimesulida no edema de pata induzido por carragenina 1% (Cg) em ratos ( $n=4$ ) no intervalo de 4 horas. Os valores mostrados são médias  $\pm$  desvio padrão da média (barras verticais) de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P<0,05$  (\*)

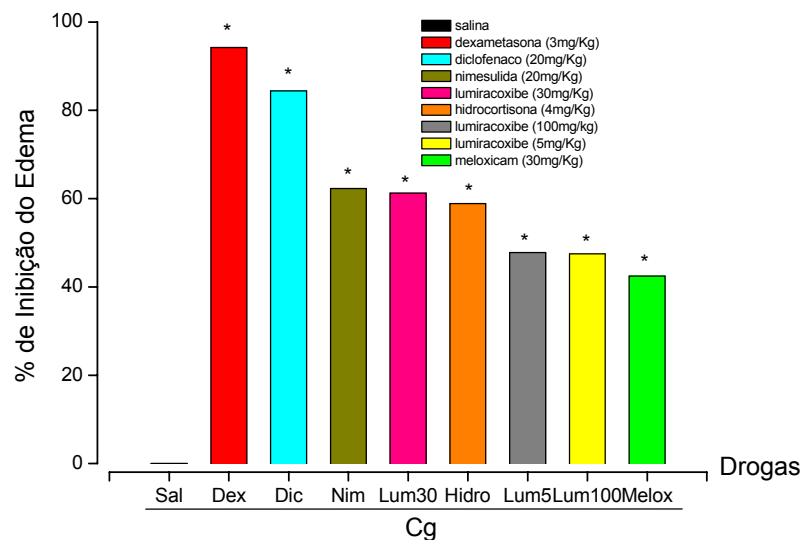


Figura 7 – Efeitos dos antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais no edema de pata induzido por carragenina 1% (Cg) em ratos ( $n=4$ ) após três horas do estímulo inflamatório. Os valores mostrados são percentuais (%) de inibição de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P<0,05$  (\*)

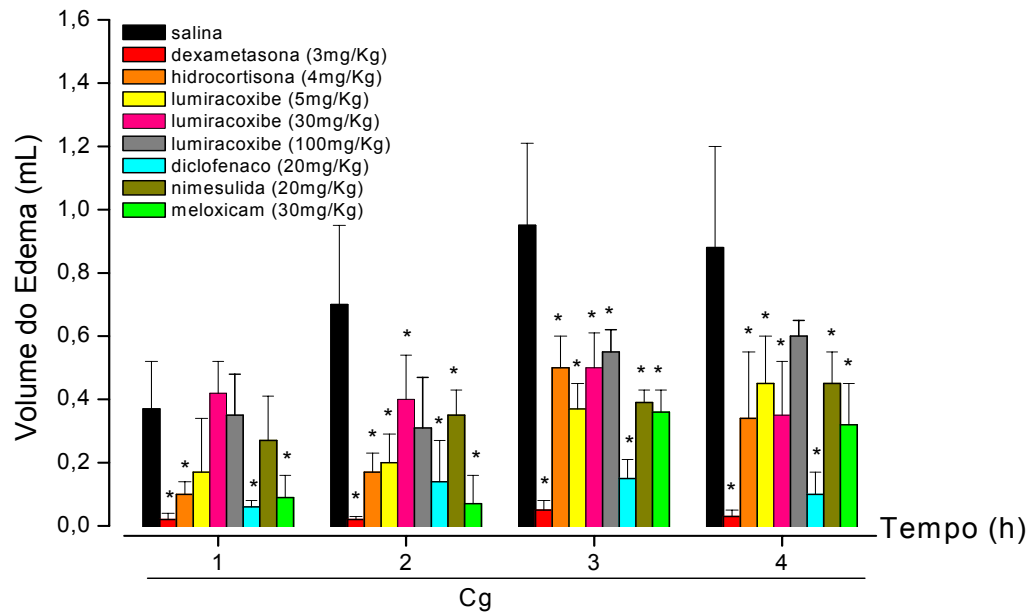


Figura 8 – Efeitos dos antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais no edema de pata induzido por carragenina 1% (Cg) em ratos ( $n=4$ ) após 1, 2, 3 e 4 horas do estímulo inflamatório. Os valores mostrados são médias  $\pm$  desvio padrão da média (barras verticais) de  $n$  experimentos e os resultados foram considerados estatisticamente diferentes do controle para  $P<0,05$  (\*)

## **4 DISCUSSÃO**

---

## 4 DISCUSSÃO

O presente trabalho avaliou a atividade antiedematogênica de dois glicocorticóides e de drogas antiinflamatórias não esteroidais com graus variáveis de seletividade inibitória para a ciclooxigenase-2 (COX-2), no edema de pata induzido por carragenina (EPICg) em ratos, um modelo clássico no estudo da inflamação. Utilizou-se a dexametasona, hidrocortisona, diclofenaco de sódio, nimesulida e meloxicam nas doses de 3, 4, 20, 25, 30 mg/Kg e lumiracoxibe nas doses de 5, 30 e 100 mg /Kg de peso, respectivamente.

Classicamente, os efeitos inflamatórios induzidos pela Cg evoluem de forma crescente, atingindo o valor máximo após três a quatro horas do estímulo. De fato, os dados deste experimento mostram um pico máximo de  $0,95 \pm 0,26$  mL (Fig. 2) na terceira hora, iniciando um declínio subsequente. Embora o modelo de edema de pata induzido por Cg em ratos seja amplamente utilizado para avaliar a atividade antiinflamatória de várias substâncias (LEYCK; PARNHAM, 1990; RAZA *et al.*, 1996; WINTER; RISLEY; NUSS, 1962), os mecanismos nele envolvidos não estão completamente esclarecidos.

A atividade farmacológica da dexametasona é bem conhecida e freqüentemente utilizada como parâmetro antiinflamatório em vários modelos animais experimentais como, por exemplo, no edema de pata em ratos (VEIGA JUNIOR *et al.*, 2006), na pleurisia (ABDEL-SALAM; EL-BATRAN, 2005), na liberação de mediadores inflamatórios em cultura de macrófagos (ALENCAR *et al.*, 2007), na asma (FULLMER *et al.*, 2005). Os resultados do presente ensaio mostraram que a dexametasona foi a mais potente e inibiu cerca de 94,20% do edema, enquanto a hidrocortisona o fez em apenas 47,49% na terceira hora. A hidrocortisona porém, mostrou efeitos significativos e equivalentes à dexametasona e diclofenaco apenas nas duas primeiras horas (Fig. 3), perdendo, consideravelmente, seus efeitos na terceira hora. Em contraste, os efeitos da dexametasona e diclofenaco perduraram durante todo o período experimental. Considerando os efeitos antiedematogênicos dos glicocorticóides, a diferença da atividade antiinflamatória pode ser atribuída às suas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas, relevando a maior potência antiinflamatória, meia vida e isenção de efeitos mineralocorticóides da dexametasona (RANG *et al.*, 2003).

Na terceira hora, tempo de efeito máximo da carragenina, das drogas não esteroidais, o diclofenaco mostrou maior efeito antiinflamatório, reduzindo o edema em 84,43%, seguido pelo meloxicam, lumiracoxibe (5 mg) e nimesulida, que reduziram o edema em 62,27%, 61,21% e 58,84%, respectivamente (Fig. 4). Os dados sugerem que as drogas com maior grau de seletividade para COX-2 sejam menos eficientes na modulação do edema quando comparadas com diclofenaco e dexametasona. Além disso, o aumento da dose de lumiracoxibe de 5 para 30 e 100 mg não melhorou a atividade anti-edematogênica ao longo do período experimental, mostrando atividade antiinflamatória significativa na primeira hora apenas na dose de 5mg/Kg. Exibiu, no entanto, leve tendência a favorecer o aumento EPICg na dose de 30mg/Kg, embora não significante (Fig. 5), sugerindo que o lumiracoxibe pode ter efeitos inespecíficos dose-dependentes que podem influenciar as fases iniciais do EPICg. Doses crescentes, entretanto, de lumiracoxibe mostraram redução nos efeitos nas fases tardias da inflamação, onde poderia exercer o seu melhor efeito inibitório, já que a expressão intensa de COX-2 ocorre a cerca da terceira hora (SEIBERT *et al.*, 1994; TORIYABE *et al.*, 2004) (Fig. 5).

Desde que o lumiracoxibe, inibidor seletivo para COX-2 (ESSER *et al.*, 2005) e a indometacina, seletiva para COX-1 (SAKAGUCHI *et al.*, 2006) exerçam efeitos inibitórios sobre o EPICg, isso sugere o envolvimento das duas COXs nesse processo. Além disso, aminoguanidina e L-NAME, inibidores seletivo e não seletivo da enzima óxido nítrico sintase (NOS), potencializaram os efeitos antiinflamatórios do diclofenaco (AL-MAJED *et al.*, 2003) e da indometacina (SAKAGUCHI *et al.*, 2006), respectivamente, mostrando também o envolvimento do óxido nítrico no EPICg. Embora altamente seletivo para a COX-2 e com boa atividade analgésica (KELLSTEIN *et al.*, 2004; ZELENAKAS *et al.*, 2004), o lumiracoxibe perdeu atividade na modulação do edema nas doses maiores (Fig. 5). Isso sugere o seu envolvimento em mecanismos independentes de sua atividade sobre a COX-2. Os possíveis efeitos alheios à inibição da COX-2 poderiam influenciar o próprio efeito antiinflamatório. Considerando que vários fatores de transcrição gênica sejam ativados na inflamação, como, por exemplo, AP-1 (ativador da proteína - 1), NF-κB (fator -κB nuclear) e CREB (proteína de ligação dos elementos de resposta do AMPc), a ativação do NF-κB e do CREB leva a transcrição gênica para a expressão para a COX-2 e NOSi (BAEUERLE, 1998; MAYR; MONTMINY, 2001; PAHL, 1999).



Drogas seletivas COX-2 como etoricoxibe inibe a ativação do NF- $\kappa$ B e CREB (NIEDERBERGER; MANDERSCHIED; GEISLINGER, 2006), que induzem a expressão para COX-2 e NOSi pró-inflamatórias pela formação de PGs e NO, respectivamente. O lumiracoxibe, entretanto, apresenta atividade inibitória sobre a ativação do NF- $\kappa$ B, mas não tem efeito sobre a ativação do AP-1 nem do CREB (NIEDERBERGER; MANDERSCHIED; GEISLINGER, 2006). Assim, permanece a atividade de via de transcrição gênica dependente do CREB não inativada pelo lumiracoxibe, que leva a expressão para COX-2 e NOSi. Conseqüentemente, ocorreria a elevação das taxas de PGs e NO, dois potentes vasodilatadores induzidos na fisiopatologia do EPICg. Isso permite especular, pelo menos em parte, a redução nos efeitos do lumiracoxibe sobre o EPICg. Essa hipótese ganha consistência ao considerar que o NO esteja envolvido na manutenção do EPICg durante as fases tardias e sustentadas da inflamação (DI ROSA; GIROUD; WILLOUGHBY, 1971; SALVEMINI *et al.*, 1996) e que o pico de expressão de COX-2 ocorre na terceira hora (SEIBERT *et al.*, 1994). Se o aumento das doses do lumiracoxibe exerce efeitos sobre a expressão de COX-2 e de NO podendo influenciar o EPICg, os nossos dados são insuficientes para qualquer conclusão. Entretanto, as maiores doses de lumiracoxibe sendo menos eficazes, apóia a idéia de que o aumento das doses pode influenciar mecanismos pró-inflamatórios independentes da atividade da COX-2 que requerem maiores investigações para a sua elucidação.

Vários trabalhos reportam a eficiência analgésica da nimesulida (DUFFY *et al.*, 2003; RAINSFORD; MEMBERS OF THE CONCENSUS REPORT GROUP ON NIMESULIDE, 2006) e sua inibição seletiva para a COX-2 (WARNER; MITCHELL, 2004). Adicionalmente, há evidências de que o aumento dos níveis de AMPc, assim como a redução de sua degradação pelos efeitos dos inibidores da fosfodiesterases (PDE), estão implicados na hiperalgesia (OUSEPH; KHASAR; LEVINE, 1995; TAIWO; LEVINE, 1991). Dentre as fosfodiesterases, a do tipo IV (PDE IV) predomina nas células inflamatórias com o papel de degradar os nucleotídeos cíclicos inibidores da ativação celular (CAMPOS *et al.*, 2003; TORPHY, 1998). Se a degradação desses nucleotídeos for impedida, reforça a idéia de que os inibidores da PDE IV tenham o possível papel antiinflamatório. Assim, foi demonstrado o envolvimento do AMPc e de nucleotídios cíclicos na modulação da

inflamação (BOURNE *et al.*, 1974; KALINER; AUSTEN, 1974) e um possível papel antiinflamatório dos inibidores seletivos da PDE IV como o rolipram e cilomilast (CAMPOS *et al.*, 2003) pelo fato de reduzirem a ativação celular. Outras evidências também mostram que a ativação da via do óxido nítrico-GMPc induza efeitos antinociceptivos (DUARTE; LORENZETTI; FERREIRA, 1990.) Sabe-se que a nimesulida exerce parte de seus efeitos farmacológicos pela inibição da COX-2 implicados na sua ação antiinflamatória, os dados mostraram menor atividade antiedematogênica em relação ao diclofenaco (Fig. 4). Parte dos efeitos analgésicos da nimesulida, entretanto, depende da ativação da via óxido nítrico-GMPc (ISLAS-CADENA; AGUIRRE-BAÑUELOS; GRANADOS-SOTO, 1999), um efeito analgésico adicional aos decorrentes da inibição da COX. Isso sugere que a nimesulida tenha efeitos independentes da inibição da COX. Além de ativar a via do óxido nítrico-GMPc com a geração de óxido nítrico livre (ISLAS-CADENA; AGUIRRE-BAÑUELOS; GRANADOS-SOTO, 1999), a nimesulida induz a liberação de histamina (BENNETT; VILLA, 2000), dois potentes vasodilatadores implicados na formação do edema. Assim, seria possível que esses mecanismos influenciassem de forma desfavorável da nimesulida sobre o EPICg, consistentemente, com os nossos resultados que mostram moderada atividade inibitória sobre o EPICg, atingindo as mesmas proporções inibitórias do lumiracoxibe (5mg) e do meloxicam na terceira hora do estímulo com Cg (Fig. 4). Embora sejam clássicos analgésicos, se essas três drogas possuem algum mecanismo em comum sobre a expressão de COX-2 e NOSi que explique o comportamento farmacológico semelhante na terceira hora, momento crucial do volume de EPICg, precisa-se de elucidação. Adicionalmente, a nimesulida exerce atividade inibitória sobre a PDE IV (OTTONELLO *et al.*, 1999) e potencializa os efeitos analgésicos induzidos pelos inibidores da PDE IV, sem interferir na modulação da atividade antiinflamatória (KUMAR; JAIN; KULKARNI, 2000). Isso sugere que a sua atividade analgésica envolve os efeitos sobre a PDE IV adicionais aos efeitos decorrentes da inibição da COX. Desde que a nimesulida iniba a atividade da PDE IV com possível elevação os níveis de AMPc, pode ser que esse seja mais um mecanismo capaz de influenciar a transcrição gênica via CREB com aumento da expressão gênica para COX-2 e NOSi (MAYR; MONTMINY, 2001), isso poderia descompensar aos próprios efeitos antiinflamatórios decorrentes da inibição da COX. Nossos resultados mostram que a nimesulida reduziu 58,84% do edema, um valor próximo

dos 61,21% do lumiracoxibe (5mg) e 62,27% do meloxicam, contrastando-se com 84,43% do diclofenaco (Fig. 4), mas os dados são insuficientes para detalhar como se comportam em conjunto os mecanismos envolvidos nos efeitos da nimesulida na fisiopatologia no EPICg em ratos.

O diclofenaco é uma droga antiinflamatória com baixa seletividade para a COX-2 (CRYER; FELDMAN, 1998), classicamente utilizada em modelos animais para estudo da inflamação (SÜMEN; CIMSIT; EROGLU, 2001). Diferentemente dos demais antiinflamatórios não esteroidais testados, o diclofenaco foi o mais potente e com o efeito sustentado durante todo o período experimental, similar ao observado com a indometacina (SEIBERT *et al.*, 1994), seletiva para COX-1, inibindo cerca de 84,43% do edema na terceira hora (Fig.7). Estudos prévios com diclofenaco mostram efeitos equivalentes aos da presente metodologia sobre o EPICg em ratos (AL-MAJED *et al.*, 2003). Desde que no edema induzido por Cg predomine a COX-1 nas primeiras duas horas seguido de predomínio da COX-2 na terceira hora do estímulo por Cg (SEIBERT *et al.*, 1994; TORIYABE *et al.*, 2004) e que o diclofenaco afete, indistintamente, ambas as isoformas de COX, isso pode implicar nos seus efeitos mais potentes e duradouros quando comparados às drogas seletivas COX-2 testadas. Diferentemente da COX-1, presente de forma inalterada durante todo o período experimental, interessante, o momento de maior expressão para a COX-2 é na terceira hora após a injeção de Cg. Aqui, um inibidor seletivo COX-2 (SC-58125) e um seletivo COX-1 (indometacina), reduziram cerca de 50% e 80% do edema induzido por Cg, respectivamente (SEIBERT *et al.*, 1994), valores próximos deste ensaio. Esses são resultados extremamente similares aos da presente pesquisa, quando os equiparou ao lumiracoxibe e ao diclofenaco, também seletivo COX-2 e não seletivos, respectivamente (Fig. 7), sugerindo que drogas sem seletividade possam ser mais eficientes na modulação do edema inflamatório. O fato de a COX-1 ter suas taxas teciduais aparentemente inalteradas nas primeiras três horas da indução por Cg, e que a expressão para COX-2 aumente, consideravelmente, na terceira hora (SEIBERT *et al.*, 1994), sugere que as PGs COX-1-dependentes não estão envolvidas nas fases iniciais EPICg. Desde que o NO esteja envolvido na manutenção do edema durante as fases tardias e sustentadas da inflamação (DI ROSA; GIROUD; WILLOUGHBY, 1971; SALVEMINI *et al.*, 1996), isso aguça a curiosidade de saber se o efeito sustentado do

diclofenaco decorre de seus efeitos iniciais e tardios sobre a COX-1 e COX-2, respectivamente, ou, se os efeitos inibitórios na liberação de NO (BERG *et al.*, 1999) teriam efeitos adicionais na modulação do EPICg. Além disso, nas fases iniciais do edema de pata induzido por Cg há formação de bradicinina (BD) (HARGREAVES *et al.*, 1988) que não é inibida pelo diclofenaco (INOUE *et al.*, 1991), sugerindo que a inibição inicial sobre o EPICg não depende dos efeitos sobre a formação de BD. Se, porém, o diclofenaco tem papel na atividade ou liberação de aminas vasoativas liberadas nas fases iniciais da inflamação, além de seus efeitos sobre a COX, merece outras investigações para tentar explicar os seus efeitos nas fases iniciais do EPICg.

Alguns trabalhos mostram grande seletividade para COX-2 da nimesulida (CULLEN *et al.*, 1998), outros também mostram seletividades COX-2 próximas entre meloxicam e nimesulida (WARNER *et al.*, 1999) e seletividade COX-2 inferior do meloxicam quando comparado com nimesulida e diclofenaco (PATRIGNANI, 2000). Por outro lado, a seletividade COX-2 do meloxicam é superior ao da nimesulida e do diclofenaco (WARNER; MITCHELL, 2004). A literatura, portanto, parece ainda indefinida quanto ao grau de seletividade COX-2 do meloxicam. O comportamento inibitório do meloxicam sobre o EPICg, todavia, foi compatível com as drogas seletivas COX-2, perdendo, acentuadamente, efeitos na terceira hora, atingindo patamares inibitórios equivalentes ao lumiracoxibe (5mg) e nimesulida (Fig. 4). Nas duas primeiras horas, porém, foi mais eficiente, com possíveis efeitos sobre a COX-1, que está presente durante todo o processo inflamatório. Isso sugere que, além de possíveis efeitos alheios à atividade sobre as COXs, o diferencial no grau de seletividade para a COX-2 dessas drogas pode influenciar a atividade moduladora nas fases iniciais e tardias do EPICg. Isto é, drogas mais seletivas COX-2 podem ser menos eficientes na modulação do EPICg, a despeito da eficácia analgésica bem estabelecida. Semelhantemente à nimesulida, os efeitos analgésicos do meloxicam envolvem a ativação da via do óxido nítrico-GMPc. Por exemplo, os efeitos do meloxicam são bloqueados de maneira dose-dependente pelos inibidores da NOS e da guanilatociclase, em testes de analgesia com formalina (AGUIRRE-BNUELOS; GRANADOS-SOTO, 2000), sugerindo o envolvimento do NO na analgesia induzida pelo meloxicam, apesar do papel vasodilatador do NO que contribuiria para o edema. Outro estudo em EPICg, um inibidor seletivo da NOSi,

aminoguanidina, potencializou os efeitos antiinflamatórios do meloxicam (DUDHGAONKAR *et al.*, 2006), reforçando as evidências do envolvimento do NO na inflamação.

Finalmente, a literatura dá evidências de uma complexa interação e modulação mútua entre a produção de COX e a síntese de NO. O NO é capaz de ativar a COX (MACCARRONE; PUTTI; FINAZZI AGRO, 1997; SALVEMINI *et al.*, 1993) que leva à síntese de PGs. Por sua vez, a PGE<sub>2</sub> ativa a NOS (DIETER *et al.*, 1999) que produziria NO. Inibindo a atividade da COX reduz-se a expressão de NOSi e a atividade de macrófagos (AEBERHARD *et al.*, 1995; POSADAS *et al.*, 2000) apoiando a idéia de que as PGs ativam a NOS. Em contraste, NO e PGE<sub>2</sub> possuem um mecanismo regulador negativo entre si ao nível da atividade enzimática ou na expressão de proteínas (PANG; HOULT, 1997; SWIERKOSZ *et al.*, 1995). Essas informações em conjunto sugerem a existência de um perfeito e sensível mecanismo autorregulador entre as taxas de NO e PGs. Mas o exato mecanismo farmacológico e a sua relevância na modulação do edema precisam ser elucidados, principalmente sobre o papel de suas ações conjuntas, já que a NOSi e a COX-2 são induzidas no processo inflamatório. Portanto, se uma droga seletiva COX-2 seria capaz de desbalancear esse sistema em favor da elevação das taxas NO e facilitar seus efeitos na formação do edema precisa ser investigado. Assim, considerando a intensa expressão de COX-2, o papel do NO na manutenção tardia do EPICg e a interação biológica entre NO e PGs, poder-se-ia formular uma hipótese sobre a perda de eficácia antiinflamatória das drogas seletivas COX-2 nas fases tardias do EPICg, sem no entanto perder a eficácia analgésica, já que o NO está envolvido nos mecanismos antinociceptivos. Tomando nossos resultados em conjunto, parece que as drogas seletivas COX-2 são menos eficazes na modulação do EPICg quando comparado com drogas não seletivas ou com baixa seletividade para a COX-2 com o diclofenaco.

## **5 CONCLUSÕES**

---

## 5 CONCLUSÕES

Das drogas antiinflamatórias esteroidais, a dexametasona apresentou maior eficácia na modulação do edema de pata induzido por carragenina em ratos.

Das drogas antiinflamatórias não esteroidais, o diclofenaco apresentou maior eficácia na modulação do edema de pata induzido por carragenina em ratos.

Nossos resultados sugerem que o aumento da seletividade COX-2 reduz a eficácia na modulação tardia do EPICg.

O aumento das doses de lumiracoxibe reduziu a eficácia na modulação do EPICg.

Das drogas antiinflamatórias não esteroidais, apenas o diclofenaco apresentou efeito sustentado durante todo o período experimental.

Dos antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais a dexametasona apresentou melhor efeito na modulação do EPICg.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDEL-SALAM, O.M.; EL-BATRAN. S. Pharmacological investigation of trimetazidine in models of inflammation, pain and gastric injury in rodents. **Pharmacology**, v.75, n. 3, p. 122-132, Nov. 2005.
- AEBERHARD, E.E.; HENDERSON, S.A.; ARABOLOS, N.S.; GRISCAVAGE, J.M.; CASTRO, F.E.; BARRETT, C.T.; IGNARRO, L.J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit expression of the inducible nitric oxide synthase gene. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 208, n. 3, p.1053-1059, Mar. 1995.
- AGUIRRE-BANUELOS, P.; GRANADOS-SOTO, V. Evidence for the participation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway in the antinociceptive action of meloxicam in the formalin test. **Eur. J. Pharmacol.**, v.395, n. 1, p.9-13, Apr. 2000.
- ALENCAR, N.M.; ASSREUY, A.M.; HAVT, A.; BENEVIDES, R.G.; DE MOURA, T.R.; DE SOUZA, R.B.; RIBEIRO, R.A.; CUNHA, F.Q.; CAVADA, B.S. Vatairea macrocarpa (Leguminosae) lectin activates cultured macrophages to release chemotactic mediators. **Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.**, v. 374, n. 4, p. 275-282, Jan. 2007.
- AL-MAJED, A.A.; KHATTAB, M.; RAZA, M.; AL-SHABANAH, O.A.; MOSTAFA, A.M. Potentiation of diclofenac-induced anti-inflammatory response by aminoguanidine in carrageenan-induced acute inflammation in rats: the role of nitric oxide. **Inflamm. Res.**, v. 52, n. 9, p. 378-382, Sep. 2003.
- BAEUERLE, P.A. Pro-inflammatory signaling: last pieces in the NF-kappaB puzzle? **Curr. Biol.**, v. 8, n. 1, p. R19-22, Jan. 1998.
- BENNETT, A.; VILLA, G. Nimesulide: an NSAID that preferentially inhibits COX-2, and has various unique pharmacological activities. **Expert Opin Pharmacother**, v. 1, n. 2, p. 277-286, Jan. 2000.
- BERG, J.; FELLIER, H.; CHRISTOPH, T.; GRARUP, J.; STIMMEDER, D. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. **Inflamm Res.**, v. 48, n. 7, p. 369-379, Jul. 1999.
- BOURNE, H.R.; LICHTENSTEIN, L.M.; MELMON, K.L.; HENNEY, C.S.; WEINSTEIN, Y.; SHEARER, G.M. Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP. **Science**, v. 184, n. 132, p. 19-28, Apr. 1974.
- CAMPOS, H.; XISTO, D.; ZIN, W.A.; ROCCO, P.R.M. Phosphodiesterase inhibitors: new perspectives on an old therapy for asthma? **J. Pneumol.**, v. 29, n. 6, p. 405-412, Nov./Dec. 2003.

CAPONE, M.L.; TACCONELLI, S.; SCIULLI, M.G.; PATRIGNANI, P. Clinical pharmacology of selective COX-2 inhibitors. **Int. J. Immunopathol. Pharmacol.**, v. 16, suppl. 2, p. 49-58, May/Aug. 2003.

CROFFORD L.J., LIPSKY P.E., BROOKS P., ABRAMSON S.B., SIMON L.S., VAN DE PUTTE L.B.A. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. **Arthritis Rheum.**, v. 43, n. 1, p. 4-13, Jan 2000.

CRYER, B.; FELDMAN, M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Am. J. Med.**, v. 104, n. 5, p. 413-321, May 1998.

CULLEN, L.; KELLY, L.; CONNOR, S.O.; FITZGERALD, D.J. Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in man. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 287, n. 2, p. 578-582, Nov. 1998.

CUZZOCREA, S.; ZINGARELLI, B.; HAKE, P.; SALZMAN, A.L.; SZABO C. Antiinflammatory affects of mercaptoethylguanidine, a combined inhibitor of nitric oxide synthase and peroxynitrite scavenger, in carrageenan-induced models of inflammation. **Fre. Radic. Biol. Méd.**, v. 24, n. 3, p. 450-459, Feb. 1998.

DE SOUZA, G.E.; CARDOSO, R.A.; MELO, M.C.; FABRÍCIO, A.S.; SILVA, V.M.; LORA, M.; DE BRUM-FERNANDES, A.J.; ERA, G.A.; FERREIRA, S.H.; ZAMPRONIO, A.R. A comparative study of the antipyretic effects of indomethacin and dipyron in rats. **Inflammas. Res.**, v. 51, n. 1, p. 24-32, Jan. 2002.

DI ROSA, M.; GIROUD, J.P.; WILLOUGHBY, D.A. Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. **J. Pathol.**, v. 104, n. 1, p. 15-29, May 1971.

DIETER, P.; HEMPEL, U.; KAMIONKA, S.; KOLADA, A.; MALESSA, B.; FITZKE, E.; TRAN-THI, T.A. Prostaglandin E2 affects differently the release of inflammatory mediators from resident macrophages by LPS and muramyl tripeptides. **Mediators Inflamm.**, v. 8, n. 6, p. 295-303, 1999.

DUARTE, I.D.G.; LORENZETTI, B.B.; FERREIRA, S.H. Peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 186, n. 2/3, p. p. 289-293, Sept. 1990.

DUDHGAONKAR, S.P.; TANDAN, S.K.; BHAT, A.S.; JADHAV, S.H.; KUMAR, D. Synergistic anti-inflammatory interaction between meloxicam and aminoguanidine hydrochloride in carrageenan-induced acute inflammation in rats. **Life Sci.**, v. 78, n. 10, p. 1044-1448, Feb. 2006.

DUFFY, T.; BELTON, O.; BRESNIHAN, B.; FITZGERALD, O.; FITZGERALD, D. Inhibition of PGE2 production by nimesulide compared with diclofenac in the acutely inflamed joint of patients with arthritis. **Drugs**, v. 63, suppl. 1, p. 31-36, 2003.

ESSER, R.; BERRY, C.; DU, Z.; DAWSON, J.; FOX, A.; FUJIMOTO, R.A.; HASTON, W.; KIMBLE, E.F.; KOEHLER, J.; PEPPARD, J.; QUADROS, E.; QUINTAVALLA, J.; TOSCANO, K.; URBAN, L.; VAN DUZER, J.; ZHANG, X.; ZHOU, S.; MARSHALL, P.J. Preclinical pharmacology of lumiracoxib: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2. **Br. J. Pharmacol.**, v. 144, n. 4, p. 538-550, Feb. 2005.

FULLMER, J.J.; KHAN, A.M.; ELIDEMIR, O.; CHIAPPETTA, C.; STARK, J.M.; COLASURDO, G.N. Role of cysteinyl leukotrienes in airway inflammation and responsiveness following RSV infection in BALB/c mice. **Pediatr. Allergy Immunol.**, v. 16, n. 7, p. 593-601, Nov. 2005.

GRAHAM, G.G.; SCOTT, K.F. Mechanism of action of paracetamol. **Am. J. Ther.**, v. 12, n. 1, p. 46-55, Jan./Feb. 2005.

GRAHAM, G.G.; SCOTT, K.F. Mechanisms of action of paracetamol and related analgesics. **Inflammopharmacology**, v. 11, n. 4, p. 401-413, 2003.

HARGREAVES, K.; DUBNER, R.; BROW, F.; FLORES, C.; JORIS, J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. **Pain**, v. 32, n. 1, p. 77-88, Jan. 1988.

HARRIS, R.C.; MCKANNA, J.A.; AKAI, Y.; JACOBSON, H.R.; DUBOIS, R.N.; BREYER, M.D. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. **J. Clin Invest.**, v. 94, n. 6, p. 2504-2510, Dec. 1994.

HUNTJENS DR, DANHOF M, DELLA PASQUA OE. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations and biomarkers in the development of COX-2 inhibitors. **Rheumatology (Oxford)**, v. 44, n. 7, p. 846-59, Jul. 2005.

INOUE, K.; MOTONAGA, A.; NISHIMURA, T.; YOKOTA, M.; MIKI, N.; FUJISAWA, H.; UEDA, F.; SHIBATA, Y.; KIMURA, K. Mechanism of anti-inflammatory action of etodolac. **Arzneimittelforschung**, v. 41, n. 3, p. 235-239, Mar. 1991.

ISLAS-CADENA, M.; AGUIRRE-BAÑUELOS, P.; GRANADOS-SOTO, V. Evidence for the participation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway in the antinociceptive effect of nimesulide. **J. Pharmacol. Toxicol. Methods**, v. 42, n. 2, p. 87-92, Oct. 1999.

KALINER, M.; AUSTEN, K.F. Cyclic nucleotides and modulation of effector systems of inflammation. **Biochem. Pharmacol.**, v. 23, n. 4, p. 763-771, Feb. 1974.

KELLSTEIN, D.; OTT, D.; JAYAWARDENE, S.; FRICKE, J. Analgesic efficacy of a single dose of lumiracoxib compared with rofecoxib, celecoxib and placebo in the treatment of post-operative dental pain. **Int. J. Clin. Pract.**, v. 58, n. 3, p. 244-250, Mar. 2004.

KHAN, A.A.; BRAHIM, J.S.; ROWAN, J.S.; DIONNE, R.A. In vivo selectivity of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor in the oral surgery model. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 72, n. 1, p. 44-49, Jul. 2002.

KHAN, A.A.; IADAROLA, M.; YANG, H.Y.; DIONNE, R.A. Expression of COX-1 and COX-2 in a Clinical Model of Acute Inflammation. **J. Pain.**, v. 8, n. 4, p. 349-54, Apr. 2007.

KUMAR, A.; JAIN, N.K.; KULKARNI, S.K. Analgesic and anti-inflammatory effects of phosphodiesterase inhibitors. **Indian J. Exp. Biol.**, v. 38, n. 1, p. 26-30, Jan. 2000.

LEE, Y.; RODRIGUEZ, C.; DIONNE, R.A. The role of COX-2 in acute pain and the use of selective COX-2 inhibitors for acute pain relief. **Curr. Pharm. Des.**, v. 11, n. 14, p. 1737-1755, 2005.

LEYCK, S.; PARNHAM, M.J. Acute antiinflammatory and gastric effects of the seleno-organic compound ebselen. **Agents Actions**, v. 30, p. 426-431, 1990.

MACCARRONE, M.; PUTTI, S.; FINAZZI AGRO, A. Nitric oxide donors activate the cyclo-oxygenase and peroxidase activities of prostaglandin H synthase. **FEBS Lett.**, v. 410, n. 2/3, p. 470-476, Jun. 1997.

MARZOCCO, S., DI PAOLA, R., SERRAINO, I., SORRENTINO, R., MELI, R., MATTACERASO, G., CUZZOCREA, S., PINTO, A., AUTORE, G. Effect of methylguanidine in carrageenan-induced acute inflammation in rats. **European Journal of Pharmacology.**, v. 484, n.2-3, p. 341-350, Jan. 2004.

MAYR, B.; MONTMINY, M. Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB. **Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.**, v. 2, n. 8, p. 599-609, Aug. 2001.

MIZUNO, H.; SAKAMOTO, C.; MATSUDA, K.; WADA, K.; UCHIDA, T.; NOGUCHI, H.; AKAMATSU, T.; KASUGA, M. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. **Gastroenterology**, v. 112, n.2, p. 387-397, Feb. 1997.

NANTEL, F. DENIS, D.; GORDON, R.; NORTHEY, A.; CIRINO, M.; METTERS, K.M.; CHAN, C.C. Distribution and regulation of cyclooxygenase-2 in carrageenan-induced inflammation. **Br. J. Pharmacol.**, v.128,n.4, p. 853-859, Oct. 1999.

NIEDERBERGER, E.; MANDERSCHIED, C.; GEISLINGER, G. Different COX-independent effects of the COX-2 inhibitors etoricoxib and lumiracoxib. **Biochem. Biophys. Res. Commun**, v. 342, n. 3, p. 940-948, Apr. 2006.

OTTONELLO, L.; AMELOTTI, M.; BARBERA, P.; DAPINO, P.; MANCINI, M.; TORTOLINA, G.; DALLEGRI, F. Chemoattractant-induced release of elastase by

tumor necrosis factor-primed human neutrophils: auto-regulation by endogenous adenosine. **Inflamm. Res.**, v. 48, n. 12, p. 637-642, Dec. 1999.

OUSEPH, A.K.; KHASAR, S.G.; LEVINE, J.D. Multiple second messenger systems act sequentially to mediate rolipram-induced prolongation of prostaglandin E2-induced mechanical hyperalgesia in the rat. **Neuroscience**, v. 64, n. 3, p. 769-776, Feb. 1995.

PAHL, H.L. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. **Oncogene**, v. 18, n. 49, p. 6853-6866, Nov. 1999.

PANG, L.; HOULT, J.R. Repression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 by prostaglandin E2 and other cyclic AMP stimulants in J774 macrophages. **Biochem. Pharmacol.**, v. 53, n. 4, p. 493-500, Feb. 1997.

PATRIGNANI, P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 and colorectal cancer. **Toxicol Lett.**, v. 15, p. 493-8, Mar. 2000.

POSADAS, I.; TERCENIO, M.C.; GUILLEN, I.; FERRANDIZ, M.L.; COLOMA, J.; PAYA, M.; ALCARAZ, M.J. Co-regulation between cyclo-oxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression in the time-course of murine inflammation. **Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.**, v. 361, n. 1, p. 98-106, Jan. 2000.

RAINSFORD, K.D.; MEMBERS OF THE CONCENSUS REPORT GROUP ON NIMESULIDE. Nimesulide - a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus. **Curr. Med. Res. Opin.**, v. 22, n. 6, p. 1161-1170, Jun 2006.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. The pituitary and adrenal cortex. *In*: \_\_\_\_\_. **Pharmacology**. 5. ed. Churchill Livingstone: Edinburgh, 2003. p. 404-420.

RAZA, M.; DHARIWAL, M.A.H.; AGEEL, A.M.; QURESHI, S. Evaluation of the antiinflammatory activity of sodium valproate in rats and mice. **Gen. Pharmacol.**, p. 27, n.8, p. 1395-400, Dec. 1996.

SAKAGUCHI, Y.; SHIRAHASE, H.; KUNISHIRO, K.; ICHIKAWA, A.; KANDA, M.; UEHARA, Y. Synergistic effect of nitric oxide synthase and cyclooxygenase inhibitors on carrageenan-induced paw edema in rats. **Arzneimittelforschung**, v. 56, n. 10, p. 695-699, 2006.

SALVEMINI, D.; MISKO, T.P.; MASFERRER, J.L.; SEIBERT, K.; CURRIE, M.G.; NEEDLEMAN, P. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 90, n. 15, p. 7240-7244, Aug. 1993.

SALVEMINI, D.; WANG, Z.Q.; WYATT, P.S.; BOURDON, D.M.; MARINO, M.H.; MANNING, P.T.; CURRIE, M.G. Nitric oxide: a key mediator in the early and late

phase of carrageenan-induced rat paw inflammation. **Br. J. Pharmacol.**, v. 118, n. 4, p. 829-838, Jun. 1996.

SEIBERT, K.; ZHANG, Y.; LEAHY, K.; HAUSER, S.; MASFERRER, J.; PERKINS, W.; LEE, L.; ISAKSON, P. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 91, n. 25, p. 12013-12017, Dec. 1994.

SÜMEN, G.; CIMSIT, M.; EROGLU, L. Hyperbaric oxygen treatment reduces carrageenan-induced acute inflammation in rats. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 431, n. 2, p. 265-268, Nov. 2001.

SWIERKOSZ, T.A.; MITCHELL, J.A.; WARNER, T.D.; BOTTING, R.M.; VANE, J.R. Co-induction of nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase: interactions between nitric oxide and prostanoids. **Br. J. Pharmacol.**, v. 114, n. 7, p. 1335-1342, Apr. 1995.

TAIWO, Y.O.; LEVINE, J.D. Further confirmation of the role of adenylyl cyclase and of cAMP-dependent protein kinase in primary afferent hyperalgesia. **Neuroscience**, v. 44, n. 1, p. 131-135, 1991.

TORIYABE, M.; OMOTE, K.; KAWAMATA, T.; NAMIKI, A. Contribution of interaction between nitric oxide and cyclooxygenases to the production of prostaglandins in carrageenan-induced inflammation. **Anesthesiology**, v. 101, n. 4, p. 983-990, Oct. 2004.

TORPHY, T.J. Phosphodiesterase isozymes: molecular targets for novel antiasthma agents. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 157, n. 2, p. 351-370, Feb. 1998.

VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nature (New Biol.)**, v. 231, n. 25, p. 231-235, Jun. 1971.

VEIGA JÚNIOR, V.F.; ZUNINO, L.; PATITUCCI, M.L.; PINTO, A.C.; CALIXTO, J.B. The inhibition of paw oedema formation caused by the oil of *Copaifera multijuga* Hayne and its fractions. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 58, n. 10, p. 1405-1410, Oct. 2006.

WARNER, T.D.; GIULIANO, F.; VOJNOVIC, I.; BUKASA, A.; MITCHELL, J.A.; VANE, J.R. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 96, n. 13, p. 7563-7568, Jun. 1999.

WARNER, T.D.; MITCHELL, J.A. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. **FASEB J.**, v. 18, n. 7, p. 790-804, May 2004.

WINTER, C.A.; RISLEY, E.A.; NUSS, G.W. Carrageenan-induced edema in hind paw of the rat an assay for antiinflammatory drugs. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 111, p. 544-547, 1962.

ZELENAKAS, K.; FRICKE JR., J.R.; JAYAWARDENE, S.; KELLSTEIN, D. Analgesic efficacy of single oral doses of lumiracoxib and ibuprofen in patients with postoperative dental pain. **Int. J. Clin. Pract.**, v. 58, n. 3, p. 251-256, Mar. 2004.

ZIMMERMANN, K.C.; SARBIA, M.; SCHROR, K.; WEBER, A.A. Constitutive cyclooxygenase-2 expression in healthy human and rabbit gastric mucosa. **Mol. Pharmacol.**, v. 54, n. 3, p. 536-540, Sept. 1998.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)



[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)