

ANTÔNIO CARLOS PINHEIRO DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL EFEITO
ANTIINFLAMATÓRIO DA PIOGLITAZONA
(AGONISTA DE PPAR γ) E DO FENOFIBRATO
(AGONISTA DE PPAR α) EM DIFERENTES
MODELOS EXPERIMENTAIS *IN VIVO***

Belo Horizonte
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
2005

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

ANTÔNIO CARLOS PINHEIRO DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL EFEITO
ANTIINFLAMATÓRIO DA PIOGLITAZONA
(AGONISTA DE PPAR γ) E DO FENOFIBRATO
(AGONISTA DE PPAR α) EM DIFERENTES
MODELOS EXPERIMENTAIS *IN VIVO***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Márcio M. Coelho

**Belo Horizonte
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
2005**

Pensar é mais interessante que saber, mas é menos interessante que olhar.

Johann Wolfgang von Goethe

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me contemplar com uma vida repleta de felicidade.

Ao Prof. Márcio de Matos Coelho, por me despertar um olhar crítico para a ciência. Considero-o um orientador inigualável em todos os bons sentidos.

Aos amigos do laboratório Caryne, Elias, Leonardo, Karina, Kellen e Flávia, pela cooperação e pelos momentos de alegria e diversão.

À médica veterinária Maria Adelaide Fernandes e ao funcionário José Batista Viturino, pela cooperação e boa-vontade.

À Profa. Maria das Graças Lins Brandão, por me apresentar à pesquisa e pelo constante incentivo.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, aos professores do Curso de Pós-Graduação em Fisiologia e Farmacologia do ICB e aos bibliotecários da Faculdade de Farmácia, do ICB e da Biblioteca Central.

À indústria farmacêutica Takeda Chemical Industries, LTD., Japão, pela concessão da amostra de pioglitazona.

Ao meu pai, a minha mãe, ao meu irmão Rodrigo, a minha irmã Mariana e a minha tia Lourdes, pessoas que amo muito, por serem uma família incrível que me respeitou em todas as decisões e por me incentivarem sempre.

À Graziely, minha companheira e amor da minha vida, por uma grande quantidade de boas ações que não caberiam em todas as folhas desse trabalho.

Às agências de fomento CAPES, CNPq e FAPEMIG, pela concessão de bolsa e auxílio financeiro.

RESUMO

Os receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPAR) são fatores de transcrição regulados por ligantes que controlam a expressão de diversos genes por meio da interação direta com seqüências específicas do DNA. Os agonistas desses receptores foram originalmente aprovados para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e de dislipidemias. Diversos estudos demonstraram que os agonistas de PPAR, em adição aos seus efeitos sobre o metabolismo de carboidratos e lipídeos, apresentam algumas propriedades antiinflamatórias. Entretanto, muitos desses estudos foram conduzidos *in vitro*, sendo que os efeitos dessas drogas em modelos experimentais de nocicepção, edema, febre e granuloma ainda não foram amplamente investigados. Assim, o presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da pioglitazona (agonista PPAR γ) e do fenofibrato (agonista PPAR α) em modelos experimentais de edema, nocicepção, febre e granuloma, de forma a obter um conhecimento mais amplo sobre o potencial efeito antiinflamatório dessas drogas. O tratamento agudo com pioglitazona (50 ou 100 mg/kg, i.p.) ou os tratamentos agudo e prolongado com fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, *p.o.*) não inibiram a resposta nociceptiva induzida pelo calor no modelo de placa quente em camundongos. De forma semelhante, a pioglitazona e o fenofibrato não inibiram a primeira fase da resposta nociceptiva induzida por formaldeído em camundongos. Entretanto, a segunda fase dessa resposta foi inibida pelo tratamento agudo com pioglitazona (1, 5 ou 25 mg/kg, i.p.) ou pelo tratamento prolongado com fenofibrato (100 ou 300 mg/kg.dia, *p.o.*, sete dias). O tratamento agudo com pioglitazona (10 ou 50 mg/kg, i.p.) ou com fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, *p.o.*) não inibiu a alodínia mecânica induzida por carragenina em ratos. Entretanto, a fase inicial dessa resposta foi inibida pelo tratamento prolongado com fenofibrato (100 ou 300 mg/kg.dia, *p.o.*, sete dias). O tratamento agudo com pioglitazona (10, 25 ou 50 mg/kg, i.p.) e o tratamento agudo (100 ou 300 mg/kg, *p.o.*) ou prolongado (100 ou 300 mg/kg.dia, *p.o.*, sete dias) com o fenofibrato inibiram o edema de pata induzido por carragenina em ratos. Embora pioglitazona e fenofibrato tenham inibido o edema e a alodínia induzidos por carragenina, os efeitos sobre as respostas induzidas por PDD, um ativador de proteína quinase C, não foram muito expressivos. A alodínia mecânica induzida pelo PDD em ratos não foi inibida por nenhum dos agonistas. Entretanto, o edema de pata induzido por esse estímulo inflamatório foi parcialmente atenuado pelo tratamento agudo com pioglitazona (50 mg/kg, i.p.). Em um modelo de uma manifestação sistêmica da inflamação, a resposta febril induzida por LPS em ratos, observou-se que o tratamento agudo ou prolongado com fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, *p.o.*) não induziu efeito antipirético. Entretanto, o tratamento agudo com pioglitazona (10 ou 50 mg/kg, i.p.) aumentou a magnitude da resposta febril induzida por LPS e elevou a temperatura colônica *per se*. O tratamento prolongado com pioglitazona (10 ou 25 mg/kg.dia, i.p., sete dias) ou com fenofibrato (100 ou 300 mg/kg.dia, *p.o.*, sete dias) não inibiu o granuloma induzido pelo implante subcutâneo de algodão em ratos. Concluindo, os resultados do estudo demonstram que a pioglitazona e o fenofibrato, agonistas de PPAR γ e PPAR α , respectivamente, apresentam atividades antinociceptiva e antiedematogênica em diferentes modelos experimentais. Os resultados representam a primeira demonstração da atividade antinociceptiva e antiedematogênica do fenofibrato e da pioglitazona e fornecem suporte adicional ao potencial uso dos agonistas de PPAR α e PPAR γ no tratamento de diferentes condições inflamatórias.

PALAVRAS CHAVES: PPAR α , PPAR γ , fenofibrato, pioglitazona, nocicepção, edema, granuloma, febre.

SUMMARY

Peroxisome proliferator activated receptors (PPAR) are ligand-regulated transcription factors that control the expression of many genes by interacting directly with specific DNA sequences. The agonists of these receptors were originally approved for the treatment of type 2 diabetes mellitus and dislipidemia. Many studies have demonstrated that PPAR agonists, in addition to their effects on carbohydrate and lipid metabolism, present some anti-inflammatory properties. However, many of these studies have been carried out *in vitro* and the effects of these drugs in experimental models of nociception, edema, fever e granuloma have not been fully investigated. Thus, the objective of the present study was to evaluate the effect of pioglitazone (PPAR γ agonist) and fenofibrate (PPAR α agonist) on experimental models of nociception, edema, fever and granuloma, in order to obtain a wider knowledge of the potential anti-inflammatory effect of these drugs. Acute treatment with pioglitazone (50 or 100 mg/kg, i.p.) or acute and prolonged treatment with fenofibrate (100 or 300 mg/kg, *p.o.*) did not inhibit the nociceptive response induced by heat in the hot plate model in mice. Similarly, pioglitazone and fenofibrate did not inhibit the first phase of formaldehyde-induced nociceptive response in mice. However, the second phase of this response was inhibited by treatment with pioglitazone (5 or 25 mg/kg, i.p.) or fenofibrate (100 or 300 mg/kg.day, seven days). Acute treatment with pioglitazone (10 or 50 mg/kg, i.p.) or fenofibrate (100 or 300 mg/kg, *p.o.*) also did not inhibit mechanical allodynia induced by carrageenan in rats. However, the initial phase of this response was inhibited by the prolonged treatment with fenofibrate (100 ou 300 mg/kg.day, seven days). Acute treatment with pioglitazone (10, 25 or 50 mg/kg, i.p.) and the acute (100 or 300 mg/kg, *p.o.*) or prolonged treatment (100 or 300 mg/kg.day, seven days) with fenofibrate inhibited the paw edema induced by carrageenan in rats. Although pioglitazone and fenofibrate inhibited the edema and allodynia induced by carrageenan, the effects induced by PDD, a protein kinase C activator, were not very expressive. Mechanical allodynia induced by PDD in rats was not inhibited by any of the agonists. However, paw edema induced by carrageenan was partially reduced by treatment with pioglitazone (50 mg/kg, i.p.). In the investigation of the effects of these drugs in a model of a systemic manifestation of inflammation, the febrile response induced by LPS in rats, it was observed that acute or prolonged treatment with fenofibrate (100 or 300 mg/kg, *p.o.*) did not induce an antipyretic effect. On the other hand, acute treatment with pioglitazone (10 or 50 mg/kg, i.p.) augmented the magnitude of febrile response induced by LPS and increased the colonic temperature *per se*. Prolonged treatment with pioglitazone (10 or 25 mg/kg.day, i.p., seven days) or fenofibrate (100 or 300 mg/kg.day, *p.o.*, seven days) did not inhibit the granuloma induced by the subcutaneous implant of cotton in rats. In conclusion, the results demonstrate that pioglitazone and fenofibrate, agonist of PPAR γ and PPAR α , respectively, present antinociceptive and antiedematogenic activity in different experimental models. These results represent the first demonstration of the antinociceptive and antiedematogenic activities of fenofibrate and pioglitazone and give further support to the potential use of these PPAR agonists in the treatment of different inflammatory diseases.

KEY WORDS: PPAR α , PPAR γ , fenofibrate, pioglitazone, nociception, edema, granuloma, fever.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Ácido araquidônico
AIEs	Antiinflamatórios esteróides
AINEs	Antiinflamatórios não-esteróides
CMC	Carboximetilcelulose
COX	Ciclooxigenase
DMSO	Dimetilsulfóxido
i.p.	Intraperitoneal
i.pl.	Intraplantar
i.v.	Intravenosa
IFN	Interferon
IL	Interleucina
iNOS	NO sintetase induzível
LPS	Lipopolissacarídeo
LT	Leucotrieno
NO [•]	Óxido nítrico
PDD	Forbol 12-13-didecanoato
PG	Prostaglandina
PKC	Proteína quinase C
PMA	Forbol-12-miristato-13-acetato
<i>p.o.</i>	Per os
PPAR	Receptores ativados por proliferadores de peroxissomos
PPRE	Elementos de resposta dos proliferadores de peroxissomos
RXR	Receptor retinóide X
s.c.	Subcutâneo
SNC	Sistema nervoso central
Tc	Temperatura corporal
TNBS	Ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfônico
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TZD	Tiazolidinodionas

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura química do fenofibrato.....	22
Figura 2	Estrutura química do cloridrato de pioglitazona.....	22
Figura 3	Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a resposta nociceptiva no modelo da placa quente em camundongos.....	35
Figura 4	Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre a resposta nociceptiva no modelo da placa quente em camundongos.....	35
Figura 5	Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre a resposta nociceptiva no modelo da placa quente em camundongos.....	36
Figura 6	Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído em camundongos.....	38
Figura 7	Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído em camundongos.....	38
Figura 8	Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído em camundongos.....	39
Figura 9	Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído em camundongos.....	39
Figura 10	Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a alodínia mecânica induzida pela carragenina em ratos.....	41
Figura 11	Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre a alodínia mecânica induzida pela carragenina em ratos.....	41
Figura 12	Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre a alodínia mecânica induzida pela carragenina em ratos.....	42
Figura 13	Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre o edema de pata induzido pela carragenina em ratos.....	44
Figura 14	Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre o edema de pata induzido pela carragenina em ratos.....	45
Figura 15	Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre o edema de pata induzido pela carragenina em ratos.....	46
Figura 16	Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre o edema de pata induzido pela carragenina em ratos.....	47

Figura 17	Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a alodínia mecânica induzida pelo PDD em ratos.....	49
Figura 18	Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre a alodínia mecânica induzida pelo PDD em ratos.....	49
Figura 19	Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre a alodínia mecânica induzida pelo PDD em ratos.....	50
Figura 20	Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre o edema de pata induzido pelo PDD em ratos.....	52
Figura 21	Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre o edema de pata induzido pelo PDD em ratos.....	53
Figura 22	Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre o edema de pata induzido pelo PDD em ratos.....	54
Figura 23	Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a resposta febril induzida pelo LPS em ratos.....	56
Figura 24	Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a temperatura colônica de ratos.....	56
Figura 25	Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre a resposta febril induzida pelo LPS em ratos.....	57
Figura 26	Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre a resposta febril induzida pelo LPS em ratos.....	57
Figura 27	Efeito do tratamento prolongado com a pioglitazona sobre o desenvolvimento do granuloma induzido pelo algodão em ratos.....	59
Figura 28	Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre o desenvolvimento do granuloma induzido pelo algodão em ratos.....	59
Figura 29	Efeito do tratamento prolongado com a indometacina sobre o desenvolvimento do granuloma induzido pelo algodão.....	60

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	26
2.1	Objetivo geral.....	26
2.2	Objetivos específicos.....	26
2.3	Justificativa.....	26
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	27
3.1	Animais.....	27
3.2	Drogas.....	27
3.3	Preparo das soluções e suspensões e administração das drogas.....	27
3.4	Avaliação da resposta nociceptiva no modelo da placa quente em camundongos.....	29
3.5	Avaliação da resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído em camundongos.....	29
3.6	Avaliação da alodínia mecânica em ratos.....	29
3.7	Avaliação do edema de pata em ratos.....	30
3.8	Avaliação da resposta febril induzida pelo LPS em ratos.....	30
3.9	Indução de granuloma por meio da implantação subcutânea de algodão no abdômen de ratos.....	31
3.10	Análise estatística.....	31
3.11	Protocolos experimentais.....	32
4	RESULTADOS.....	34
4.1	Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre a resposta nociceptiva induzida pelo calor no modelo da placa quente em	

camundongos.....	34
4.2 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído em camundongos.....	37
4.3 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre a alodínia mecânica induzida pela carragenina em ratos.....	40
4.4 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre o edema de pata induzido pela carragenina em ratos.....	43
4.5 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre a alodínia mecânica induzida pelo PDD em ratos.....	48
4.6 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre o edema de pata induzido pelo PDD em ratos.....	51
4.7 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre a febre induzida pelo LPS em ratos.....	55
4.8 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre o granuloma induzido pelo algodão em ratos.....	58
4.9 Resumo dos resultados.....	58
5 DISCUSSÃO.....	61
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72

1 INTRODUÇÃO

A inflamação é uma condição há muito conhecida pelo homem, cujos sinais e sintomas foram inicialmente descritos por Cornelius Celsus, que viveu por volta de 30 a.C. a 45 d.C. - “*Notae vero inflammationas sunt quattuor: rubor et tumor cum calore et dolore*”, “Verdadeiramente os sinais da inflamação são quatro: rubor e inchação com calor e dor”, ou seja, eritema, edema, calor e dor. Em 1858, Rudolf Virchow (1821-1902), um patologista alemão, acrescentou mais uma manifestação a essa lista: “*functio laesa*”, a “perda de função”.

Considera-se a inflamação uma resposta a uma lesão tecidual causada por diversos estímulos químicos, físicos e biológicos, caracterizada por um complexo processo bioquímico e celular que envolve células do sistema imunológico e dos vasos sangüíneos e vários mediadores químicos. O objetivo principal da inflamação aguda é limitar e remover o agente causador e reparar o tecido lesado (RANKIN, 2004). A sua magnitude é importante, pois uma resposta insuficiente resulta em uma defesa inadequada, o que pode levar à infecção ou ao câncer, assim como uma resposta exacerbada pode causar morbidade e mortalidade, como na artrite reumatóide, na doença de Alzheimer, na aterosclerose, no diabetes, no choque séptico, entre outras doenças (TRACEY, 2002).

As respostas vasculares e celulares da inflamação aguda e crônica são mediadas por fatores originários do plasma ou de células, após a ativação por diferentes estímulos inflamatórios. Esses mediadores induzem alterações no microambiente, levando a um aumento do calibre vascular e do fluxo sanguíneo, assim como a um aumento da permeabilidade dos capilares e das vênulas, o que resulta no extravasamento de líquido rico em proteínas para o interstício. Tais alterações ocorrem com o objetivo de permitir o fluxo de anticorpos ou proteínas de fase aguda para o sítio inflamatório. O acúmulo de proteínas plasmáticas no interstício resulta em um aumento da pressão osmótica nesse local. Em contrapartida, nos vasos, a pressão osmótica está reduzida em relação ao interstício e a pressão hidrostática está elevada devido à vasodilatação. Todas essas alterações contribuem para o efluxo e o acúmulo de líquido no espaço intersticial, o que é denominado edema. Geralmente, associado ao edema, é possível observar eritema (RYAN & MAJNO, 1977).

Outra alteração local importante durante a inflamação aguda é a adesão de leucócitos ao endotélio vascular e migração dessas células para o interstício. Esse processo envolve diversas moléculas de adesão que se ligam aos leucócitos e à superfície endotelial, assim como mediadores químicos que atraem tais células para o local da lesão. As principais

funções desses leucócitos são a fagocitose de materiais estranhos e microorganismos e a degradação de tecido necrosado e de antígenos (COLLINS, 1999).

Os mediadores inflamatórios, além de induzir alterações vasculares que resultam na formação do edema, induzem a ativação ou a sensibilização de neurônios sensoriais na periferia, o que pode resultar em dor, alodínia ou hiperalgesia. A dor, definida pela *International Association for the Study of Pain*, é uma experiência desagradável que envolve aspectos sensoriais, emocionais e cognitivos, estando associada a uma lesão real ou potencial. A alodínia é a dor induzida por estímulos que em condições normais não provocam dor, enquanto a hiperalgesia é a dor mais intensa induzida por um estímulo que originalmente é doloroso. Os neurônios sensoriais de diâmetro reduzido, mielinizados (A δ) ou não (C), chamados nociceptores, estão envolvidos na indução dessas respostas. Os corpos celulares desses neurônios estão localizados nos gânglios da raiz dorsal ou nos gânglios trigeminais, dependendo da região que inervam, e podem ser ativados por estímulos químicos, térmicos ou mecânicos. O influxo sensorial gerado por esses nociceptores ativa neurônios na medula espinhal ou no tronco cerebral que se projetam para o tálamo e o córtex cerebral, o que pode resultar no relato de desconforto. A ativação da via nociceptiva também pode ativar um reflexo de retirada, que tem função protetora, assim como respostas emocionais, autonômicas e neuro-humorais (WOOLF & SALTER, 2000).

Além das alterações locais, os mediadores inflamatórios podem induzir manifestações sistêmicas, que incluem a anorexia, a mialgia, a sonolência, várias alterações hormonais e a febre. A febre, caracterizada por um aumento anormal da temperatura corporal, é um dos principais sinais sistêmicos, sendo comum em doenças inflamatórias associadas a infecções, à necrose tecidual ou a reações de hipersensibilidade (RYAN & MAJNO, 1977). A temperatura corporal (T_c) é regulada por uma rede integrada de conexões neurais que envolve diversas estruturas do sistema nervoso central (SNC). Entre essas estruturas, destaca-se uma região do hipotálamo denominada núcleo pré-óptico do hipotálamo anterior, que regula a temperatura corporal de acordo com uma atividade neuronal específica (“*set point*” ou termostato – DINARELLO *et al.*, 1988). Baseado nesse conceito de termorregulação, algumas definições de temperatura corporal foram estabelecidas, sendo elas a normotermia (*set point* e T_c coincidem), a hipotermia (T_c abaixo do *set point*) e a hipertermia (T_c acima do *set point*) (KLUGER, 1991).

A febre, por sua vez, é definida como uma elevação da temperatura corporal desencadeada por estímulos infecciosos ou assépticos, associada a um *set point* regulado para

uma temperatura mais alta. Dessa forma, enquanto a temperatura corporal não alcança aquela estabelecida pelo *set point*, o indivíduo ou o animal ainda está hipotérmico. Como resultado, haverá reflexos fisiológicos de conservação e geração de calor e mudanças comportamentais que facilitam a elevação da temperatura (KLUGER, 1991).

As alterações locais e sistêmicas associadas à inflamação podem durar minutos, horas ou dias, mas existem condições inflamatórias que podem se estender por anos. Quando ocorre uma resolução rápida do processo em minutos ou, no máximo, em dias, a inflamação é considerada aguda. As principais alterações presentes nesse processo são a migração celular, o edema e a sensibilização ou ativação de nociceptores. Entretanto, a inflamação pode se prolongar, gerando um processo crônico.

Apesar da dificuldade de definição precisa, a inflamação crônica é considerada uma inflamação de duração prolongada, que se estende por semanas, meses ou anos, podendo ocorrer em associação com destruição tecidual e tentativa de reparo. Mesmo seguindo uma inflamação aguda, a inflamação crônica freqüentemente se inicia insidiosamente e de forma assintomática. Várias doenças são caracterizadas por inflamação crônica, como, por exemplo, a artrite reumatóide, a asma e a aterosclerose. Essa prolongada duração do processo inflamatório pode ser gerada pela persistência de infecções, exposição prolongada a agentes tóxicos e pela resposta auto-imune (COLLINS, 1999).

Em contraste com a inflamação aguda, que se manifesta por alterações vasculares, edema e grande infiltração de neutrófilos, a inflamação crônica é caracterizada por infiltração de células mononucleares, destruição tecidual e tentativas de reparo por meio de reposição de tecido conjuntivo no local lesado. As tentativas de reparo tecidual após a lesão podem estar associadas à fibrose, à formação de tecido granulomatoso e à angiogênese (COLLINS, 1999). A angiogênese envolve a proliferação de células endoteliais a partir de capilares pré-existentes, a reorganização de matriz extracelular e um processo de formação do tubo endotelial. Ela é necessária para a progressão da inflamação crônica e está associada a diversas condições patológicas de longa duração, como a formação do granuloma, a artrite reumatóide, a psoríase e a aterosclerose (FOLKMAN, 1995; MOULTON, 2001; WILLERSON & RIDKER, 2004).

Muitas dessas manifestações ocorridas em processos inflamatórios agudos e crônicos são investigadas por meio do uso de modelos experimentais. Os modelos que permitem avaliar a influência de drogas sobre a sensibilização e a ativação dos nociceptores estão entre os mais usados, uma vez que a dor representa a principal causa de sofrimento em indivíduos acometidos por muitas doenças, principalmente as de origem inflamatória. Nesses modelos,

avalia-se o aspecto sensorial da resposta dolorosa, referido como nocicepção. Entretanto, os modelos de inflamação aguda, como o edema de pata de rato, assim como modelos de inflamação crônica, como o de granuloma pelo implante subcutâneo de algodão ou o de artrite induzida por adjuvante completo de Freund, também são bastante usados, com o objetivo de investigar alterações que ocorrem durante a inflamação aguda ou crônica, assim como identificar drogas potencialmente úteis como antiinflamatórios.

Nesses modelos, diversos estímulos inflamatórios são usados. Um desses estímulos é a carragenina, um polissacarídeo sulfatado obtido a partir de algumas espécies de algas vermelhas da ordem Gigartinales. Essa substância pode ser usada para indução de edema, assim como para indução de sensibilização dos nociceptores para estímulos mecânicos ou térmicos (WINTER *et al.*, 1962; KAYSER & GUILBALD, 1987; OSBORNE & CODERRE, 1999). Essas alterações resultam da ação de diversos mediadores inflamatórios que apresentam diferentes cursos temporais de produção após a injeção da carragenina (VINEGAR *et al.*, 1987). Outros estímulos inflamatórios também são usados em modelos experimentais, como, por exemplo, o formaldeído (DUBUISSON & DENNIS, 1977), os ativadores de proteína quinase C (PKC – SOUZA *et al.*, 2002), a dextrana (LO *et al.*, 1982), o caolin (WHEELER-ACETO *et al.*, 1990), entre outros.

Além desses estímulos químicos, materiais inertes que não são fagocitados pelas células de defesa podem induzir inflamação. Tais materiais podem gerar uma inflamação crônica, como ocorre no modelo de granuloma induzido por algodão. Os granulomas são agregados de alguns tipos de células inflamatórias que formam um nódulo. Os principais componentes do granuloma são agrupamentos de macrófagos modificados, denominados células epitelióides, usualmente circundados por linfócitos. Tais células epitelióides apresentam atividade fagocitária menor que aquela dos outros macrófagos e parecem ter funções secretórias modificadas. Essas células usualmente se fundem formando células gigantes multinucleadas, cujas funções não são totalmente conhecidas. A formação do granuloma também está associada à neovascularização local, o que permite avaliar de forma indireta drogas potencialmente antiangiogênicas ou pró-angiogênicas (COLLINS, 1999).

Os modelos experimentais de inflamação aguda e crônica permitiram a identificação de múltiplos mediadores e células que têm papel importante para indução de vários sinais e sintomas associados. O componente celular da resposta inflamatória envolve células do próprio tecido, como fibroblastos, macrófagos e mastócitos, e células que são atraídas por quimiotaxia, como neutrófilos, monócitos, eosinófilos, linfócitos, basófilos e plaquetas. Os

mediadores inflamatórios podem estar armazenados em grânulos citoplasmáticos (histamina, 5-hidroxitriptamina), ser sintetizados após estimulação celular (eicosanóides, citocinas e óxido nítrico – NO•) ou estar presentes no plasma, na forma de precursores, e ser formados ao atingir o sítio inflamatório (fatores do complemento e bradicinina) (COLLINS, 1999).

Apesar de diferentes estímulos ativarem ou sensibilizarem os nociceptores, os estímulos de origem química, principalmente os mediadores inflamatórios, são os mais freqüentemente investigados. Entre os mediadores inflamatórios mais estudados estão os eicosanóides, as citocinas e o NO• (WOOD & DOCHERTY, 1997).

Os principais eicosanóides são formados a partir da clivagem do ácido araquidônico (AA) pela ciclooxigenase (COX) e pela 5-lipoxigenase. As duas principais isoformas, COX-1 e COX-2, catalizam a conversão do AA em prostaglandina (PG) G₂ e PGH₂. A PGH₂, por sua vez, é convertida em PGE₂, PGI₂ e tromboxano A₂, entre outros eicosanóides. A COX-2, apesar de ser encontrada de forma constitutiva em alguns tecidos, é a isoforma predominantemente induzida durante o processo inflamatório (HARRIS *et al.*, 2002). Em geral, as PGs, de forma isolada ou em interação com outros mediadores, causam vasodilatação e aumento de permeabilidade de vênulas pós-capilares, contribuem para a sensibilização de nociceptores, a alteração do *set point* hipotalâmico e conseqüente resposta febril e a angiogênese inflamatória, entre outras alterações. Outro grupo de eicosanóides, os leucotrienos (LT), derivados da via da 5-lipoxigenase, promovem quimiotaxia e adesão de neutrófilos ao endotélio (FUNK, 2001).

As citocinas, mediadores inflamatórios de natureza protéica, também apresentam papel essencial no processo inflamatório. As principais citocinas inflamatórias são a interleucina-1 β (IL-1 β), a IL-6 e o fator de necrose tumoral α (TNF- α), que são liberadas por macrófagos e outras células, podendo desencadear uma cascata de citocinas secundárias, entre as quais as quimiocinas, citocinas que atraem e ativam as células inflamatórias móveis (COLLINS, 1999). Algumas dessas citocinas podem sensibilizar os nociceptores por meio de diferentes mecanismos, incluindo o estímulo da produção de alguns eicosanóides e a ativação do sistema nervoso simpático (BESSON, 1999). Essas citocinas também apresentam um importante papel no desenvolvimento da febre. Após o contato com um pirogênio exógeno, ocorre a estimulação de células do sistema imunológico, especialmente monócitos/macrófagos e neutrófilos, levando à síntese dos pirogênios endógenos. Acredita-se que os principais pirogênios endógenos sejam a IL-1 β , a IL-6, o TNF- α e os interferons (IFN). Atualmente,

acredita-se que essas citocinas, produzidas em locais periféricos ou centrais, induzem a produção de PGE₂ no SNC, que eleva o *set point* (KLUGER, 1991; NETEA *et al.*, 2000).

O NO•, um mediador produzido a partir da L-arginina, também contribui para o desenvolvimento de algumas manifestações da resposta inflamatória, incluindo a vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular, a produção de PGs inflamatórias e a sensibilização de nociceptores. A NO• sintetase induzível (iNOS) é a principal isoforma envolvida nas reações inflamatórias, sendo a expressão do seu gene aumentada por diferentes estímulos inflamatórios, incluindo várias citocinas (MONCADA *et al.*, 1991; RAWLINGSON, 2003).

Em função dessa multiplicidade de mediadores inflamatórios, foi possível o desenvolvimento de diversos antiinflamatórios que interagem com diferentes alvos moleculares e atenuam vários sinais e sintomas associados aos processos inflamatórios, como o edema, a dor e a febre. Entre os mais usados estão os antiinflamatórios não-esteróides (AINEs) e os antiinflamatórios esteróides (AIEs).

Um dos principais mecanismos de ação dos AINEs é a inibição da COX, o que resulta em redução da produção de eicosanóides e, conseqüentemente, menor contribuição desses para o processo inflamatório (VANE, 1971). Alguns compostos dessa classe inibem a produção de PGE₂ pela inibição direta da COX (VANE, 1971) ou pela inibição da transcrição dessa enzima, em particular a isoforma 2 (XU *et al.*, 1999). Além da inibição da produção de eicosanóides, alguns AINEs inibem a ativação do fator nuclear (NF) κB, um fator de transcrição que tem um papel importante na regulação da transcrição de genes para vários mediadores inflamatórios (KOPP & GHOSH, 1994). Apesar desses efeitos não serem observados para todas as drogas da classe dos AINEs (ARONOFF & NEILSON, 2001), diversos estudos demonstraram que alguns desses compostos inibem a produção de TNF-α (OSNES *et al.*, 1996; SHACKELFORD *et al.*, 1997), IL-1β (EGAN *et al.*, 1999) e IL-6 (FIEBICH *et al.*, 1999). Além disso, essas drogas são capazes de aumentar a produção de mediadores com atividade antiinflamatória (ARONOFF & NEILSON, 2001; FERNANDEZ *et al.*, 2004). Outros mecanismos têm sido atribuídos aos AINEs, incluindo a ativação de mecanismos opioiédrgicos e serotoninérgicos endógenos, a inibição da produção de AA, a inibição da liberação de enzimas lisossomais e a ativação de receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (CASHMAN, 1996; LEHMANN *et al.*, 1997).

Os AIEs, por sua vez, inibem a produção e a ação de múltiplos mediadores inflamatórios, o que justifica o seu efeito mais amplo quando comparado com aquele dos

AINEs. Os efeitos dos AIEs resultam principalmente da sua interação com um receptor intracelular e a ligação desse complexo a seqüências específicas do DNA ou a fatores de transcrição, como o NF- κ B, o que resulta no aumento ou na inibição da transcrição de múltiplos genes. Entre os principais efeitos induzidos pelos AIEs, estão a redução da migração dos neutrófilos, de moléculas de adesão, da produção de eicosanóides e de citocinas inflamatórias, assim como o aumento da síntese de citocinas antiinflamatórias (BRATTSAND & LINDEN, 1996; van der VELDEN, 1998).

O uso de drogas na terapia de doenças diferentes daquelas para as quais foram originalmente desenvolvidas é uma estratégia cada vez mais usada. Um aspecto positivo associado a essa estratégia é o fato de que existe um amplo conjunto de informações sobre a segurança dessas drogas, o que pode permitir uma aprovação mais rápida das indicações terapêuticas adicionais. Dessa forma, existe uma busca por propriedades antiinflamatórias de drogas já aprovadas para o tratamento de outras doenças. Como exemplo de tais drogas, podem ser citadas a carbamazepina, um antiepiléptico que atualmente tem sido usado no tratamento da neuralgia do trigêmeo (JENSEN, 2002), e alguns antidepressivos, como a paroxetina e o citalopram, que são úteis no alívio da dor associada à neuropatia diabética (SINDRUP & JENSEN, 2000). Nessa mesma linha de investigação estão as estatinas, como a sinvastatina e a atorvastatina, usadas originalmente no tratamento de dislipidemias. Há evidências de que o benefício das estatinas no tratamento de doenças cardiovasculares é, em parte, devido aos seus efeitos antiinflamatórios. Essas drogas inibem a produção e a secreção de quimiocinas e de citocinas inflamatórias, mediadores que contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose (OHSUZU, 2004). Dados pré-clínicos sugerem que essas substâncias podem ser úteis no tratamento de condições inflamatórias crônicas, como a artrite reumatóide (STEFFENS & MACH, 2004).

Outra classe de drogas cuja utilidade na supressão de processos inflamatórios também está sendo investigada é a dos agonistas de receptores ativados por proliferadores de peroxissomos (PPARs – peroxisome proliferator-activated receptors), drogas originalmente aprovadas para o tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e de dislipidemias. Issemann e Green (1990) identificaram e clonaram o primeiro PPAR a partir de uma biblioteca de DNA complementar de fígado de camundongo. Esses receptores foram assim denominados pelo fato de seus agonistas induzirem a proliferação de uma organela celular, os peroxissomos, que contém enzimas que oxidam várias moléculas, o que leva a produção de peróxido de hidrogênio (SCHEKMAN, 2005). Um subtipo muito semelhante ao identificado por Issemann e Green (1990) foi clonado de uma espécie de sapo, ao qual foi atribuído o nome de PPAR α

(DREYER *et al.*, 1992). Nesse mesmo estudo, foram clonados outros dois subtipos, denominados PPAR δ (previamente denominado PPAR β) e PPAR γ . Até o momento, os três subtipos de receptores foram identificados em diversas espécies, entre elas camundongos (ISSEMAN & GREEN, 1990; CHEN *et al.*, 1993; ZHU *et al.*, 1993; KLIEWER *et al.*, 1994; AMRI *et al.*, 1995), ratos (GÖTTLICHER *et al.*, 1992; BRAISSANT *et al.*, 1996) e humanos (SCHMIDT *et al.*, 1992; SHER *et al.*, 1993; MUKHERJEE *et al.*, 1994; GREENE *et al.*, 1995; LAMBE & TUGWOOD, 1996).

Esses receptores pertencem a uma superfamília de receptores intracelulares que são fatores de transcrição ativados por ligantes (ISSEMAN & GREEN, 1990). Outros representantes dessa família são os receptores para retinóides, esteróides, vitamina D, assim como alguns receptores cujos ligantes ainda não são conhecidos (SZANTO *et al.*, 2004). Atualmente, vários ligantes de receptores intracelulares, tais como o tamoxifeno para os receptores de estrógeno, as tiazolidinodionas (TZD) para os PPAR γ ou os AIEs para os receptores de esteróides, representam drogas de amplo uso clínico (GRONEMEYER *et al.*, 2004).

Os PPARs regulam a expressão de diversos genes ligando-se a determinadas seqüências de DNA denominadas elementos de resposta dos proliferadores de peroxissomos (PPREs – peroxisome proliferator response elements) específicos (OSUMI *et al.*, 1991; DREYER *et al.*, 1992; TUGWOOD *et al.*, 1992). Para que esses receptores se liguem aos seus PPREs é necessário haver a formação de um heterodímero, que ocorre pela interação dos PPARs com outro receptor nuclear, o receptor retinóide X (RXR – KLIEWER *et al.*, 1992; BARDOT *et al.*, 1993; GEARING *et al.*, 1993; ISSEMAN *et al.*, 1993; MIYATA *et al.*, 1994).

A distribuição tecidual desses receptores foi amplamente investigada em humanos e roedores. A expressão do PPAR α foi demonstrada em diversos tecidos, predominantemente naqueles onde existe uma atividade metabólica intensa, como no fígado, músculos, rins e coração (BRAISSANT *et al.*, 1996; AUBOEUF *et al.*, 1997). Além disso, foi demonstrada a sua expressão em diversas estruturas do SNC e em macrófagos (CHINETTI *et al.*, 1998; CULLINGFORD *et al.*, 1998; NEVE *et al.*, 2001; MORENO *et al.*, 2004). Em relação ao PPAR γ , dois subtipos foram identificados, denominados PPAR γ 1 e PPAR γ 2, presentes em camundongos, ratos e humanos (FAJAS *et al.*, 1997 e 1998). Em humanos, a distribuição dos PPAR γ foi demonstrada em diferentes órgãos e tecidos, como coração, rins, baço, pâncreas, cólon, tecido muscular esquelético e tecido adiposo (KLIEWER *et al.*, 1994; FAJAS *et al.*,

1997; RICOTE *et al.*, 1998). A presença de PPAR α e de PPAR γ também foi demonstrada no SNC, tanto em células da glia como em neurônios, assim como em células endoteliais, em musculatura lisa vascular e em macrófagos (CULLINGFORD *et al.*, 1998; CHINETTI *et al.*, 2000; CRISTIANO *et al.*, 2001; MORENO *et al.*, 2004).

Os PPARs estão envolvidos em diferentes efeitos, sendo os principais deles o metabolismo e a diferenciação celular. Os fibratos, agonistas sintéticos do PPAR α , induzem efeitos sobre o metabolismo de lipídeos, sendo usados para o tratamento de dislipidemias. Especula-se que o PPAR α apresente uma função de sensor para ácidos graxos e, por meio da ativação gênica, funcione como um importante regulador do metabolismo de ácidos graxos e da homeostase energética. Em consequência a esses efeitos sobre a expressão de enzimas envolvidas no metabolismo lipídico, os agonistas de PPAR α induzem um intenso efeito sobre o metabolismo de lipoproteínas, levando a uma redução da concentração plasmática de triglicérides e de lipoproteína de baixa densidade, assim como a um aumento da concentração de lipoproteína de alta densidade (van RAALTE *et al.*, 2004).

De forma semelhante ao PPAR α , o PPAR γ também induz efeitos sobre o metabolismo. A rosiglitazona induz a expressão de lipoproteína lipase em adipócitos, resultando em uma redução da concentração de ácidos graxos livres e triglicérides circulantes, produtos relacionados à resistência à insulina nos músculos (LEFEBVRE *et al.*, 1997). A resistência à insulina induzida por TNF- α também é inibida pelas TZDs (MILES *et al.*, 1997; PERALDI *et al.*, 1997). Em relação aos efeitos celulares, a introdução de PPAR γ em fibroblastos, na presença de agonistas fracos, induz a diferenciação dessas células em adipócitos (TONTONNOZ *et al.*, 1994). Estudos posteriores confirmaram que a diferenciação dessas células é dependente de PPAR γ (LOWELL, 1999; ROSEN *et al.*, 1999).

Várias substâncias endógenas são consideradas ligantes naturais dos PPAR α , entre os quais podem ser mencionados os ácidos palmítico, oléico, linoléico, araquidônico e alguns eicosanóides (GÖTTLICHER *et al.*, 1992; KREY *et al.*, 1997; FORMAN *et al.*, 1997; DEVCHAND *et al.*, 1996). Entre os compostos sintéticos, a classe melhor caracterizada como agonista de PPAR α é a dos fibratos, como o fenofibrato (FIG 1), o clofibrato e a genfibrozila, drogas usadas no tratamento de dislipidemias (ISSEMAN & GREEN, 1990; FORMAN *et al.*, 1997; KREY *et al.*, 1997). Lehmann *et al.* (1997) demonstraram que alguns AINEs, quando administrados em altas doses, também podem agir como agonistas desses receptores.

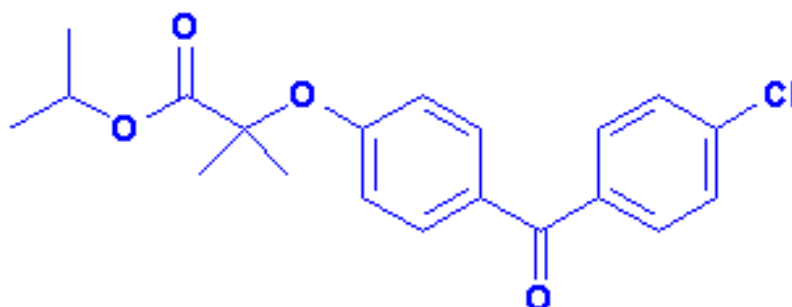


Figura 1 – Estrutura química do fenofibrato

Também são conhecidas algumas substâncias endógenas que atuam como ligantes naturais de PPAR γ . Os ácidos 9-hidroxi-octadienóico e 13- hidroxi-octadienóico, metabólitos do ácido linoléico e derivados da via da 15-lipoxigenase, assim como derivados da via da 12/15-lipoxigenase, foram sugeridos como agonistas desse subtipo de receptor (NAGY *et al.*, 1998; HUANG *et al.*, 1999). Entretanto, o agonista mais conhecido e melhor caracterizado é um derivado de PGD₂, a 15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ prostaglandina J₂ (15d-PGJ₂) (FORMAN *et al.*, 1995; KLIEWER *et al.*, 1995). Entre os compostos sintéticos, as TZDs, como a pioglitazona (FIG 2) e a rosiglitazona, drogas usadas no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, são consideradas os principais agonistas de PPAR γ (LEHMANN *et al.*, 1995; LAMBE *et al.*, 1996). Em altas concentrações, os AINEs também podem atuar como agonistas desse subtipo de receptor (LEHMANN *et al.*, 1997), sendo que a indometacina é capaz de induzir a diferenciação de adipócitos em doses semelhantes às aquelas capazes de ativar PPAR γ (VERRANDO *et al.*, 1981; KNIGHT *et al.*, 1987).



Figura 2 – Estrutura química do cloridrato de pioglitazona

Nos últimos anos, vários estudos demonstraram que os agonistas de PPAR podem modular diferentes componentes da inflamação. Há um grande interesse nessa linha de investigação, uma vez que algumas doenças metabólicas e cardiovasculares importantes, como o diabetes mellitus tipo 2 e a aterosclerose, apresentam um componente inflamatório evidente. Assim, é possível que a eficácia terapêutica dos agonistas de PPAR resulte dos seus efeitos tanto sobre o metabolismo quanto sobre a inflamação.

O crescente interesse nesses agonistas como potenciais drogas úteis em algumas condições inflamatórias surgiu em 1996, quando Devchand *et al.* demonstraram que o LTB₄, um potente agente quimiotático, é um agonista de PPAR α . Nesse estudo, foi demonstrado que os animais deficientes para esse receptor apresentam uma resposta inflamatória mais intensa que os animais selvagens quando estimulados com o LTB₄ ou o AA.

Diversos estudos demonstraram a atividade antiinflamatória dessa classe de agonistas. Um fato notório é o aumento da expressão de PPAR α e PPAR γ em células ativadas por estímulos inflamatórios *in vitro* e também em modelos experimentais de inflamação *in vivo* (RICOTE *et al.*, 1998; THIERINGER *et al.*, 2000; NEVE *et al.*, 2001). Os agonistas de PPAR α e PPAR γ inibem a produção de citocinas e de enzimas envolvidas no processo inflamatório, assim como estimulam a produção de substâncias antiinflamatórias. Apesar de Meade *et al.* (1999) terem demonstrado que a 15d-PGJ₂ e o WY-14,643 aumentam a produção de COX-2 em células mamárias e em células de carcinoma de cólon, diversos estudos demonstraram um efeito oposto. Vários estudos demonstraram que os agonistas de PPAR γ inibem a expressão de mRNA para enzimas envolvidas no processo inflamatório, como a COX-2 e a iNOS. Esse efeito foi caracterizado em diversas linhagens celulares frente a diferentes estímulos, como em células RAW 264.7 estimuladas por lipopolissacarídeo (LPS) + IFN- γ (MAGGI Jr *et al.*, 2000) ou por TNF- α (SHIOJIRI *et al.*, 2002), macrófagos estimulados por IFN- γ (RICOTE *et al.*, 1998) e também em mucosa gástrica lesada (KONTUREK *et al.*, 2003). O efeito inibitório dos agonistas de PPAR γ sobre a produção dessas enzimas também foi extensamente demonstrado (HENEKA *et al.*, 2000; MAGGI Jr *et al.*, 2000; CUZZOCREA *et al.*, 2002; SHIOJIRI *et al.*, 2002; KONTUREK *et al.*, 2003). De forma complementar, também foi demonstrada a redução da produção dos metabólitos derivados da via da COX-2 (SAWANO *et al.*, 2002) e da iNOS (MAGGI Jr *et al.*, 2000; CUZZOCREA *et al.*, 2002; SHIOJIRI *et al.*, 2002). O efeito de agonistas de PPAR γ sobre a iNOS parece estar diretamente relacionado à inibição da transcrição do gene dessa enzima,

tendo em vista que a atividade enzimática desta não é afetada pela 15d-PGJ₂ (MAGGI Jr *et al.*, 2000).

Os agonistas de PPAR γ também inibem a produção de várias citocinas inflamatórias. Em monócitos humanos estimulados por acetato de miristil forbol, a PGJ₂, a 15d-PGJ₂ e a troglitazona inibem a produção de TNF- α , IL-1 β e IL-6. Nesse mesmo estudo, a indução de TNF- α por outro estímulo, o ácido ocadáico, foi inibida pela 15d-PGJ₂ e pela troglitazona (JIANG *et al.*, 1998). Cunard *et al.* (2002) também demonstraram que a ciglitazona, um agonista sintético de PPAR γ , reduz a produção de IFN- γ e IL-2 em esplenócitos ativados por mitógenos de camundongos.

Diversos estudos *in vivo* também indicam que agonistas de PPAR γ apresentam atividade antiinflamatória. Os agonistas sintéticos rosiglitazona e troglitazona reduzem a inflamação em um modelo de colite induzida por ácido 2,4,6-trinitrobenzenosulfônico em camundongos (DESREUMAUX *et al.*, 2001). Nesse mesmo estudo, observou-se que camundongos deficientes para PPAR γ e RXR apresentam uma inflamação mais acentuada e que, ao administrar as TZDs juntamente com um agonista de RXR, houve um efeito sinérgico sobre a redução da colite. Da mesma forma, a troglitazona inibe inflamação do trato gastrointestinal induzida por dextrana e por azoximetano (TANAKA *et al.*, 2001).

A pioglitazona também reduz a área média de úlcera gástrica induzida por ácido acético e restaura o fluxo sanguíneo na mucosa gástrica (KONTUREK *et al.*, 2003). Essa TZD também reduz a esteatose, a necrose e a inflamação do fígado induzidas por etanol (ENOMOTO *et al.*, 2003). No modelo de pleurisia induzida pela carragenina, a administração prévia de 15d-PGJ₂ reduz o volume de exsudato inflamatório, enquanto no modelo de artrite induzida pelo colágeno, esse agonista de PPAR γ reduz o edema e a erosão óssea (CUZZOCREA *et al.*, 2002). Outros estudos também demonstraram que agonistas de PPAR γ reduzem o edema no modelo de artrite induzido por adjuvante completo de Freund em ratos (KAWAHITO *et al.*, 2000) e o edema induzido pela carragenina em camundongos (TAYLOR *et al.*, 2002, CUZZOCREA *et al.*, 2004).

Também tem sido atribuída uma função antiinflamatória aos agonistas de PPAR α . O fenofibrato e a genfibrozila inibem a produção de IL-6 e PGs e a expressão de COX-2 induzidas por IL-1 em células de musculatura lisa de aorta de humanos (STAELS *et al.*, 1998, DELERIVE *et al.*, 2000). No mesmo estudo, também foi demonstrado que os agonistas de PPAR α aumentam a produção de I κ -B α , uma proteína que inibe a atividade do fator de transcrição NF- κ B e, conseqüentemente, a produção de algumas citocinas inflamatórias

(DELERIVE *et al.*, 2000). Em outro modelo *in vitro*, no qual queratinócitos humanos são irradiados com luz ultravioleta B, agonistas de PPAR α (clofibrato e WY-14643) reduzem a expressão de genes para IL-6 e IL-8 (KIPPENBERGER *et al.*, 2001).

Os agonistas de PPAR α , como o clofibrato, o WY-14643 e o ácido linoléico, reduzem o edema e o número de células inflamatórias na derme em modelos de dermatite induzidas por diferentes estímulos. Esse resultado não foi observado em camundongos deficientes para esses receptores. O clofibrato também reduz a produção de IL-1 α e TNF- α nesse modelo (SHEU *et al.*, 2002), enquanto o benzafibrato inibe a inflamação induzida por dextrana e azoximetano no trato gastrintestinal (TANAKA *et al.*, 2001). Também foi observado que um agonista de PPAR α , o ácido perfluorooctanóico, inibe o edema e a alodínia térmica induzidos pela carragenina em ratos (TAYLOR *et al.*, 2002).

Apesar de existir um grande e ainda crescente número de estudos que demonstram os potenciais efeitos antiinflamatórios dos agonistas de PPAR α e PPAR γ , ainda há a necessidade de investigação dos efeitos dessas substâncias sobre determinados modelos de inflamação e de nocicepção.

2 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi avaliar o potencial efeito antiinflamatório de um agonista de PPAR γ (pioglitazona) e de um agonista de PPAR α (fenofibrato) em diferentes modelos experimentais *in vivo*.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar o efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre o edema e a resposta nociceptiva induzidos por carragenina, formaldeído e PDD, assim como a resposta nociceptiva não associada à inflamação.
2. Caracterizar o efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre uma alteração sistêmica, a febre induzida por LPS.
3. Caracterizar o efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre uma resposta inflamatória crônica, o granuloma induzido por algodão.

Justificativa

As propriedades antiinflamatórias de agonistas de PPAR γ e PPAR α têm sido demonstradas em estudos *in vitro* e em alguns estudos *in vivo*. Entretanto, ainda não foram devidamente avaliados os efeitos desses agonistas em modelos de nocicepção, edema, febre e granuloma. Dessa forma, a investigação do efeito dos agonistas de PPAR em modelos de inflamação aguda, com manifestações locais ou sistêmicas, e em modelos de inflamação crônica é importante para ampliar o conhecimento sobre o papel de PPAR na modulação da resposta inflamatória, bem como avaliar o potencial uso desses agonistas no tratamento de diferentes condições inflamatórias.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

Ratos Wistar machos (180 - 250 g) e camundongos Swiss machos (25 - 35 g), provenientes do Biotério da Faculdade de Farmácia da UFMG, foram usados. Ração e água foram fornecidas *ad libitum*. Todos os experimentos foram realizados em uma sala com temperatura controlada (27 ± 1 °C), correspondente à zona de termoneutralidade de ratos e camundongos (GORDON, 1990). Os animais foram mantidos na sala de experimento por pelo menos três dias antes da realização dos protocolos. Durante os experimentos, os animais foram manipulados cuidadosamente, de forma a resultar no menor estresse comportamental possível. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFMG (Protocolo 115/2005) e todos os experimentos para avaliação do efeito de drogas sobre a resposta nociceptiva foram realizados de acordo com as recomendações para experimentação em animais (ZIMMERMANN, 1983).

3.2 Drogas

- Pioglitazona (Takeda Chemical Industries, LTD., Japão e Actos[®], Abbott, Brasil): agonista de PPAR γ
- Fenofibrato (Lipidil[®], Farmalab – Chiesi, Brasil): precursor do ácido fenofíbrico, um agonista de PPAR α (BALFOUR *et al.*, 1990).
- Formaldeído (Ecibra, Brasil): estímulo inflamatório.
- Carragenina λ (Sigma, USA): estímulo inflamatório.
- Forbol-12,13-didecanoato (PDD; Sigma, USA): estímulo inflamatório.
- Lipopolissacarídeo de *E. coli* (0127/B8) (LPS; Sigma, USA): estímulo pirogênico.
- Dimetilsulfóxido (DMSO; Merck, Brasil): veículo para pioglitazona.
- Carboximetilcelulose (CMC; Galena, Brasil): veículo para fenofibrato e pioglitazona.
- Indometacina (Sigma, USA): antiinflamatório não-esteróide.

3.3 Preparo das soluções e suspensões e administração das drogas

No protocolo para avaliação do efeito induzido pela administração p.o. da pioglitazona sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído, foi usado o medicamento Actos[®]. Os comprimidos foram triturados e foi feita uma suspensão com salina, que foi administrada per os (p.o.). Para os demais protocolos, foi usada a droga pura, que foi suspensa em uma solução de DMSO 10% em salina e administrada por via intraperitoneal (i.p.). O volume administrado por via i.p. foi de 2 ml/kg em ratos e de 4 ml/kg em camundongos.

Nos protocolos para avaliação dos efeitos do fenofibrato, foi usado o medicamento Lipidil[®]. Uma suspensão do conteúdo das cápsulas em CMC 0,5% em salina foi administrada p.o. Nos tratamentos prolongados, fenofibrato (100 ou 300 mg/kg) foi administrado diariamente por sete dias. A última dose (100 ou 300 mg/kg) foi administrada 4 h antes da injeção da carragenina (modelos de alodínia e edema) ou formaldeído. As doses diárias eram divididas pela metade, sendo administradas uma parte às 07:00h e a outra às 19:00h. O volume administrado p.o. foi de 2 ml/kg em ratos e de 4 ml/kg em camundongos. Fenofibrato foi administrado 4 h antes dos estímulos, pois sua concentração plasmática máxima após a administração p.o. ocorre entre 3 e 8 h (WEIL et al., 1988).

A carragenina foi suspensa em salina na concentração de 1% no dia anterior ao experimento. A injeção da carragenina foi feita por via intraplantar (i.pl.) em uma das patas posteriores de ratos em um volume de 50 µl (500 µg). A solução do formaldeído 0,92% (correspondente a uma solução de formalina 2,5%) foi feita em salina imediatamente antes do experimento. Foi injetado um volume de 20 µl por via subcutânea (s.c.) no dorso da pata direita de camundongos. Solução estoque do PDD foi preparada em DMSO 100% e mantida a -70 °C em tubetes contendo 1 µg/µl. Imediatamente antes do experimento, foi feita uma diluição em salina, de forma a obter a concentração desejada. Durante o período da injeção, essa droga foi mantida em recipiente contendo gelo. A injeção do PDD foi feita por via i.pl. em uma das patas posteriores de ratos em um volume de 50 µl.

A solução do LPS foi preparada em salina, imediatamente antes do experimento. A injeção do LPS foi feita por via intravenosa (i.v.) em um volume de 1 ml/kg. Os ratos foram contidos brevemente e a injeção foi feita em uma das veias da cauda após breve aquecimento local com água morna.

A solução de indometacina foi preparada em NaHCO₃ 0,5% diluído em salina, imediatamente antes do experimento, e administrada por via p.o. em um volume de 1 ml/kg.

3.4 Avaliação da resposta nociceptiva no modelo da placa quente em camundongos

A avaliação da resposta nociceptiva nesse modelo foi feita de acordo com técnica descrita por França *et al.* (2001). Antes da realização do experimento, os camundongos foram colocados sobre a superfície não aquecida para ambientação. No momento do teste, os camundongos foram colocados, individualmente, sobre uma placa metálica em contato direto com água aquecida a 56 °C. O tempo para que os animais agitassem ou lambessem as patas ou saltassem foi determinado e considerado a latência para a resposta nociceptiva. O tempo de corte foi de 30 s. Os resultados foram expressos como latência (s) para a apresentação da resposta nociceptiva.

3.5 Avaliação da resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído em camundongos

A solução do formaldeído (0,92%, 20 µl) foi administrada por via subcutânea no dorso da pata posterior direita dos animais. O tempo durante o qual o animal apresentou o comportamento de lambida da pata injetada (parte glabra) foi cronometrado nos períodos de 0-5 min e de 15-30 min, que correspondem à primeira e segunda fases da resposta nociceptiva, respectivamente. Nesse modelo, o controle da temperatura ambiente é importante, pois a segunda fase da resposta nociceptiva é bastante reduzida quando o experimento é realizado em temperatura inferior a 23 °C (TJØLSEM *et al.*, 1992). Os resultados foram expressos como tempo (s) do comportamento de lambida da pata injetada nas duas fases.

3.6 Avaliação da alodínia mecânica em ratos

Nos dois dias anteriores ao experimento, os ratos foram colocados em compartimentos de acrílico (22x18x14 cm) dispostos sobre uma tela metálica. No dia do experimento, após nova ambientação, foi realizada a estimulação mecânica da pata posterior direita com um

filamento de nylon (Estesiômetro, Sorri, Brasil), que, ao ser pressionado até que se curve, exerce uma força de 100 mN (SOUZA *et al.*, 2002). O toque com o filamento foi feito no centro da superfície plantar da pata e repetido dez vezes em cada animal, tendo cada toque a duração aproximada de 1 s. O número de vezes que os animais retiraram a pata em resposta aos dez toques foi considerado como frequência basal de retirada da pata. Os animais com frequência basal de retirada superior a três foram excluídos do experimento. A divisão dos grupos para posterior tratamento foi feita de forma que as médias das frequências basais fossem similares para os diversos grupos. A frequência para retirada da pata foi novamente determinada em diferentes momentos após a injeção da carragenina ou do PDD. Os resultados foram expressos como frequência de retirada da pata aos dez toques realizados.

3.7 Avaliação do edema de pata em ratos

Para a determinação do volume de pata, foi usado um pletismômetro (Modelo 7140, Ugo Basile, Itália). Esse aparelho contém uma célula cilíndrica para a medida do volume de pata, que é preenchida com uma solução de baixa concentração eletrolítica, conectada a outra célula, dentro da qual existe um eletrodo. Um sistema de vasos comunicantes faz com que o deslocamento da solução eletrolítica na célula onde a pata do animal é mergulhada resulte em um deslocamento da solução na célula que contém o eletrodo. Após ter sido calibrado, o aparelho converte o deslocamento do líquido em volume, que é indicado em um visor digital. Quando a pata do animal é introduzida na célula de medida até a articulação tíbio-tarsal, um pedal é pressionado pelo experimentador, que fixa, dessa forma, o valor do volume observado. A divisão dos grupos para posterior realização dos tratamentos foi feita de forma que os volumes basais médios para os diversos grupos fossem similares. O volume de pata foi novamente determinado em diferentes momentos após a injeção da carragenina ou do PDD. Os resultados foram expressos como variação do volume (ml) da pata em relação ao volume basal.

3.8 Avaliação da resposta febril induzida pelo LPS em ratos

Durante o procedimento experimental os ratos foram mantidos em grupos de dois por caixa. A temperatura colônica foi determinada em ratos não contidos, por meio de uma sonda plástica (5 cm) introduzida através de reto e conectada a um termômetro eletrônico (Cole-

Parmer, China). Este procedimento foi executado nos dias anteriores ao experimento, para minimizar possíveis alterações da temperatura associadas ao estresse comportamental. No momento da medida, a sonda foi introduzida e mantida por 30 s até a estabilização da temperatura. A temperatura basal (T_b) dos animais foi obtida pela média de duas leituras antes da administração de qualquer droga. Somente animais com temperatura estável e na faixa de 36,8 a 37,6 °C foram usados. A temperatura foi determinada por um período de 6 a 8 h após a injeção i.v. do LPS (50 µg/kg). Os experimentos foram conduzidos em temperatura ambiente entre 27-28 °C, correspondente à zona de termoneutralidade da espécie (GORDON, 1990), entre 08:00 e 19:00 h. Os resultados foram expressos como temperatura absoluta (°C) antes e após a administração do estímulo pirogênico.

3.9 Indução de granuloma por meio da implantação subcutânea de algodão no abdômen de ratos

A formação do granuloma foi induzida por meio da implantação subcutânea de dois chumaços de algodão (20 mg cada) na região abdominal dos animais (NIEMEGERES, 1975). Após anestesia com uma associação de xilazina (190 µl, 2%) e cetamina (150 µl, 10%), administrada por via i.p., foi feita a tricotomia da porção inferior do abdome e assepsia local com solução de polivinilpirrolidona-iodo 10%. Uma incisão mediana longitudinal na parte inferior do abdome foi seguida de divulsão bilateral por aproximadamente 2 cm de extensão, de forma a separar a pele da camada muscular. Um chumaço foi implantado do lado direito e outro do lado esquerdo, em posições equidistantes da linha mediana. Ao final, foi feita a sutura. O tratamento com pioglitazona (i.p.) ou fenofibrato (p.o.) foi iniciado no dia seguinte e mantido durante sete dias consecutivos. No 8º dia, 4 h após a administração da última dose, foi realizada a eutanásia. Os granulomas foram removidos e colocados em uma estufa (60 °C) por 24 h para secagem. Em seguida, a massa bruta dos granulomas foi determinada. A massa real do granuloma foi determinada pela subtração de 20 mg (massa do algodão) da massa bruta. Os resultados foram expressos como massa (mg) dos granulomas.

3.10 Análise estatística

Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média. Os dados foram analisados por meio da análise de variância simples, seguida pelo teste de Newman-Keuls,

que realiza a comparação de todos os grupos entre si. Quando apenas dois grupos foram analisados, utilizou-se o teste t de Student. Adotou-se o nível de significância de 5%.

3.11 Protocolos Experimentais

Parâmetro avaliado e animal usado	Protocolo	Gráfico	Página
Nocicepção (placa quente) camundongo	Efeito da pioglitazona (50 ou 100 mg/kg, i.p.) sobre a latência para a resposta nociceptiva	FIG 3	35
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, p.o.) sobre a latência para a resposta nociceptiva	FIG 4	35
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg.dia, p.o., sete dias) sobre a latência para a resposta nociceptiva	FIG 5	36
Nocicepção (formaldeído) camundongo	Efeito da pioglitazona (1, 5 ou 25 mg/kg, i.p.) sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído	FIG 6	38
	Efeito da pioglitazona (50 ou 100 mg/kg, p.o.) sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído	FIG 7	38
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, p.o.) sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído	FIG 8	39
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg.dia, p.o., sete dias) sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído	FIG 9	39
Nocicepção (carragenina) rato	Efeito da pioglitazona (10 ou 50 mg/kg, i.p.) sobre a alodínia mecânica induzida pela carragenina	FIG 10	41
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, p.o.) sobre a alodínia mecânica induzida pela carragenina	FIG 11	41
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg.dia, p.o., sete dias) sobre a alodínia mecânica induzida pela carragenina	FIG 12	42
Edema de pata (carragenina) rato	Efeito da pioglitazona (2, 10, 25 ou 50 mg/kg, i.p.) sobre o edema induzido pela carragenina	FIG 13	44
	Efeito da pioglitazona (50, 100 ou 200 mg/kg, p.o.) sobre o edema induzido pela carragenina	FIG 14	45
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, p.o.) sobre o edema induzido pela carragenina	FIG 15	46
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg.dia, p.o., sete dias) sobre o edema induzido pela carragenina	FIG 16	47
Nocicepção (PDD) rato	Efeito da pioglitazona (10 ou 50 mg/kg, i.p.) sobre a alodínia mecânica induzida pelo PDD	FIG 17	49
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, p.o.) sobre a alodínia mecânica induzida pelo PDD	FIG 18	49
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg/dia, p.o., sete dias) sobre a alodínia mecânica induzida pelo PDD	FIG 19	50
Edema de pata	Efeito da pioglitazona (2, 10, 25 ou 50 mg/kg, i.p.) sobre o edema induzido pelo PDD	FIG 20	52

(PDD) rato	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, <i>p.o.</i>) sobre o edema induzido pelo PDD	FIG 21	53
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg.dia, <i>p.o.</i> , sete dias) sobre o edema induzido pelo PDD	FIG 22	54
Febre (LPS) rato	Efeito da pioglitazona (10 ou 50 mg/kg, <i>i.p.</i>) sobre a febre induzida pelo LPS	FIG 23	56
	Efeito da pioglitazona (10 ou 50 mg/kg, <i>i.p.</i>) sobre a temperatura colônica	FIG 24	56
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, <i>p.o.</i>) sobre a febre induzida pelo LPS	FIG 25	57
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg.dia, <i>p.o.</i> , sete dias) sobre a febre induzida pelo LPS	FIG 26	57
Granuloma (algodão) rato	Efeito da pioglitazona (10 ou 25 mg/kg, <i>i.p.</i>) sobre o desenvolvimento do granuloma induzido pelo algodão	FIG 27	59
	Efeito do fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, <i>p.o.</i>) sobre o desenvolvimento do granuloma induzido pelo algodão	FIG 28	59
	Efeito da indometacina (4 mg/kg, <i>p.o.</i>) sobre o granuloma induzido pelo algodão	FIG 29	60

4 RESULTADOS

4.1 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre a resposta nociceptiva induzida pelo calor no modelo da placa quente em camundongos

Após serem colocados sobre a placa quente, os camundongos apresentaram comportamento nociceptivo caracterizado por lambida das patas ou por saltos. As latências para a apresentação desse comportamento foram as seguintes: grupo tratado com DMSO 10% (4 ml/kg, i.p., -1 h) = 18 ± 3 s; grupo tratado com CMC 0,5% (4 ml/kg, p.o., -4 h) = 19 ± 2 s; grupo tratado com CMC 0,5% (4 ml/kg.dia, p.o., sete dias): 12 ± 1 s (FIG 3, 4 e 5).

O tratamento agudo com a pioglitazona (50 ou 100 mg/kg, i.p., -1 h) ou com o fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, p.o., -4 h), bem como o tratamento prolongado com o fenofibrato (100 ou 300 mg/kg.dia, p.o., sete dias), não alteraram a latência para a apresentação da resposta nociceptiva (FIG 3, 4 e 5).

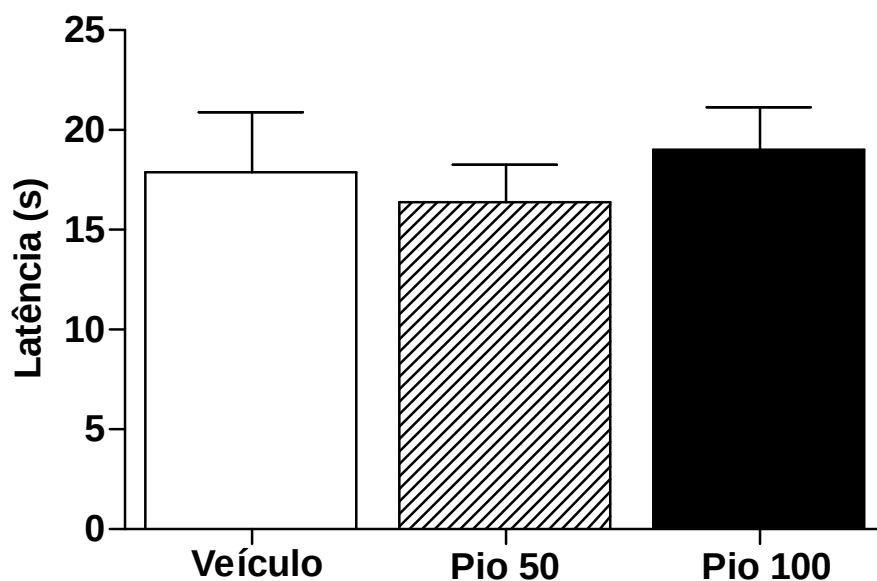


Figura 3 – Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a resposta nociceptiva no modelo da placa quente em camundongos. Pioglitazona (Pio; 50 ou 100 mg/kg, i.p.) ou veículo (DMSO 10%, 4 ml/kg, i.p.) foram administrados 1 h antes do teste, n=6.

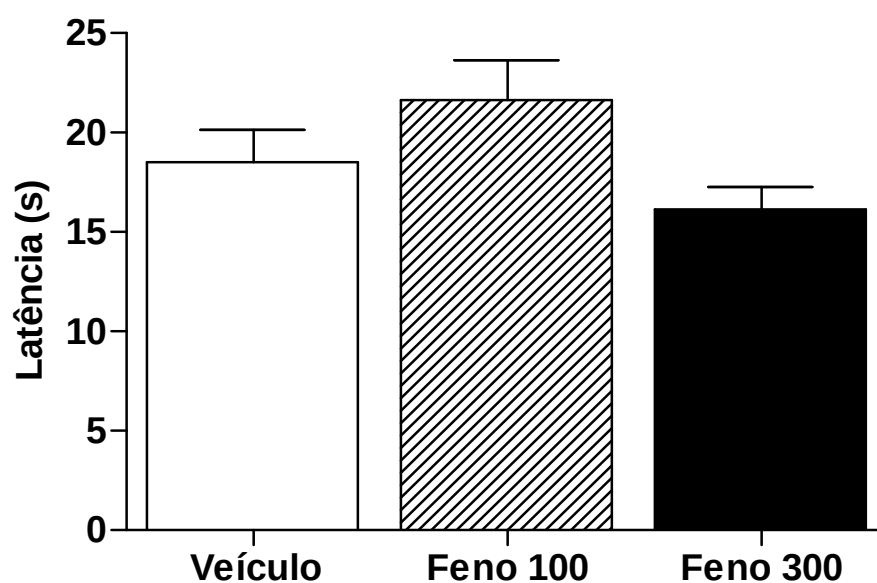


Figura 4 – Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre a resposta nociceptiva no modelo da placa quente em camundongos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg, p.o.) ou veículo (CMC 0,5%, 4 ml/kg, p.o.) foram administrados 4 h antes do teste, n=10.

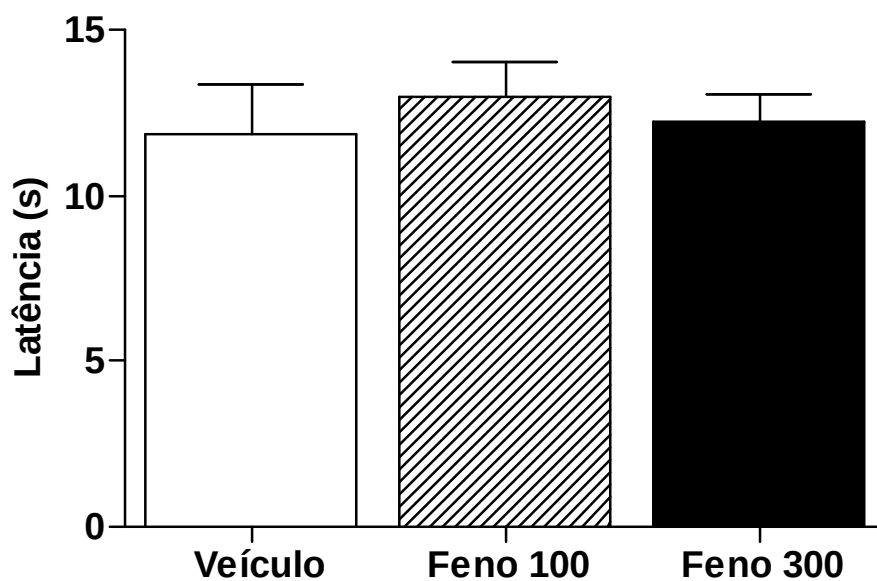


Figura 5 – Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre a resposta nociceptiva no modelo da placa quente em camundongos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg.dia, *p.o.*) ou veículo (CMC 0,5%, 4 ml/kg.dia, *p.o.*) foram administrados por sete dias antes do teste, n=8.

4.2 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído em camundongos

A injeção s.c. do formaldeído (0,92%, 20 μ l) no dorso da pata posterior direita dos camundongos induziu comportamento nociceptivo caracterizado por lambida da pata injetada. As durações do comportamento nociceptivo na primeira e na segunda fase foram as seguintes: grupo tratado com DMSO 10% (4 ml/kg, i.p., -1 h) = 78 ± 13 e 208 ± 35 s; grupo tratado com CMC 0,5% (4 ml/kg, p.o., -2 h) = 116 ± 10 e 151 ± 29 s; grupo tratado com CMC 0,5% (4 ml/kg, p.o., -4 h) = 93 ± 15 e 187 ± 34 s; grupo tratado com CMC 0,5% (4 ml/kg.dia, p.o., sete dias) = 89 ± 8 e 198 ± 23 s (FIG 6, 7, 8 e 9).

O tratamento prévio com a pioglitazona (1, 5 ou 25 mg/kg, i.p., -1 h) não alterou a primeira fase, mas inibiu a segunda fase (146 ± 31 , 52 ± 23 e 36 ± 17 s, respectivamente) da resposta nociceptiva induzida por formaldeído (FIG 6). De forma semelhante, o tratamento prévio com a pioglitazona (50 ou 100 mg/kg, p.o., -2 h) não alterou a primeira fase, mas inibiu a segunda fase (81 ± 18 e 74 ± 14 s, respectivamente) dessa resposta (FIG 7). O tratamento agudo com o fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, p.o., -4 h) não alterou a primeira e a segunda fases da resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído (FIG 8). O tratamento prolongado com o fenofibrato (300 mg/kg.dia, p.o., sete dias) não alterou a primeira fase, mas inibiu a segunda fase (124 ± 22 s) da resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído (FIG 9).

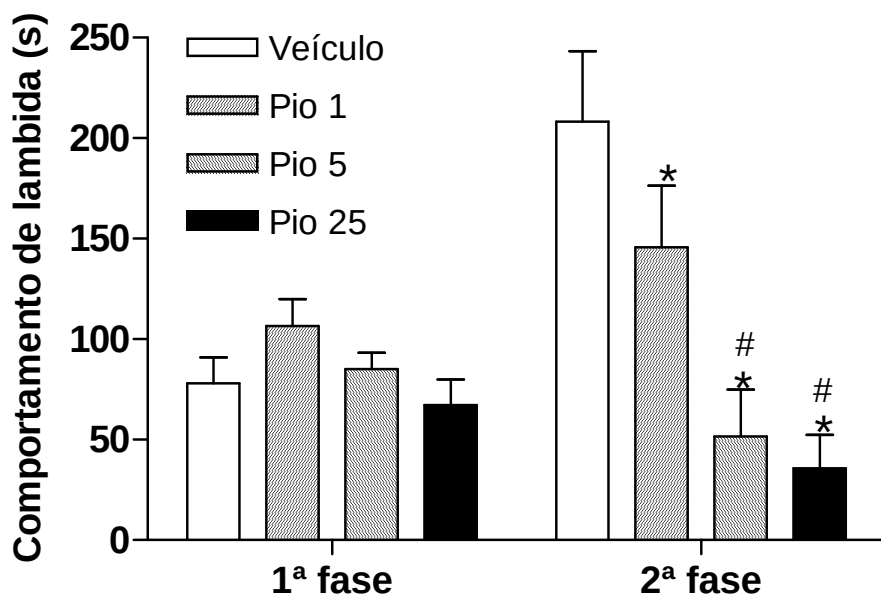


Figura 6 – Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído em camundongos. Pioglitazona (Pio; 1, 5 ou 25 mg/kg, i.p.) ou veículo (DMSO 10%; 4 ml/kg, i.p.) foram administrados 1 h antes da injeção s.c. do formaldeído (0,92%, 20 µl). * e # indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle e ao grupo tratado com Pio 1 mg/kg, respectivamente, $P < 0,05$, $n = 6$.

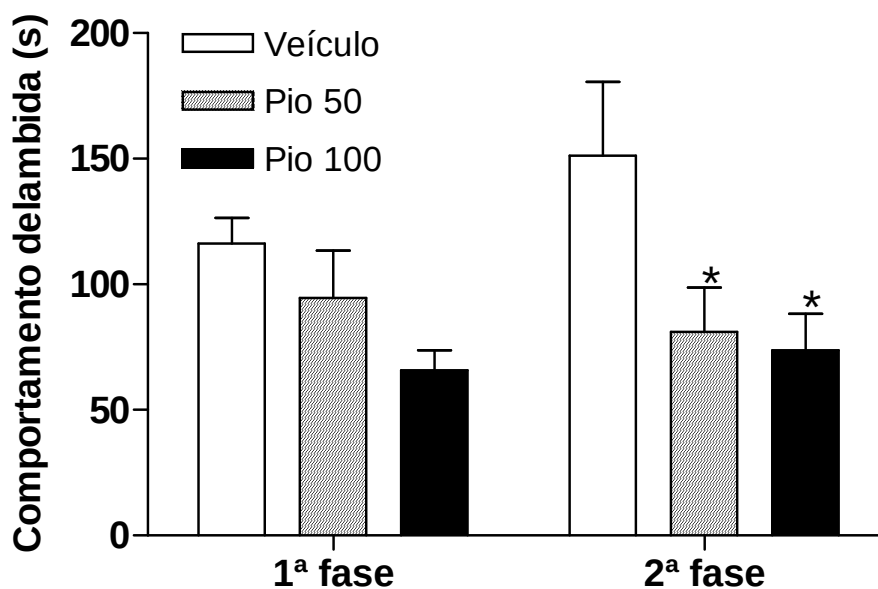


Figura 7 – Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído em camundongos. Pioglitazona (Pio; 50 ou 100 mg/kg, p.o.) ou veículo (CMC 0,5%, 4 ml/kg, p.o.) foram administrados 2 h antes da injeção s.c. do formaldeído (0,92%, 20 µl). * indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle, $P < 0,05$, $n = 6$.

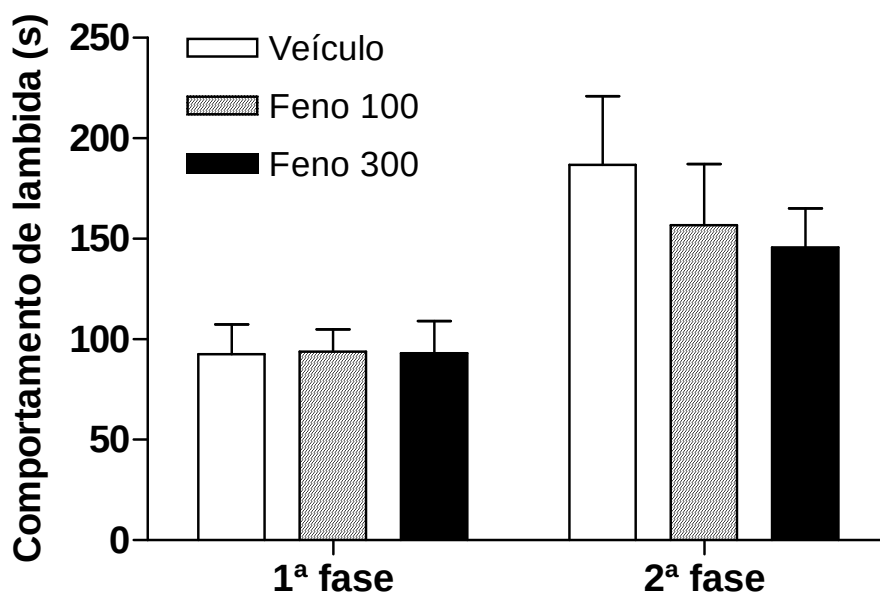


Figura 8 – Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído em camundongos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg, *p.o.*) ou veículo (CMC 0,5%, 4 ml/kg, *p.o.*) foram administrados 4 h antes da injeção s.c. do formaldeído (0,92%, 20 μ l), *n*=6.

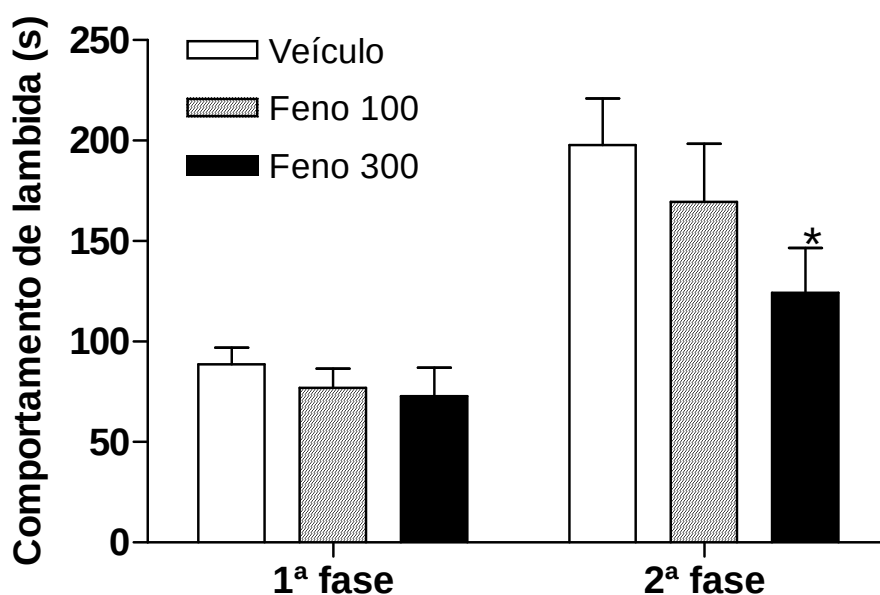


Figura 9 – Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído em camundongos. Fenofibrato (50 ou 100 mg/kg.dia, *p.o.*) ou veículo (CMC 0,5%, 4 ml/kg.dia, *p.o.*) foram administrados por sete dias antes da injeção s.c. do formaldeído (0,92%, 20 μ l). * indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle, $P < 0,05$, *n*=8.

4.3 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre a alodínia mecânica induzida pela carragenina em ratos

A injeção i.pl. da carragenina (500 µg, 50 µl) na pata posterior direita dos ratos tratados com DMSO 10% (2 ml/kg, i.p.) ou com CMC 0,5% (2 ml/kg, p.o.) induziu alodínia mecânica (FIG 10, 11 e 12). A alodínia foi observada 1h após a injeção da carragenina e se manteve ao longo do período experimental (6 h).

O tratamento prévio com a pioglitazona (10 ou 50 mg/kg, i.p., -1 h) ou com o fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, p.o., -4 h) não alterou a alodínia mecânica induzida pela carragenina (FIG 10 e 11). Por outro lado, a fase inicial dessa resposta (2 h) foi inibida pelo tratamento prolongado com o fenofibrato (100 ou 300 mg/kg.dia, p.o., sete dias - FIG 12).

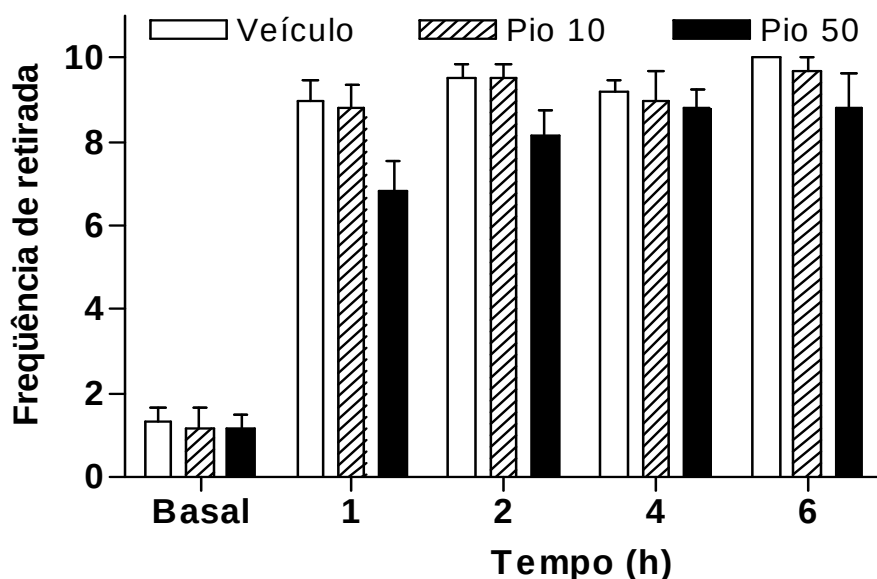


Figura 10 – Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a alodínia mecânica induzida pela carragenina em ratos. Pioglitazona (Pio; 10 ou 50 mg/kg, i.p.) ou veículo (DMSO 10%, 2 ml/kg, i.p.) foram administrados 1 h antes da injeção i.pl. da carragenina (500 µg, 50 µl), n=6.

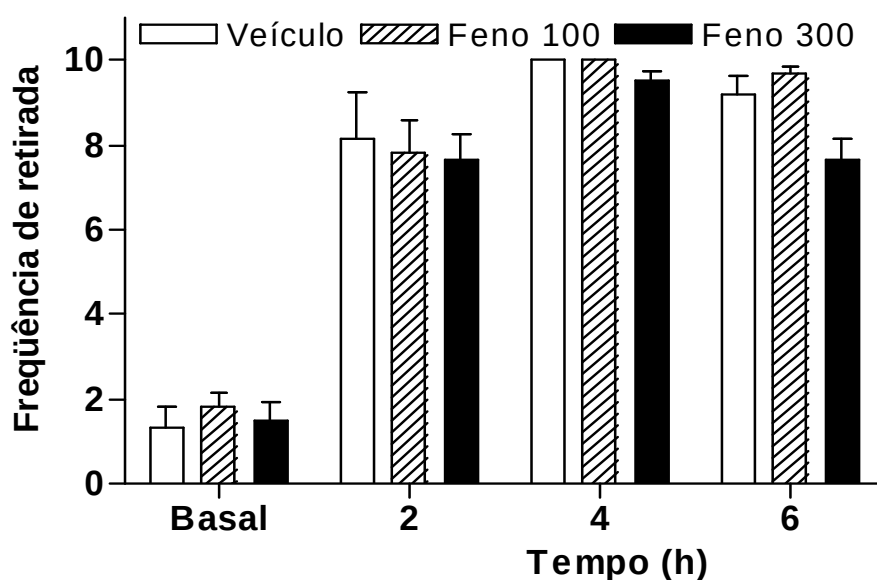


Figura 11 – Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre a alodínia mecânica induzida pela carragenina em ratos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg, p.o.) ou veículo (CMC 0,5%, 2 ml/kg, p.o.) foram administrados 4 h antes da injeção i.pl. da carragenina (500 µg, 50 µl), n=6.

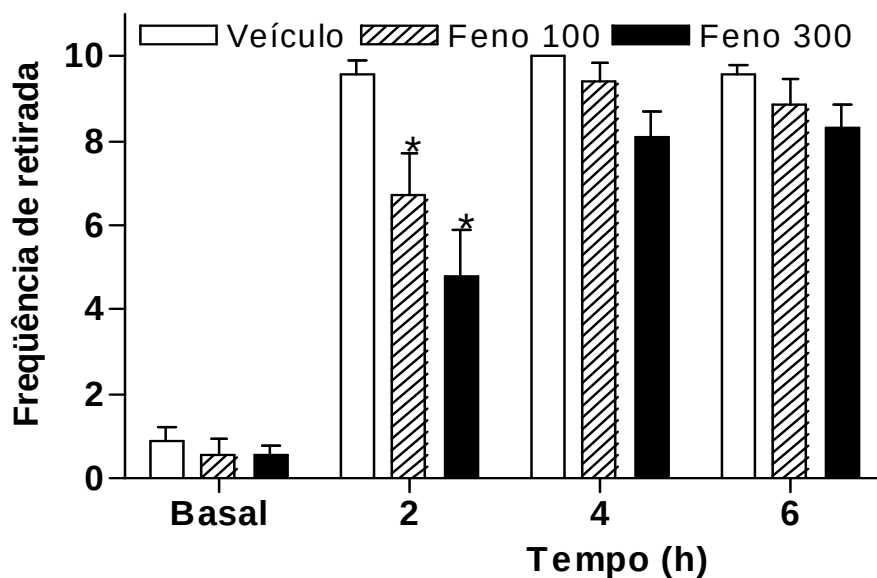


Figura 12 – Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre a alodínia mecânica induzida pela carragenina em ratos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg.dia, *p.o.*) ou veículo (CMC 0,5%, 2 ml/kg, *p.o.*) foram administrados por sete dias antes da injeção i.pl. da carragenina (500 µg, 50 µl). * indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle, $P < 0,05$, $n=7-9$.

4.4 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre o edema de pata induzido pela carragenina em ratos

A injeção i.pl. da carragenina (500 µg, 50 µl) na pata posterior esquerda dos ratos tratados com DMSO 10% (2 ml/kg, i.p.) ou com CMC 0,5% (2 ml/kg, p.o.) induziu edema, que se estabeleceu 1 h após a injeção da carragenina, foi máximo em torno de 4 h e se manteve ao longo do período experimental (24 h) (FIG 13, 14, 15 e 16).

A administração i.p. da pioglitazona (10, 25 ou 50 mg/kg, -1 h) inibiu o edema induzido pela carragenina (FIG 13). Embora a administração i.p. desse agonista tenha inibido o edema induzido pela carragenina, tal efeito não foi observado quando a pioglitazona (50 ou 200 mg/kg) foi administrada p.o. (FIG 14). O tratamento agudo (100 ou 300 mg/kg, p.o., -4 h) ou prolongado (100 ou 300 mg/kg.dia, p.o., sete dias) com o fenofibrato inibiu o edema induzido pela carragenina (FIG 15 e 16).

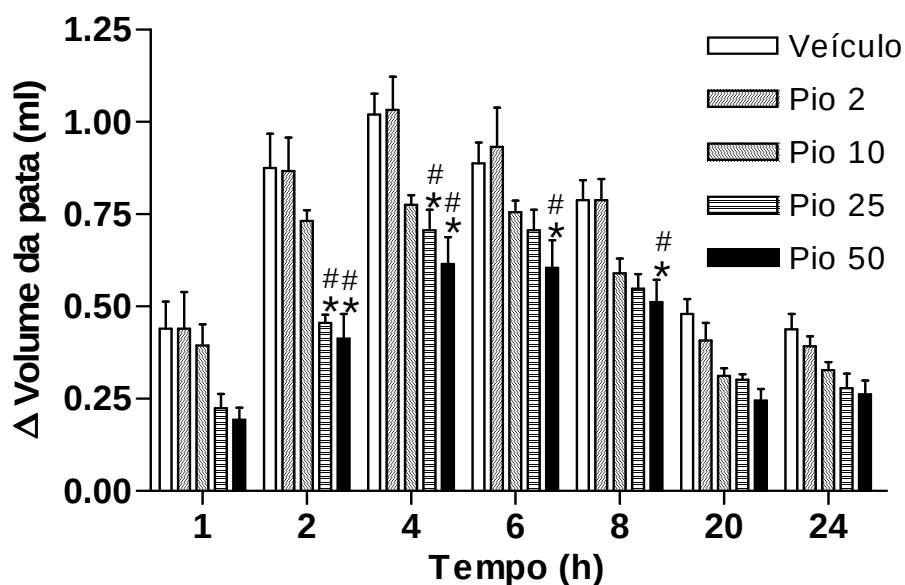


Figura 13 – Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre o edema de pata induzido pela carragenina em ratos. Pioglitazona (Pio; 2, 10, 25 ou 50 mg/kg, i.p.) ou veículo (DMSO 10%, 2 ml/kg, i.p.) foram administrados 1 h antes da injeção i.pl. da carragenina (500 µg, 50 µl). * e # indicam diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle e ao grupo tratado com Pio 2 mg/kg, respectivamente, $P < 0,05$, $n=6$.

Grupo	Volume basal de pata (ml)
Veículo	1,30 ± 0,05
Pio 2	1,31 ± 0,03
Pio 10	1,25 ± 0,06
Pio 25	1,29 ± 0,04
Pio 50	1,29 ± 0,04

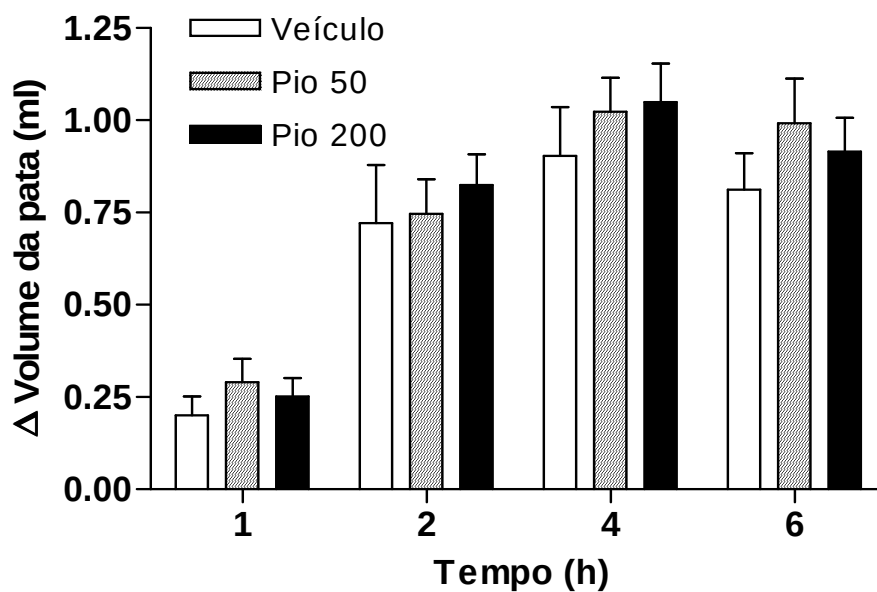


Figura 14 – Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre o edema de pata induzido pela carragenina em ratos. Pioglitazona (Pio; 50 ou 200 mg/kg, *p.o.*) ou veículo (CMC 0,5 %, 2 ml/kg, *p.o.*) foram administrados 2 h antes da injeção i.pl. da carragenina (500 µg, 50 µl), n=6.

Grupo	Volume basal de pata (ml)
Veículo	1,42 ± 0,04
Pio 50	1,40 ± 0,03
Pio 200	1,42 ± 0,02

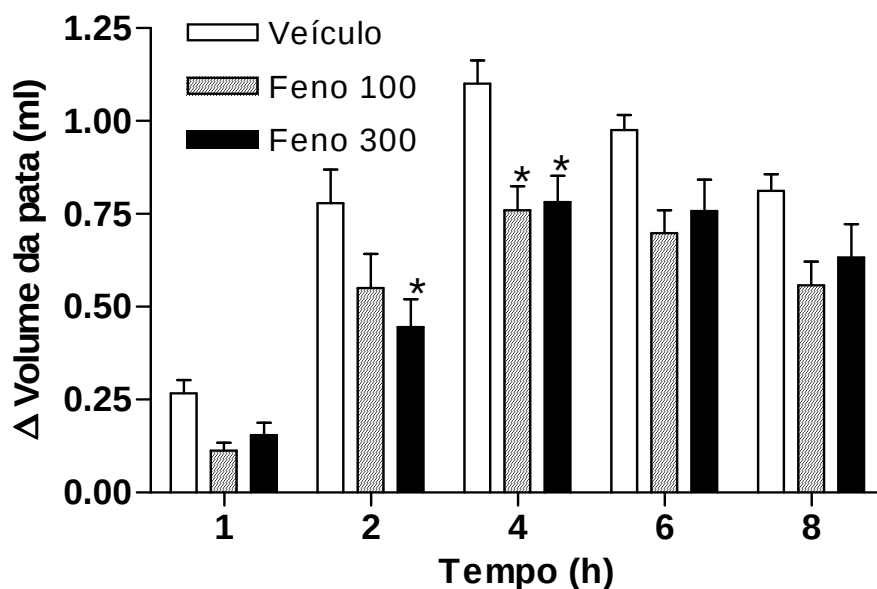


Figura 15 – Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre o edema de pata induzido pela carragenina em ratos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg, *p.o.*) ou veículo (CMC 0,5%, 2 ml/kg, *p.o.*) foram administrados 4 h antes da injeção i.pl. da carragenina (500 µg, 50 µl). * indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle, $P < 0,05$, $n=6$.

Grupo	Volume basal de pata (ml)
Veículo	1,33 ± 0,06
Feno 100	1,33 ± 0,04
Feno 300	1,33 ± 0,06

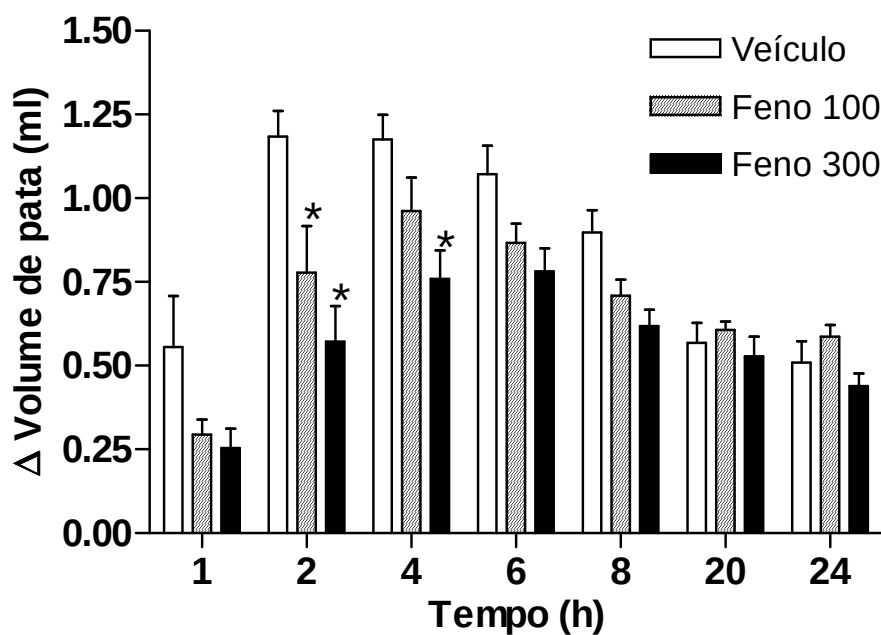


Figura 16 – Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre o edema de pata induzido pela carragenina em ratos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg.dia, *p.o.*) ou veículo (CMC 0,5%, 2 ml/kg, *p.o.*) foram administrados por sete dias antes da injeção i.pl. da carragenina (500 µg, 50 µl). * indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle, $P < 0,05$, $n=6$.

Grupo	Volume basal de pata (ml)
Veículo	1,27 ± 0,02
Feno 100	1,26 ± 0,01
Feno 300	1,23 ± 0,01

4.5 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre a alodínia mecânica induzida pelo PDD em ratos

A injeção i.pl. de PDD (0,1 µg, 50 µl) na pata posterior direita dos ratos tratados com DMSO 10% (2 ml/kg, i.p.) ou com CMC 0,5% (2 ml/kg, p.o.) induziu alodínia mecânica (FIG 17, 18 e 19). A alodínia foi observada 2 h após a injeção de PDD e se manteve ao longo do período experimental (6 h).

O tratamento agudo com a pioglitazona (10 ou 50 mg/kg, i.p., -1 h) ou com o fenofibrato (100 ou 300 mg/kg, p.o., -4 h), bem como o tratamento prolongado com o fenofibrato (100 ou 300 mg/kg.dia, p.o., sete dias), não alteraram a alodínia mecânica induzida pelo PDD (FIG 17, 18 e 19).

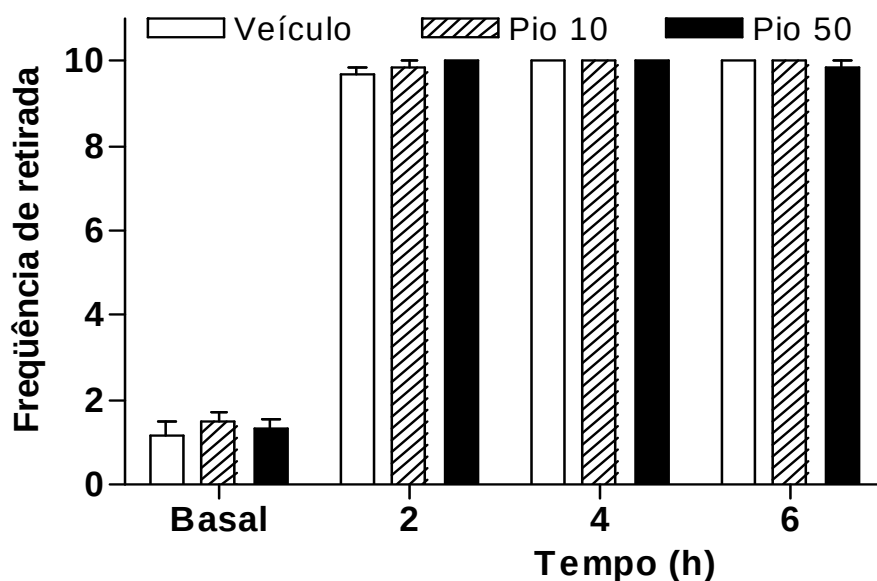


Figura 17 – Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a alodínia mecânica induzida pelo PDD em ratos. Pioglitazona (Pio; 10 ou 50 mg/kg, i.p.) ou veículo (DMSO 10%, 2 ml/kg, i.p.) foram administrados 1 h antes da injeção i.pl. do PDD (1 μ g, 50 μ l), n=6.

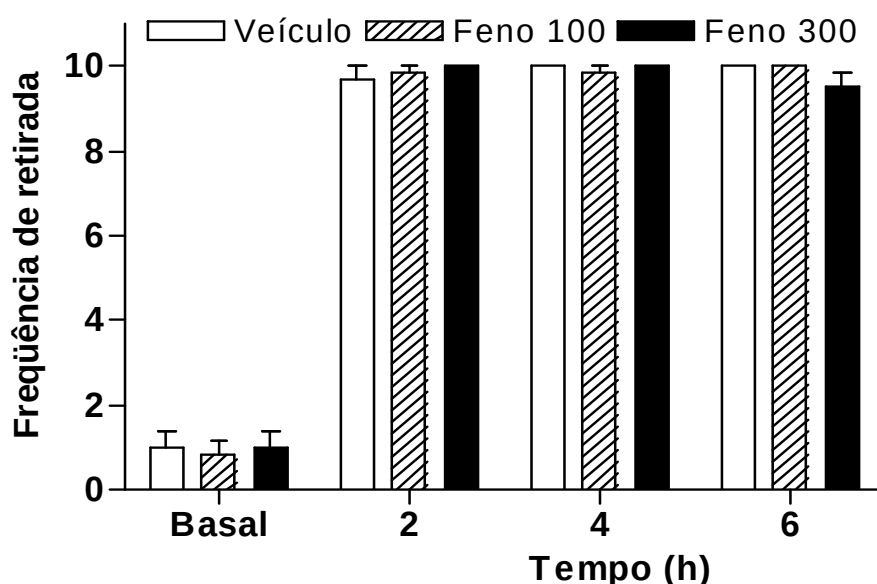


Figura 18 – Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre a alodínia mecânica induzida pelo PDD em ratos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg, p.o.) ou veículo (CMC 0,5%, 2 ml/kg, p.o.) foram administrados 4 h antes da injeção i.pl. do PDD (1 μ g, 50 μ l), n=6.

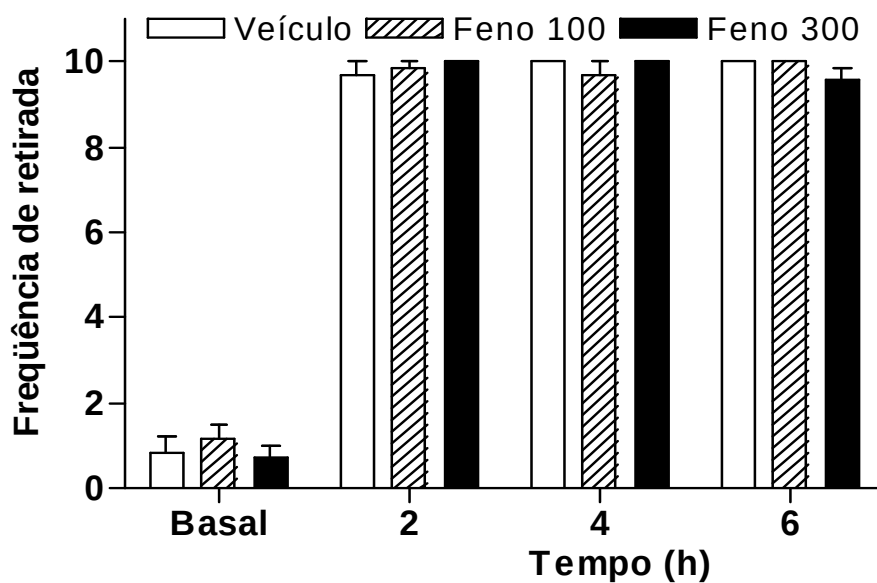


Figura 19 – Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre a alodínia mecânica induzida pelo PDD em ratos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg.dia, *p.o.*) ou veículo (CMC 0,5%, 2 ml/kg, *p.o.*) foram administrados por sete dias antes da injeção i.pl. do PDD (1 µg, 50 µl), n=7-9.

4.6 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre o edema de pata induzido pelo PDD em ratos

A injeção i.pl. de PDD (1 µg, 50 µl) na pata posterior esquerda dos ratos tratados com DMSO 10% (2 ml/kg, i.p.) ou com CMC 0,5% (2 ml/kg, p.o.) induziu edema que se estabeleceu 1 h após a injeção de PDD, foi máximo em torno de 8 h e se manteve ao longo do período experimental (24 h) (FIG 20, 21 e 22).

O tratamento com a pioglitazona (50 mg/kg, i.p., -1 h) inibiu a fase inicial (2 e 4 h) do edema induzido pelo PDD (FIG 20). O tratamento agudo (100 ou 300 mg/kg, p.o., -4 h) ou prolongado (100 ou 300 mg/kg.dia, p.o., sete dias) com o fenofibrato não alterou o edema induzido pelo PDD (FIG 21 e 22).

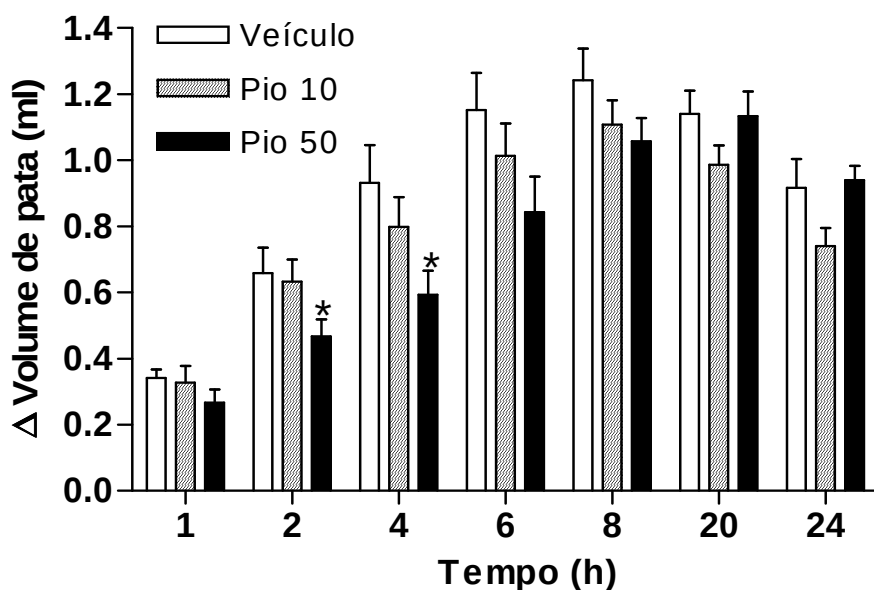


Figura 20 – Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre o edema de pata induzido pelo PDD em ratos. Pioglitazona (Pio; 10 ou 50 mg/kg, i.p.) ou veículo (DMSO 10%, 2 ml/kg, i.p.) foram administrados 1 h antes da injeção i.pl. do PDD (1 µg, 50 µl). * indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle, $P < 0,05$, $n=6$.

Grupo	Volume basal de pata (ml)
Veículo	1,27 ± 0,04
Pio 10	1,26 ± 0,07
Pio 50	1,26 ± 0,06

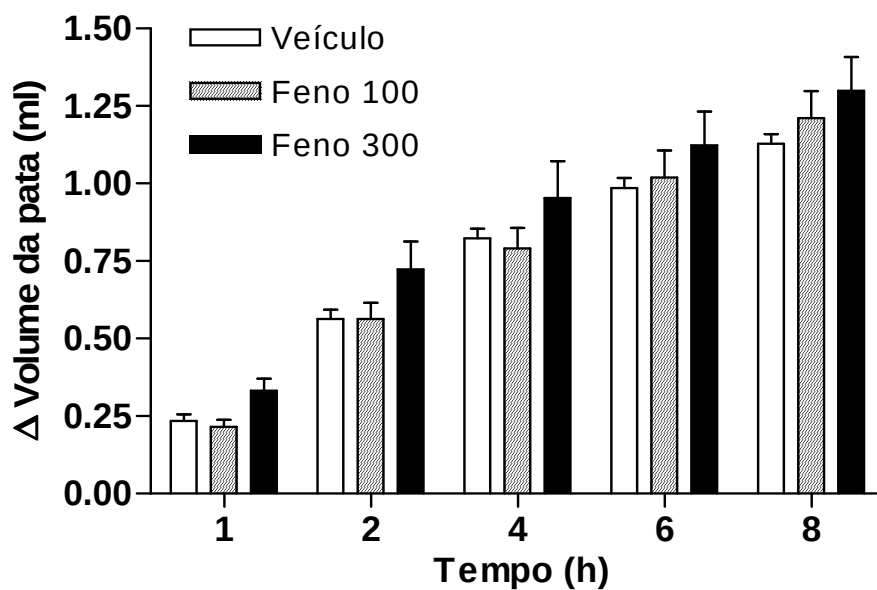


Figura 21 – Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre o edema de pata induzido pelo PDD em ratos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg, *p.o.*) ou veículo (CMC 0,5%, 2 ml/kg, *p.o.*) foram administrados 4 h antes da injeção i.pl. do PDD (1 µg, 50 µl), n=6.

Grupo	Volume basal de pata (ml)
Veículo	1,39 ± 0,05
Feno 100	1,39 ± 0,07
Feno 300	1,39 ± 0,05

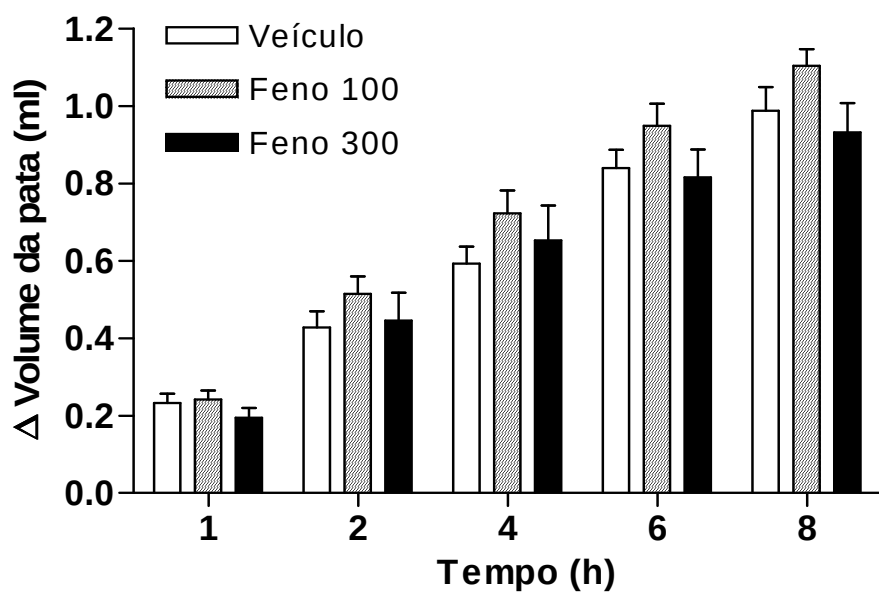


Figura 22 – Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre o edema de pata induzido pelo PDD em ratos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg.dia, *p.o.*) ou veículo (CMC 0,5%, 2 ml/kg, *p.o.*) foram administrados por sete dias antes da injeção i.pl. do PDD (1 µg, 50 µl), n=7.

Grupo	Volume basal de pata (ml)
Veículo	1,35 ± 0,04
Feno 100	1,35 ± 0,04
Feno 300	1,35 ± 0,04

4.7 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre a febre induzida pelo LPS em ratos

A injeção i.v. do LPS (50 µg/kg) em ratos tratados com DMSO 10% (2 ml/kg, i.p.) ou com CMC 0,5% (2 ml/kg, p.o.) induziu febre que se estabeleceu 2 h após a sua injeção, foi máxima em torno de 6 h e se manteve ao longo do período experimental (8 h) (FIG 23, 25 e 26).

O tratamento com a pioglitazona (10 ou 50 mg/kg, -1 h) exacerbou a febre induzida pelo LPS (2 e 4 h – FIG 23). A pioglitazona (50 mg/kg, i.p.), *per se*, elevou a temperatura colônica dos ratos. Essa elevação da temperatura se estabeleceu 4 h após a injeção da pioglitazona e se manteve ao longo do período experimental (8 h) (FIG 23 e 24). O tratamento agudo (100 ou 300 mg/kg, p.o., -4 h) ou prolongado (100 ou 300 mg/kg.dia, p.o., sete dias) com o fenofibrato, não alterou a febre induzida pelo LPS (FIG 25 e 26).

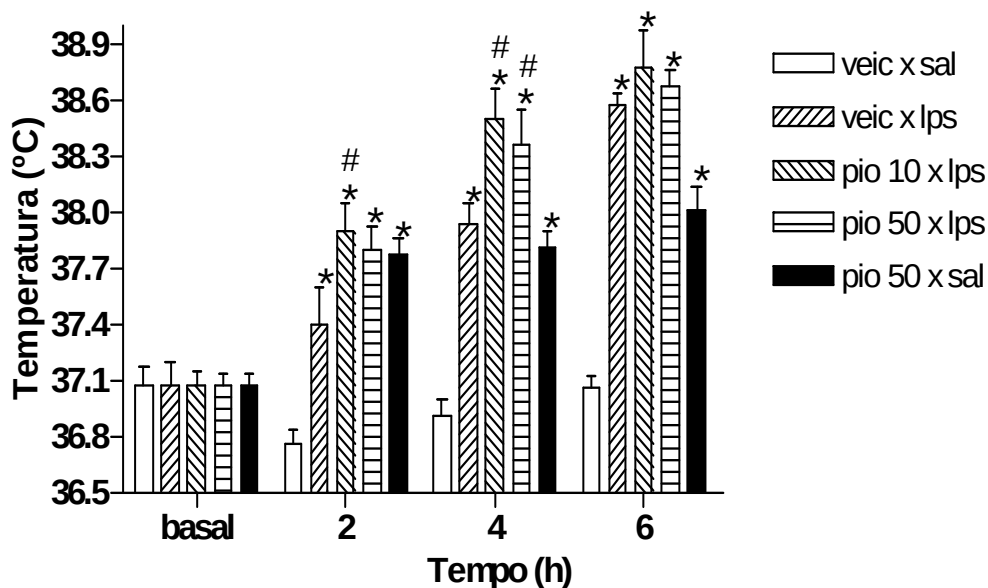


Figura 23 – Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a resposta febril induzida pelo LPS em ratos. Pioglitazona (Pio; 10 ou 50 mg/kg, i.p.) ou veículo (DMSO 10%, 2 ml/kg, i.p.) foram administrados 1 h antes da injeção i.v. do LPS (50 µg/kg). * e # indicam diferença estatisticamente significativa em relação aos grupos tratados com veículo + salina e com veículo + LPS, respectivamente, $P < 0,05$, $n=5$.

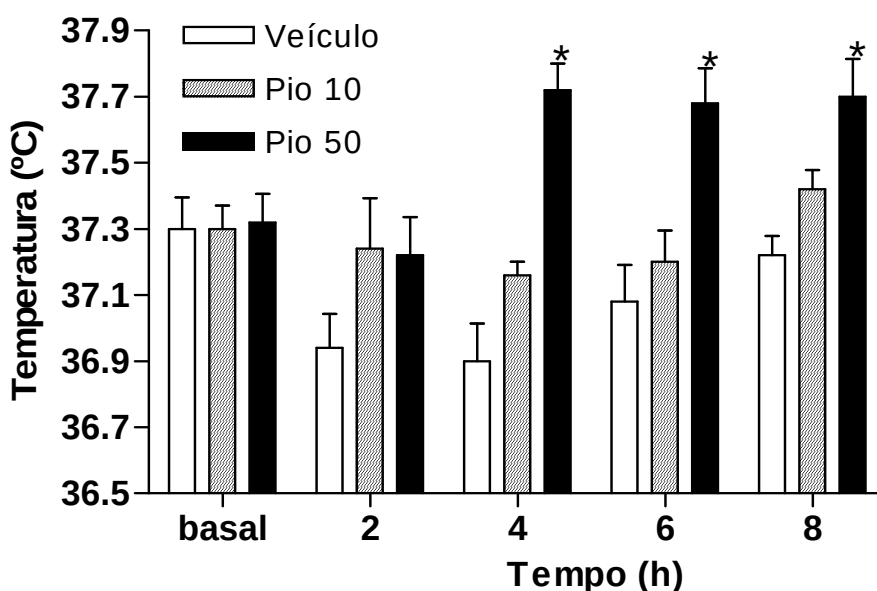


Figura 24 – Efeito do tratamento agudo com a pioglitazona sobre a temperatura colônica de ratos. Pioglitazona (Pio; 10 ou 50 mg/kg) ou veículo (DMSO 10%, 2 ml/kg) foram administrados por via i.p. * indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle, $P < 0,05$, $n=5$.

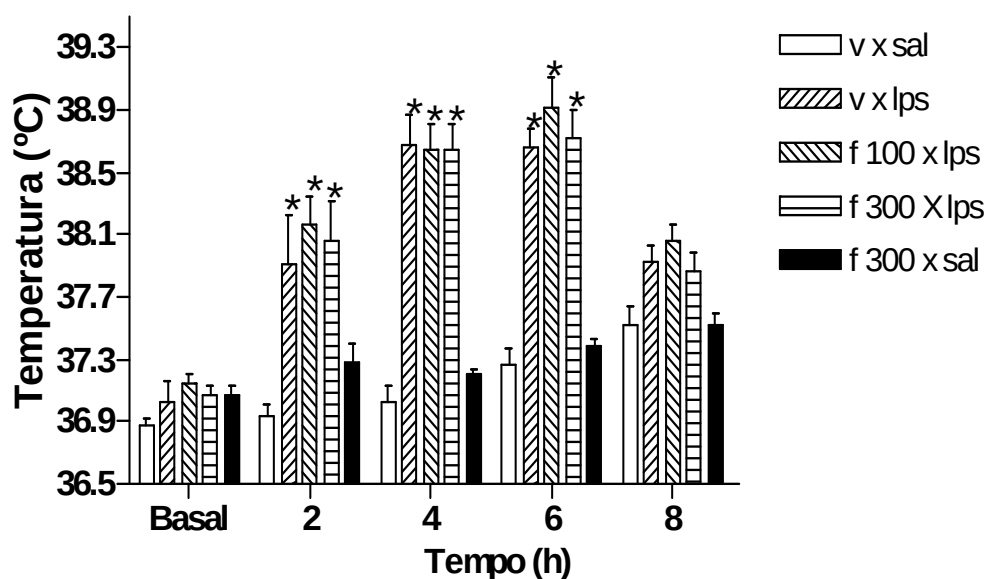


Figura 25 – Efeito do tratamento agudo com o fenofibrato sobre a resposta febril induzida pelo LPS em ratos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg, *p.o.*) ou veículo (DMSO 10%, 2 ml/kg, *p.o.*) foram administrados 4 h antes da injeção i.v. do LPS (50 µg/kg). * indica diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo tratado com veículo + salina, $P < 0,05$, $n=6$.

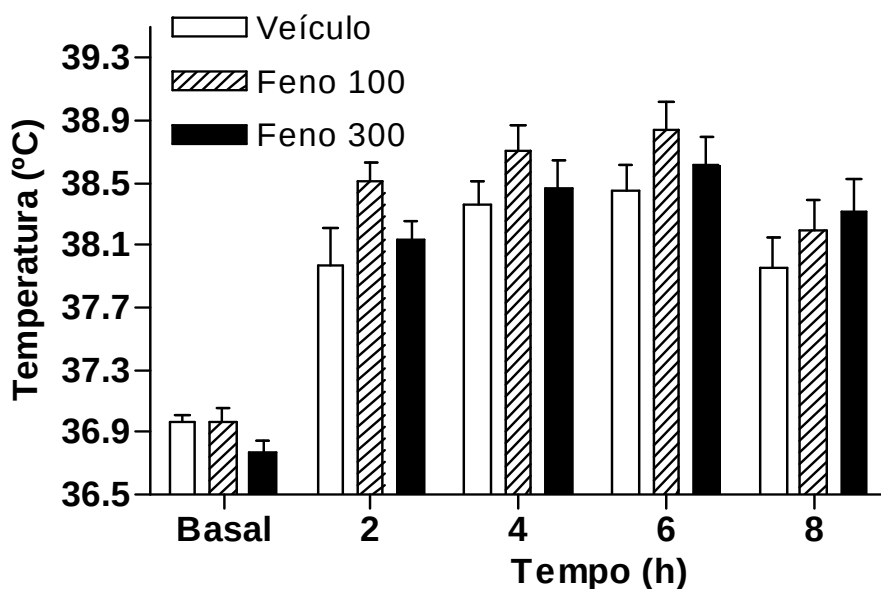


Figura 26 – Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre a resposta febril induzida pelo LPS em ratos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg.dia, *p.o.*) ou veículo (DMSO 10%, 2 ml/kg, *p.o.*) foram administrados por sete dias antes da injeção i.v. do LPS (50 µg/kg), $n=7$.

4.8 Efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre o granuloma induzido pelo algodão em ratos

A implantação de um chumaço de algodão (20 mg) na região abdominal dos ratos tratados com DMSO 10% (1 ml/kg, i.p.) ou com CMC 0,5% (2 ml/kg, p.o.) levou ao desenvolvimento do granuloma (61 ± 3 mg para ambos os grupos).

O desenvolvimento do granuloma não foi alterado pelo tratamento com a pioglitazona (10 e 25 mg/kg.dia, i.p., sete dias) ou com o fenofibrato (100 ou 300 mg/kg.dia, p.o., sete dias - FIG 27 e 28), mas foi inibido pelo tratamento com indometacina (4 mg/kg.dia, p.o., sete dias) (NaHCO_3 0,5% = 67 ± 3 e indometacina = 57 ± 2 mg - FIG 29).

O tratamento prolongado com pioglitazona, fenofibrato e indometacina não alterou a massa corporal dos animais. As massas dos animais no dia da remoção dos granulomas foram as seguintes: 250 ± 14 e 270 ± 5 para os grupos tratados com DMSO 10% e pioglitazona (25 mg/kg), respectivamente; 254 ± 5 e 253 ± 5 g para os grupos tratados com CMC 0.5% e fenofibrato (300 mg/kg), respectivamente; 231 ± 13 e 230 ± 9 g para os grupos tratados com NaHCO_3 0,5% e indometacina, respectivamente.

4.9 Resumo dos resultados

A tabela 1 indica um resumo dos resultados obtidos no presente estudo.

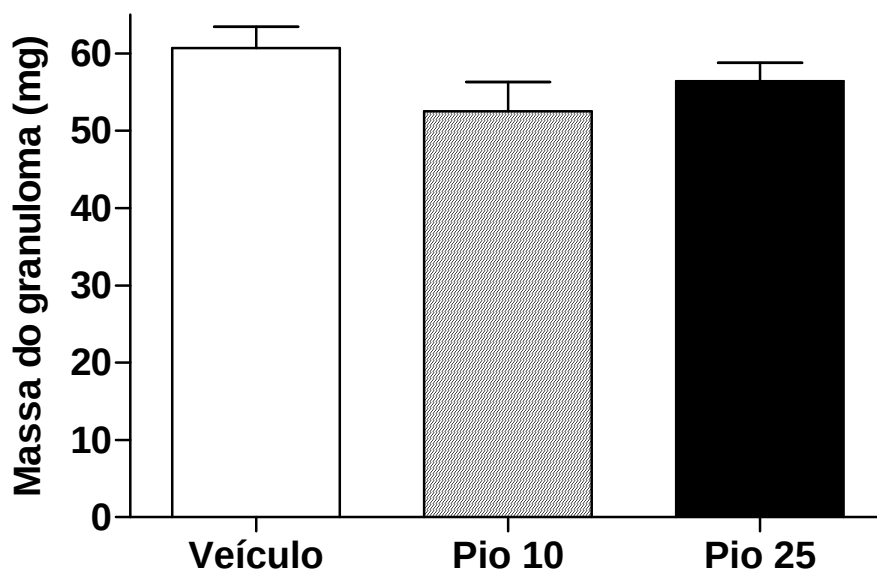


Figura 27 – Efeito do tratamento prolongado com a pioglitazona sobre o desenvolvimento do granuloma induzido pelo algodão em ratos. Pioglitazona (Pio; 10 ou 25 mg/kg.dia, i.p.) ou veículo (DMSO 10%, 2 ml/kg, i.p.) foram administrados por sete dias após a implantação do algodão, n=5.

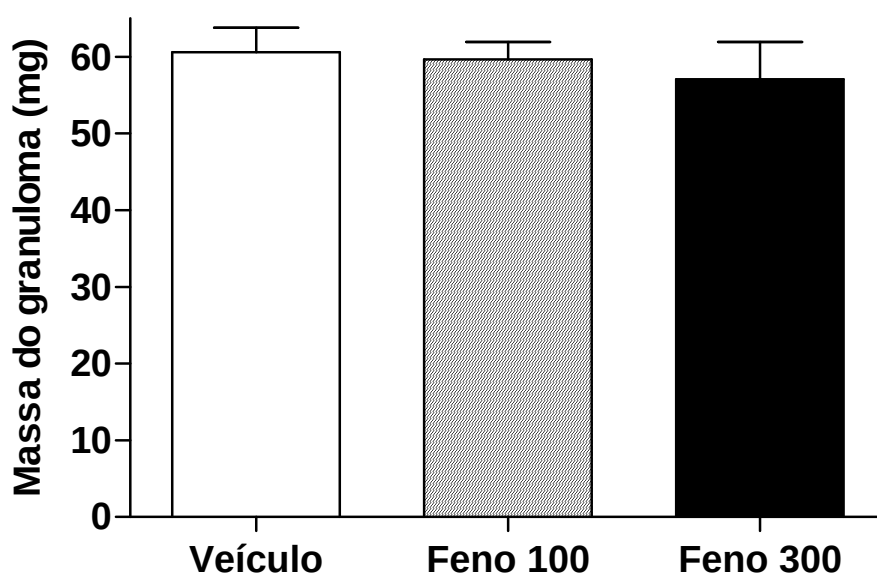


Figura 28 – Efeito do tratamento prolongado com o fenofibrato sobre o desenvolvimento do granuloma induzido pelo algodão em ratos. Fenofibrato (Feno; 100 ou 300 mg/kg.dia, p.o.) ou veículo (CMC 0,5%, 2 ml/kg, p.o.) foram administrados por sete dias após a implantação do algodão, n=5.

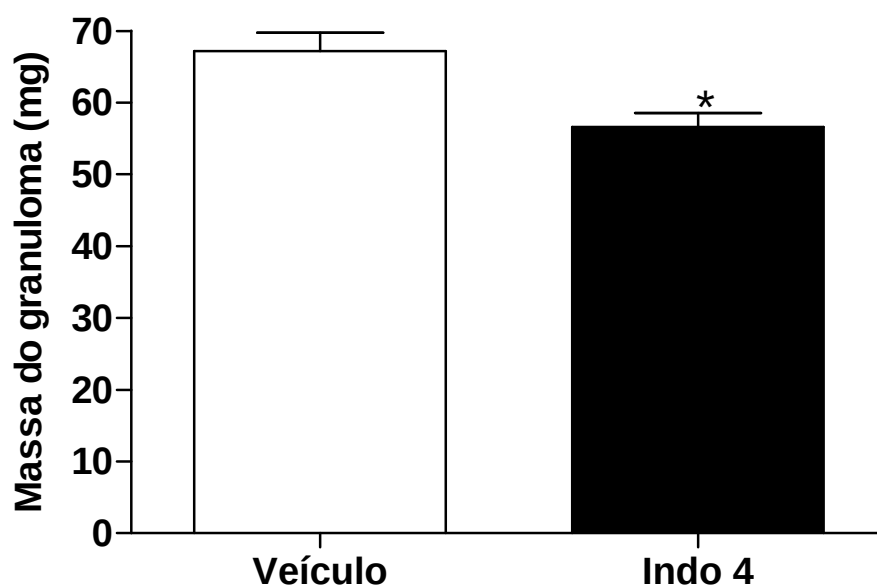


Figura 29 – Efeito do tratamento prolongado com a indometacina sobre o desenvolvimento do granuloma induzido pelo algodão. Indometacina (4 mg/kg.dia, *p.o.*) ou veículo (NaHCO₃ 0,5%, 2 ml/kg, *p.o.*) foram administrados por sete dias após a implantação do algodão, n=5.

Tabela 1 – Resumo dos resultados

	Pioglitazona	Fenofibrato (agudo)	Fenofibrato (prolongado)
Placa quente	↔	↔	↔
Formaldeído	↓ 2ª fase	↔	↓ 2ª fase
Alodínia-carragenina	↔	↔	↓
Edema-carragenina	↓	↓	↓
Alodínia-PDD	↔	↔	↔
Edema-PDD	↓	↔	↔
Febre	↑	↔	↔
Granuloma	↔	---	↔

↔ - nenhuma alteração
 ↓ - inibição
 ↑ - exacerbação
 --- - não realizado

5 DISCUSSÃO

Vários estudos *in vitro* e alguns estudos *in vivo* demonstraram que agonistas de PPAR α e PPAR γ apresentam atividade antiinflamatória (DEVCHAND *et al.*, 1996; RICOTE *et al.*, 1998; CUZZOCREA *et al.*, 2002). Por outro lado, também há alguns estudos *in vitro* que demonstraram propriedades inflamatórias dos agonistas desses receptores (CERNUDA-MOROLLON *et al.*, 2002; BECK *et al.*, 2003; DESMET *et al.*, 2005). O presente estudo demonstrou que a pioglitazona e o fenofibrato, agonistas de PPAR γ e PPAR α , respectivamente, apresentam atividade antinociceptiva e antiedematogênica em diferentes modelos experimentais.

O primeiro modelo usado para avaliar o potencial efeito antinociceptivo da pioglitazona e do fenofibrato foi o modelo da placa quente. Nesse modelo, a temperatura da placa representa um estímulo nocivo e causa a ativação direta dos nociceptores (Le BARS *et al.*, 2001). O tratamento agudo com a pioglitazona e o tratamento agudo ou prolongado com o fenofibrato não inibiram a resposta nociceptiva nesse modelo. É amplamente conhecido que um aumento da latência para a apresentação da resposta nociceptiva nesse modelo experimental ocorre após o tratamento com drogas de ação predominantemente central, como analgésicos opióides (LOH *et al.*, 1976), antidepressivos tricíclicos (ROSLAND *et al.*, 1988), agonistas gabaérgicos (LEVY & PROUDFIT, 1977) e antiepilépticos (MESDJIAN *et al.*, 1983). O efeito antinociceptivo induzido por essas drogas no modelo da placa quente é atribuído à inibição do processamento nociceptivo em estruturas espinhais ou supraespinhais. De forma semelhante, a pioglitazona e o fenofibrato também não inibiram a primeira fase da resposta nociceptiva induzida pela injeção s.c. do formaldeído. A resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído apresenta duas fases que parecem envolver diferentes mecanismos (DUBUISSON & DENNIS, 1977). A primeira fase começa imediatamente após a injeção de formaldeído, dura em torno de 5 min e, provavelmente, envolve a estimulação química direta dos nociceptores, principalmente as fibras A δ e C (PUIG & SORKIN, 1995). Em seguida, há um período de 5 a 10 min, no qual os animais apresentam um reduzido comportamento sugestivo de nocicepção. A segunda fase da resposta nociceptiva começa 15 min após a injeção do formaldeído, dura em torno de 30 min, no caso de camundongos, e está relacionada ao desenvolvimento de resposta inflamatória local e sensibilização de neurônios localizados no corno dorsal da medula espinhal (DUBNER & RUDA, 1992). Da mesma forma como ocorre com o modelo da placa quente, drogas analgésicas de ação predominantemente central

inibem a primeira fase da resposta nociceptiva no modelo do formaldeído, enquanto drogas que inibem a produção ou a ação de mediadores inflamatórios geralmente não inibem ou inibem essa fase de forma parcial quando administradas em doses muito elevadas (DUBUISSON & DENNIS, 1977; HUNSKAAR & HOLE, 1987).

A ausência de efeito sobre a resposta nociceptiva no modelo da placa quente e sobre a primeira fase da resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído sugere que a pioglitazona e o fenofibrato não induzem alterações do processamento nociceptivo no SNC ou dos mecanismos de ativação direta dos nociceptores por estímulos térmicos ou químicos nocivos, de forma que ocorra uma alteração do comportamento nociceptivo apresentado pelos animais. Apesar dos PPAR α e PPAR γ terem sido identificados em neurônios de diversas estruturas do SNC e também em células gliais (CULLINGFORD *et al.*, 1998; CRISTIANO *et al.*, 2001; MORENO *et al.*, 2004), ainda não há evidências de que esses agonistas possam alterar mecanismos que sejam relevantes para o processamento nociceptivo no SNC.

Embora o efeito dos agonistas de PPAR α e PPAR γ em modelos de nocicepção imediata, resultante da ativação direta de nociceptores, não tenha sido observado, outros resultados do presente estudo demonstraram que essas drogas apresentam atividade antinociceptiva em modelos de nocicepção associada à inflamação e também atividade anti-edematogênica. Essas atividades variaram em função do modelo experimental, do subtipo de PPAR com o qual o agonista interage, da espécie usada e também da duração do tratamento.

Os resultados do presente estudo demonstraram que a segunda fase da resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído foi inibida pela administração de dose única da pioglitazona, tanto pela via i.p. quanto *p.o.*, e pelo tratamento prolongado com fenofibrato. O edema induzido pela carragenina foi inibido pelo tratamento agudo com a pioglitazona administrada pela via i.p., mas não *p.o.*, e pelo tratamento agudo e prolongado com o fenofibrato. Entretanto, somente o fenofibrato, quando administrado de forma prolongada, inibiu a fase inicial da alodínia mecânica induzida pela carragenina. É possível que os efeitos antinociceptivo e anti-edematogênico induzidos pelos agonistas de PPAR estejam associados à inibição da produção ou ação de diversos mediadores inflamatórios envolvidos na resposta nociceptiva e no edema induzidos pelo formaldeído e pela carragenina.

A carragenina induz a migração de células inflamatórias para o local da injeção que, juntamente com células residentes, produzem mediadores importantes para o

desenvolvimento da inflamação (VINEGAR *et al.*, 1987; SALVEMINI *et al.*, 1996; CUZZOCREA *et al.*, 2002). Dessa forma, as drogas que inibem a migração celular, a alteração fenotípica dessas células ou a liberação de mediadores inflamatórios podem inibir o edema e a alodínia mecânica induzidos pela carragenina.

Os agonistas de PPAR γ apresentam algumas ações sobre as células envolvidas na inflamação. A primeira demonstração foi feita por Ricote *et al.* (1998) ao observarem que macrófagos previamente tratados com agonistas de PPAR γ e estimulados com IFN- γ apresentam aspecto de células não estimuladas. Esses agonistas também inibem a migração de monócitos (KINTSCHER *et al.*, 2000) e de polimorfonucleares (CUZZOCREA *et al.*, 2002) induzida por diferentes estímulos quimiotáticos. A 15d-PGJ₂ também foi sugerida como um regulador negativo da função de macrófagos, pois inibe a quimiotaxia, a adesão e a fagocitose, bem como a produção de ânion superóxido e de peróxido de hidrogênio por essas células (AZUMA *et al.*, 2001).

Vários estudos demonstraram que citocinas inflamatórias, produzidas por células residentes ou células que migraram para o sítio inflamatório, contribuem para o desenvolvimento da sensibilização dos nociceptores e desenvolvimento de alodínia térmica ou mecânica após a injeção da carragenina e também para a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído. A injeção da carragenina na pata de animais experimentais induz a produção local de citocinas inflamatórias, incluindo TNF- α , IL-1 β e IL-6 (PORTANOVA *et al.*, 1996; CUNHA *et al.*, 2000, WANG *et al.*, 2004), entre outras. De forma complementar, a inibição da atividade dessas citocinas, por meio do uso de anticorpos ou de antagonistas dos seus receptores inibe a sensibilização induzida pela carragenina (CUNHA *et al.*, 2000). Há evidências de que as citocinas inflamatórias, além de induzirem a mudança fenotípica dos nociceptores, contribuem para o desenvolvimento de alterações vasculares que conduzem ao edema (De YOUNG *et al.*, 1987; CHANDRASEKHAR *et al.*, 1990; HRUBEY *et al.*, 1991). O papel das citocinas inflamatórias na indução da resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído também é conhecido. A inibição da atividade das principais citocinas inflamatórias, TNF- α , IL-1 β e IL-6, atenua a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído em ratos (WATKINS *et al.*, 1997; CHICHORRO *et al.*, 2004).

Tendo em vista essas informações, o efeito inibitório do fenofibrato e da pioglitazona sobre o edema induzido pela carragenina e sobre a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído, bem como o efeito inibitório do fenofibrato sobre a fase inicial da alodínia mecânica induzida pela carragenina, podem resultar, pelo menos em parte, da inibição da

produção de citocinas inflamatórias. Vários estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os agonistas de PPAR α e PPAR γ inibem a produção de várias citocinas inflamatórias após a estimulação com diferentes agentes.

Os fibratos inibem a expressão do gene de IL-6 e de IL-8 (STAELS *et al.*, 1998; DELERIVE *et al.*, 2000; KIPPENBERGER *et al.*, 2001; OKAMOTO *et al.*, 2005) e a produção de IL-1 α e TNF- α (SHEU *et al.*, 2002) induzidas por diferentes estímulos inflamatórios. O WY-14,643, inibe a expressão do gene de IL-2 e aumenta a expressão do gene de IL-4, uma citocina com propriedades antiinflamatórias, induzidas por mitógenos em esplenócitos de camundongos. Todos esses efeitos ocorrem de forma independente de PPAR α , uma vez que essas respostas são obtidas em esplenócitos de animais deficientes para o receptor (CUNARD *et al.*, 2002). Os agonistas de PPAR γ , incluindo as TZDs e a 15d-PGJ₂, também inibem a produção de citocinas inflamatórias por diferentes células após estimulação por agentes inflamatórios diversos. Entre as citocinas cuja produção é inibida pelos agonistas PPAR γ , podem ser citadas IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IFN- γ e TNF- α (MAGGI Jr *et al.*, 2000; UCHIMURA *et al.*, 2001; CUNARD *et al.*, 2002; OKAMOTO *et al.*, 2005).

Outro potencial alvo para explicar os efeitos anti-edematogênico e antinociceptivo dos agonistas de PPAR α e do efeito anti-edematogênico dos agonistas de PPAR γ é a produção de eicosanóides e de NO $\cdot$. A injeção intraplantar da carragenina induz a produção local de eicosanóides e aumenta a expressão do gene da iNOS, o que resulta em produção local de PGE₂ e NO $\cdot$ (SALVEMINI *et al.*, 1996). Também há evidências de que a produção de eicosanóides e NO $\cdot$ na medula espinhal ocorra durante resposta nociceptiva induzida pela injeção da carragenina ou do formaldeído na pata (CHAPMAN & DICKENSON, 1992; MALMBERG & YAKSH, 1995; YANG *et al.*, 1996). Suporte adicional ao papel dos eicosanóides e do NO $\cdot$ na indução da resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído e da alodínia induzida pela carragenina provém de estudos que demonstraram que inibidores da síntese desses mediadores atenuam essas respostas. Administração sistêmica ou intratecal de inibidores da COX e da síntese de NO $\cdot$ atenua a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído e a alodínia induzida pela carragenina (MOORE *et al.*, 1991; SEIBERT *et al.*, 1994; EUCHENHOFER *et al.*, 1998; HANDY *et al.*, 1998). O edema induzido por esse estímulo inflamatório também é reduzido por drogas que inibem a produção de eicosanóides, como o ácido acetilsalicílico e a indometacina (WINTER *et al.*, 1962; SEIBERT *et al.*, 1994), ou a produção de NO $\cdot$, como o N-omega-nitro-L-arginina metil éster e o NG-nitro-L-arginina metil éster (IALENTI *et al.*, 1992; MEDEIROS *et al.*, 1995). Estudos mais recentes

demonstraram que, entre as isoformas da COX, a COX-2 apresenta papel extremamente relevante para a síntese de eicosanóides que contribuem para a resposta nociceptiva e o edema induzidos pela carragenina (YAMAMOTO & NOZAKI-TAGUCHI, 1996 e 1997; DIRIG *et al.*, 1998; HAY & de BELLEROCHE, 1998; IBUKI *et al.*, 2003; SHIN *et al.*, 2004), o que justifica o efeito antinociceptivo e antiedematogênico induzido por inibidores seletivos dessa isoforma (CHAN *et al.*, 1999; FRANCISCHI *et al.*, 2002).

Além dos antiinflamatórios não-esteróides tradicionais, vários estudos demonstraram que os agonistas de PPAR α e PPAR γ inibem a produção de eicosanóides e de NO $\cdot$, o que pode contribuir para o efeito antiedematogênico e antinociceptivo induzido por essas drogas. Assim, os agonistas de PPAR γ inibem a expressão dos genes de COX-2 e iNOS, assim como a produção de COX-2, PGE $_2$ e NO $\cdot$ em macrófagos ativados por diversos estímulos inflamatórios (RICOTE *et al.*, 1998; INOUE *et al.*, 2000; MAGGI Jr *et al.*, 2000; SHIOJIRI *et al.*, 2002; SAWANO *et al.*, 2002). A inibição da produção de NO $\cdot$ e da expressão de iNOS também foi demonstrada em outros tipos celulares, como em miócitos cardíacos e em células de Kupffer (UCHIMURA *et al.*, 2001; MENDEZ & LaPOINTE, 2003). Os agonistas de PPAR α também reduzem a expressão dos genes de COX-2 e iNOS e a produção de COX-2 e NO $\cdot$ induzidas por diferentes estímulos inflamatórios em células musculares de aorta, cultura primária de hepatócitos, células RAW264.7, astrócitos e micróglia (COLVILLE-NASH *et al.*, 1998; STAELS *et al.*, 1998; DELERIVE *et al.*, 2000; PAHAN *et al.*, 2002; LOVETT-RACKE *et al.*, 2004).

Em associação mais direta com os resultados do presente estudo, Taylor *et al.* (2002) e Cuzzocrea *et al.* (2004) também demonstraram que a rosiglitazona inibe o edema induzido por carragenina. No conduzido por Cuzzocrea *et al.* (2004), também foi avaliado o efeito de rosiglitazona no modelo de pleurisia induzida por carragenina, sendo observada a redução da produção de NO $\cdot$, COX-2, PGE $_2$, TNF- α e IL-1 β . Todos esses efeitos estão associados à ativação de PPAR γ , tendo em vista que são revertidos por um antagonista de PPAR γ . Taylor *et al.* (2002) também demonstraram que o ácido perfluorooctanóico e o WY-14,643, dois agonistas de receptores PPAR α , inibem o edema e a alodínia térmica induzidos pela carragenina.

Uma vez que a administração dos agonistas de PPAR γ e PPAR α foi feita por via sistêmica e o envolvimento dos eicosanóides e do NO $\cdot$ na facilitação da resposta nociceptiva induzida pelos estímulos usados no presente estudo ocorre tanto no local da injeção quanto no

SNC, não é possível sugerir se o efeito antinociceptivo induzido por esses agonistas resulta de uma ação central ou periférica.

Alguns aspectos que indicam diferenças entre os agonistas de PPAR γ e PPAR α e também diferenças entre as respostas apresentadas pelas espécies usadas devem ser ressaltados em relação aos efeitos observados nos modelos da resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído e da alodínia mecânica e do edema induzidos pela carragenina.

Primeiro, a atividade antinociceptiva do fenofibrato foi observada após o tratamento prolongado. Esse resultado se assemelha àquele de outros estudos que também demonstraram que vários efeitos dos agonistas de PPAR α sobre o metabolismo lipídico só são observados após tratamento com várias doses. Entretanto, a observação de que a inibição do edema foi observada após dose única do fenofibrato indica que os agonistas de PPAR α devem apresentar múltiplos mecanismos de ação que se estabelecem de forma variada no aspecto temporal.

Segundo, o efeito dos agonistas de PPAR γ e PPAR α foi mais evidente no modelo da resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído do que no modelo da alodínia mecânica induzida pela carragenina. Nesse último modelo, a pioglitazona não induziu efeito antinociceptivo, enquanto o fenofibrato apenas inibiu a fase inicial da resposta nociceptiva. Muitos estudos demonstraram que a sensibilização aos estímulos térmicos e mecânicos induzida pela carragenina e a resposta nociceptiva induzida pelo formaldeído se assemelham em vários aspectos, principalmente em relação aos mediadores envolvidos tanto no local da injeção quanto no SNC. Entretanto, há estudos que demonstram que, apesar das grandes semelhanças, há diferenças que podem explicar os efeitos distintos de algumas drogas sobre as duas respostas (HONORE *et al.*, 2002; McGARAUGHTY *et al.*, 2003; PADI *et al.*, 2004).

Terceiro, foi observada uma diferença entre ratos e camundongos quanto aos efeitos induzidos pela pioglitazona após administração i.p. e p.o. A pioglitazona, administrada por via i.p. e p.o., inibiu a segunda fase da resposta nociceptiva em camundongos, mas apenas a administração i.p. desse agonista PPAR γ inibiu o edema induzido pela carragenina em ratos. Poderia ser sugerido que tal diferença resultaria da absorção inadequada de pioglitazona após a administração p.o. em ratos, mas não em camundongos. Entretanto, há estudos demonstrando que pioglitazona é absorvida de forma adequada após a administração p.o. em ratos (MAESHIBA *et al.*, 1997; FUJITA *et al.*, 2003) e que a administração p.o. dessa droga induz efeitos sobre vários parâmetros metabólicos e sobre a pressão arterial e também

alterações estruturais em diversos tecidos dessa espécie. Embora de difícil explicação, é importante relatar esses resultados distintos após a administração i.p. e p.o. para que se possa estabelecer conclusões adequadas quanto aos efeitos induzidos pela pioglitazona, uma vez que os mesmos podem variar de forma ampla em função da via de administração.

Com o objetivo de ampliar o conhecimento sobre o perfil antiinflamatório dos agonistas de PPAR, foi investigado o efeito da pioglitazona e do fenofibrato sobre a alodínia mecânica e o edema induzidos pelo PDD em ratos. Essa ferramenta farmacológica é um ativador de PKC, uma enzima que apresenta importante papel no processo inflamatório, sendo induzida por diferentes estímulos (CORSINI *et al.*, 1999; SAVKOVIC *et al.*, 2003). A injeção i.pl. do PDD induz comportamento nociceptivo caracterizado por lambida da pata injetada, alodínia térmica e mecânica e edema de longa duração (SOUZA *et al.*, 2002). Além disso, a produção de algumas citocinas inflamatórias, como IL-1 β , IL-6 e TNF- α , assim como a expressão de COX-2 e iNOS, é estimulada pela ativação da PKC (MILLER *et al.*, 1997; KONTNY *et al.*, 1999; WANG *et al.*, 2001). Apesar da injeção do PDD e da carragenina estimularem a produção local de vários mediadores inflamatórios comuns, há diferenças em relação aos mecanismos envolvidos no edema e na alodínia induzidos por esses dois estímulos (COSTA, 2004). É possível que a alodínia mecânica induzida pelo PDD, diferente daquela induzida pela carragenina, resulte da alteração direta da atividade de nociceptores e não seja dependente da produção local de mediadores inflamatórios (COSTA, 2004). Há várias evidências de que ativadores da PKC aumentam diretamente a excitabilidade dos nociceptores (SCHEPELMANN *et al.*, 1993; LENG *et al.*, 1996). Por outro lado, vários mediadores estão envolvidos no edema induzido pelo PDD, uma vez que este foi inibido pelo tratamento prévio com antagonistas de 5-hidroxitriptamina e de histamina, com inibidores da síntese de NO $\cdot$ e também com AIEs (COSTA, 2004).

Outras justificativas para a investigação do efeito do fenofibrato e da pioglitazona sobre a alodínia e o edema induzidos pelo PDD são provenientes de estudos que avaliaram o efeito de agonistas de PPAR sobre a produção de mediadores inflamatórios induzida por ativadores da PKC. Foi observado que a PGJ₂ e a 15d-PGJ₂ inibem a síntese de IL-1 β , IL-6 e TNF- α induzidas por PMA, um ativador da PKC, em cultura de monócitos humanos (JIANG *et al.*, 1998; MEIER *et al.*, 2002). Além disso, algumas TZDs, como a pioglitazona, a troglitazona e a rosiglitazona, inibem a produção dessas citocinas inflamatórias de forma parcial e aumentam a produção de IL-1Ra por monócitos estimulados por forbol-12-miristato-13-acetato (MEIER *et al.*, 2002). Recentemente, Lo Verme *et al.* (2005) demonstraram que a

palmitoiletanolamida inibe o edema de orelha de camundongos induzido por 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato, um ativador da PKC, por meio da interação com o PPAR α .

Apesar da pioglitazona e do fenofibrato inibirem a produção de vários mediadores inflamatórios que contribuem para o desenvolvimento do edema induzido pelo PDD, apenas a pioglitazona inibiu parcialmente o edema induzido por esse estímulo inflamatório. Embora os resultados do presente estudo não permitam propor razões para essa diferença entre os efeitos induzidos pela pioglitazona e pelo fenofibrato, sugere-se que esses agonistas de PPAR modulem de forma diferencial o processo inflamatório. A ausência de efeito dos agonistas de PPAR sobre a alodínia mecânica induzida pelo PDD provavelmente está relacionada ao fato de que esse estímulo inflamatório induz alodínia por uma ação direta em nociceptores. Entretanto, deve ser enfatizado que mesmo a alodínia mecânica induzida pela carragenina, que depende da produção local de vários mediadores inflamatórios, não foi inibida pelos agonistas de PPAR.

Uma vez que a pioglitazona e o fenofibrato inibiram algumas alterações locais associadas à inflamação, foi investigado se esses agonistas também podem inibir uma manifestação sistêmica, a resposta febril. Diversas citocinas são mediadores importantes da resposta febril induzida por LPS, sendo as mais importantes o TNF- α , o IFN- γ , a IL-1 β e a IL-6 (LONG *et al.*, 1990; KLUGER, 1991; SMITH *et al.*, 1992; CHAI *et al.*, 1996). De acordo com a principal proposta para explicar a gênese da resposta febril, os pirogênicos exógenos estimulam monócitos/macrófagos e linfócitos T a produzir citocinas inflamatórias que também recebem a denominação de pirogênicos endógenos. Essas citocinas circulantes com propriedades pirogênicas alcançam o SNC, onde induzem a produção de PGE₂, induzindo a febre (KLUGER, 1991; NETEA *et al.*, 2000). Também há evidências de que as citocinas pirogênicas possam ativar vias neuronais aferentes a partir de terminações vagais localizadas na cavidade peritoneal, o que levaria a alterações da atividade de neurônios hipotalâmicos e desenvolvimento de alterações fisiológicas que resultam no aumento da produção e retenção de calor e, conseqüentemente, elevação da temperatura corporal (ROMANOVSKY *et al.*, 2000).

Embora várias citocinas inflamatórias e eicosanóides representem importantes mediadores da resposta febril induzida por diferentes estímulos pirogênicos e que agonistas de PPAR α inibem a produção *in vitro* desses mediadores por diferentes células após estimulação por diversos agentes, não foi observada alteração da resposta febril induzida pelo tratamento agudo ou prolongado com fenofibrato. Em um estudo com uma associação mais direta com o

modelo de febre em ratos, realizado por Hill *et al.* (1999), foi demonstrado que o tratamento prolongado com o WY-14,643 e com o fenofibrato induz a expressão e o aumento da concentração plasmática de TNF- α , assim como aumenta a mortalidade de camundongos em resposta ao LPS. A ausência de efeito antipirético, como observado no presente estudo, e os resultados do estudo de Hill *et al.* (1999) indicam que o efeito dos agonistas de PPAR α sobre a produção de citocinas inflamatórias varia em função do estímulo usado e das condições de estimulação e que nem sempre os resultados obtidos *in vitro* são totalmente preditivos daqueles que ocorrem *in vivo*.

De forma semelhante ao fenofibrato, a administração i.p. de pioglitazona não inibiu a resposta febril induzida pelo LPS. Ao contrário, a pioglitazona exacerbou a resposta febril induzida pelo LPS, assim como elevou a temperatura *per se*. O interesse em investigar o efeito dos agonistas de PPAR γ sobre a resposta febril induzida por LPS se justifica em função da observação de que a 15d-PGJ₂, administrada por via intracerebroventricular, inibe essa resposta em ratos (MOUIHATE *et al.*, 2004). Nesse estudo, a presença de PPAR γ no hipotálamo e o aumento da concentração de 15d-PGJ₂ e da enzima envolvida na sua síntese no fluido cerebrospinal foram demonstrados, bem como uma associação entre o efeito antipirético e uma redução da expressão de COX-2 no hipotálamo.

A exacerbação da resposta febril induzida pelo LPS e a elevação da temperatura induzida pela pioglitazona *per se*, como observado no presente estudo, não podem ser atribuídas à presença de substâncias pirogênicas no veículo, uma vez que esse não alterou a temperatura dos animais. Uma possibilidade remota é a presença de contaminantes pirogênicos na amostra de pioglitazona. Uma das formas de avaliar essa possibilidade seria a administração da pioglitazona *p.o.* Entretanto, tal abordagem não foi realizada, pois em um protocolo anterior foi observado que a pioglitazona administrada por essa via não inibiu o edema de pata induzido pela carragenina. Outra possibilidade é que a pioglitazona, de forma semelhante ao que foi relatado para outros agonistas PPAR γ , aumente a termogênese por meio do aumento da expressão da termogenina ou proteína desacopladora no tecido adiposo marrom de roedores, um efeito que pode contribuir para o aumento da temperatura corporal (TERUEL *et al.*, 2003; SELL *et al.*, 2004). Foi observado que o aumento da termogênese induzido pelo agonista de PPAR γ não ocorre após o tratamento isolado, mas é evidente quando há um aumento simultâneo da atividade simpática (SELL *et al.*, 2004), sendo essa última alteração um evento importante durante a resposta febril. Estudos adicionais devem ser conduzidos com o objetivo de avaliar essas possibilidades.

Uma vez que os agonistas de PPAR são indicados para o tratamento de doenças de elevada prevalência como o diabetes mellitus tipo 2 e as dislipidemias, existe um grande interesse em avaliar os seus efeitos sobre alguns aspectos da resposta inflamatória que contribuem para a progressão de uma complicação comumente associada, a aterosclerose. Sabe-se que a inflamação apresenta um papel essencial em todos os estágios da aterosclerose, sendo caracterizada por acúmulo de células inflamatórias, principalmente monócitos que se modificam em macrófagos, e a produção de vários mediadores inflamatórios que contribuem para a formação da lesão ateromatosa. Outro aspecto importante ocorrendo na placa ateromatosa, diretamente associado à inflamação, é a angiogênese, que contribui para a proliferação de células musculares lisas e a progressão da placa (FOLKMAN, 1995; WILLERSON *et al.*, 2004). Assim, existe a possibilidade de que os agonistas de PPAR, além do seu benefício primário no tratamento do diabetes mellitus tipo 2 e de dislipidemias, também poderiam contribuir para atenuar alguns parâmetros inflamatórios, incluindo a angiogênese, que contribuem de forma direta ou indireta para o desenvolvimento da aterosclerose.

Um modelo inflamatório experimental que permite avaliar o efeito de drogas diversas com potencial para alterar a angiogênese é o modelo do granuloma induzido pela implantação subcutânea de algodão em ratos (BAILEY *et al.*, 1982). Nesse modelo, há um acúmulo inicial de fluido e material protéico associado à infiltração de neutrófilos. O granuloma observado após sete dias é caracterizado pela formação de uma cápsula fibrosa vascularizada contendo fibroblastos e células mononucleares. Drogas antiinflamatórias diversas, incluindo os AIEs e os AINEs, inibem a angiogênese e o desenvolvimento do granuloma (BAYLEY *et al.*, 1982; GHOSH *et al.*, 2002) nesse modelo experimental.

Há evidências de efeitos antiangiogênicos e pró-angiogênicos induzidos pelos agonistas de PPAR. Bishop-Bailey e Hla (1999) demonstraram que a 15d-PGJ₂ e a ciglitazona induzem a apoptose em células endoteliais, um resultado sugestivo de um efeito antiangiogênico. A 15d-PGJ₂ e as TZDs inibem a diferenciação endotelial, a proliferação *in vitro* e a angiogênese *in vivo* induzida por um fator angiogênico importante, o fator de crescimento do endotélio vascular (XIN *et al.*, 1999). De forma semelhante, o fenofibrato inibe a proliferação de células endoteliais induzidas por fatores angiogênicos, a formação do tubo capilar *in vitro* e a angiogênese *in vivo* (VARET *et al.*, 2003). Por outro lado, alguns estudos demonstram atividades pró-angiogênicas desses agonistas. Em células endoteliais e em macrófagos, a troglitazona e a 15d-PGJ₂, aumentam a expressão do fator de crescimento do endotélio vascular (BAMBA *et al.*, 2000). A produção desse fator angiogênico também

pode ser aumentada em células de musculatura lisa tratadas com 15d-PGJ₂, troglitazona e pioglitazona, mas não por benzaifibrato e WY-14,643 (YAMAKAWA *et al.*, 2000). Entretanto, em um modelo *in vivo* de angiogênese em córnea de camundongos, análogos de prostaciclina que são agonistas de PPAR α e PPAR β , induzem angiogênese (POLA *et al.*, 2004). Em um modelo semelhante ao que foi usado no presente estudo, o granuloma induzido pelo implante s.c. por esponja de poliéter-poliuretana, a rosiglitazona reduziu o conteúdo de hemoglobina e massa do granuloma (BELO *et al.*, 2005).

Apesar das evidências de efeitos tanto pró-angiogênicos quanto antiangiogênicos dos agonistas de PPAR α e PPAR γ , não foi observada alteração do desenvolvimento do granuloma induzido pela implantação s.c. de algodão. Com o objetivo de validar o modelo usado, foi avaliado o efeito da indometacina, sendo que o resultado foi uma redução da massa do granuloma, o que confirma resultados descritos na literatura. Ao investigar o efeito de drogas anti-angiogênicas sobre a massa do granuloma e sobre parâmetros mais específicos da angiogênese, observa-se que a massa é reduzida em menor extensão (BELO *et al.*, 2005), o que leva à sugestão de que a massa do granuloma é um parâmetro mais adequado para avaliar o efeito de drogas sobre a inflamação crônica induzida por material inerte. Dessa forma, a falta de efeito dos agonistas de PPAR no modelo de granuloma induzido pelo algodão e a controvérsia dos resultados publicados na literatura científica não permitem estabelecer qual é o efeito predominante dessas drogas sobre a angiogênese e se o efeito sobre esse fenômeno é relevante para a proteção contra doenças tromboembólicas observada em pacientes tratados com esses agonistas.

Concluindo, os resultados do presente estudo demonstram que a pioglitazona e o fenofibrato, agonistas de PPAR γ e PPAR α , respectivamente, apresentam atividade antinociceptiva e antiedematogênica em diferentes modelos experimentais. Os resultados representam a primeira demonstração da atividade antinociceptiva e antiedematogênica do fenofibrato, um dos fármacos hipolipidêmicos mais usados, e também da pioglitazona, um fármaco usado no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. Os resultados indicam que a pioglitazona e o fenofibrato apresentam perfis distintos quanto aos seus efeitos sobre as manifestações da inflamação e fornecem suporte adicional ao potencial uso de agonistas de PPAR α e PPAR γ no tratamento de diferentes condições inflamatórias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMRI, E.Z.; BONINO, F.; AILHAUD, G.; ABUMRAD, N.A.; GRIMALDI, P.A. Cloning of a protein that mediates transcriptional effects of fatty acids in preadipocytes. Homology to peroxisome proliferator-activated receptors. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 270, n. 5, p. 2367-2371, fev. 1995.

ARONOFF, D.M.; NEILSON, E.G. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am. J. Med.*, New York, v. 111, n. 4, p. 304-315, set. 2001.

AUBOEUF, D.; RIEUSSET, J.; FAJAS, L.; VALLIER, P.; FRERING, V.; RIOU, J.P.; STAEELS, B.; AUWERX, J.; LAVILLE, M.; VIDAL, H. Tissue distribution and quantification of the expression of mRNAs of peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptor-alpha in humans: no alteration in adipose tissue of obese and NIDDM patients. *Diabetes*, New York, v. 46, n. 8, p. 1319-1327, ago. 1997.

AZUMA, Y.; SHINOHARA, M.; WANG, P.L.; OHURA, K. 15-Deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J₂ is a negative regulator of macrophage functions. *Int. Immunopharmacol.*, Amsterdam, v. 1, n. 12, p. 2101-2108, nov. 2001.

BAILEY, P.J.; STURM, A.; LOPEZ-RAMOS, B. A biochemical study of the cotton pellet granuloma in the rat. Effects of dexamethasone and indomethacin. *Biochem. Pharmacol.*, Oxford, v. 31, n. 7, p. 1213-1218, abr. 1982.

BALFOUR, J.A.; MCTAVISH, D.; HEEL, R.C. Fenofibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs*, New York, v. 40, n. 2, p. 260-290, ago. 1990.

BAMBA, H.; OTA, S.; KATO, A.; KAWAMOTO, C.; FUJIWARA, K. Prostaglandins up-regulate vascular endothelial growth factor production through distinct pathways in differentiated U937 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, New York, v. 273, n. 2, p. 485-491, jul. 2000.

BARDOT, O.; ALDRIDGE, T.C.; LATRUFFE, N.; GREEN, S. PPAR-RXR heterodimer activates a peroxisome proliferator response element upstream of the bifunctional enzyme gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, New York, v. 192, n. 1, p. 37-45, abr. 1993.

BECK, S.; LAMBEAU, G.; SCHOLZ-PEDRETTI, K.; GELB, M.H.; JANSSEN, M.J.; EDWARDS, S.H.; WILTON, D.C.; PFEILSCHIFTER, J.; KASZKIN, M. Potentiation of tumor necrosis factor alpha-induced secreted phospholipase A2 (sPLA2)-IIA expression in mesangial cells by an autocrine loop involving sPLA2 and peroxisome proliferator-activated receptor alpha activation. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 278, n. 32, p. 29799-29812, ago. 2003.

BELO, A.V.; LELES, F.; BARCELOS, L.S.; FERREIRA, M.A.; BAKHLE, Y.S.; TEIXEIRA, M.M.; ANDRADE, S.P. Murine chemokine CXCL2/KC is a surrogate marker for angiogenic activity in the inflammatory granulation tissue. *Microcirculation*, New York, v. 12, n. 7, p. 597-606, out.-nov. 2005.

BESSON, J.M. The neurobiology of pain. *Lancet*, Boston, v. 353, n. 9164, p. 1610-1615, mai. 1999.

BISHOP-BAILEY, D.; HLA, T. Endothelial cell apoptosis induced by the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) ligand 15-deoxy-Delta12, 14-prostaglandin J₂. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 274, n. 24, p. 17042-17048, jun. 1999.

BRAISSANT, O.; FOUFELLE, F.; SCOTTO, C.; DAUCA, M.; WAHLI, W. Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat. *Endocrinology*, Springfield, v. 137, n. 1, p. 354-366, jan. 1996.

BRATTSAND, R.; LINDEN, M. Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Oxford, v. 10, suppl. 2, p. 81-90, 1996.

CASHMAN, J.N. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*, New York, v. 52, s. 5, p. 13-23, 1996.

CERNUDA-MOROLLON, E.; RODRIGUEZ-PASCUAL, F.; KLATT, P.; LAMAS, S.; PEREZ-SALA, D. PPAR agonists amplify iNOS expression while inhibiting NF-kappaB: implications for mesangial cell activation by cytokines. *J. Am. Soc. Nephrol.*, Baltimore, v. 13, n. 9, p. 2223-2231, set. 2002.

CHAI, Z.; GATTI, S.; TONIATTI, C.; POLI, V.; BARTFAI, T. Interleukin (IL)-6 gene expression in the central nervous system is necessary for fever response to lipopolysaccharide or IL-1 beta: a study on IL-6-deficient mice. *J. Exp. Med.*, New York, v. 183, n. 1, p. 311-316, jan. 1996.

CHAN, C.C.; BOYCE, S.; BRIDEAU, C.; CHARLESON, S.; CROMLISH, W.; ETHIER, D.; EVANS, J.; FORD-HUTCHINSON, A.W.; FORREST, M.J.; GAUTHIER, J.Y.; GORDON, R.; GRESSER, M.; GUAY, J.; KARGMAN, S.; KENNEDY, B.; LEBLANC, Y.; LEGER, S.; MANCINI, J.; O'NEILL, G.P.; OUELLET, M.; PATRICK, D.; PERCIVAL, M.D.; PERRIER, H.; PRASIT, P.; RODGER, I.; TAGARI, P.; THERIEN, M.; VICKERS, P.; VISCO, D.; WANG, Z.; WEBB, J.; WONG, E.; XU, L.-J.; YOUNG, R.N.; ZAMBONI, R.; RIENDEAU, D. 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.*, Baltimore, v. 290, n. 2, p. 551-560, ago. 1999.

CHANDRASEKHAR, S.; HARVEY, A.K.; HRUBEY, P.S.; BENDELE, A.M. Arthritis induced by interleukin-1 is dependent on the site and frequency of intraarticular injection. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, v. 55, n. 3, p. 382-400, jun. 1990.

CHAPMAN, V.; DICKENSON, A.H. The spinal and peripheral roles of bradykinin and prostaglandins in nociceptive processing in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 219, n. 3, p. 427-433, set. 1992.

CHEN, F.; LAW, S.W.; O'MALLEY, B.W. Identification of two mPPAR related receptors and evidence for the existence of five subfamily members. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, New York, v. 196, n. 2, p. 671-677, out. 1993.

CHICHORRO, J.G.; LORENZETTI, B.B.; ZAMPRONIO, A.R. Involvement of bradykinin, cytokines, sympathetic amines and prostaglandins in formalin-induced orofacial nociception in rats. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 141, n. 7, p. 1175-1184, abr. 2004.

CHINETTI, G.; GRIGLIO, S.; ANTONUCCI, M.; TORRA, I.P.; DELERIVE, P.; MAJD, Z.; FRUCHART, J.C.; CHAPMAN, J.; NAJIB, J.; STAELS, B. Activation of proliferator-activated receptors alpha and gamma induces apoptosis of human monocyte-derived macrophages. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 273, n. 40, p. 25573-25580, out. 1998.

CHINETTI, G.; FRUCHART, J.C.; STAELS, B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm. Res.*, Basel, v. 49, n. 10, p. 497-505, out. 2000.

COLLINS, T. Acute and chronic inflammation. In: COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. (Eds.). *Robbins pathologic basis of disease*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, cap. 3, p. 50-88, 1999.

COLVILLE-NASH, P.R.; QURESHI, S.S.; WILLIS, D.; WILLOUGHBY, D.A. Inhibition of inducible nitric oxide synthase by peroxisome proliferator-activated receptor agonists: correlation with induction of heme oxygenase 1. *J. Immunol.*, Baltimore, v. 161, n. 2, p. 978-984, jul. 1998.

CORSINI, E.; BATTAINI, F.; LUCCHI, L.; MARINOVICH, M.; RACCHI, M.; GOVONI, S.; GALLI, C.L. A defective protein kinase C anchoring system underlying age-associated impairment in tnfr-alpha production in rat macrophages. *J. Immunol.*, Baltimore, v. 163, n. 6, p. 3468-3473, set. 1999.

COSTA, K.A. Alodínia mecânica e edema de pata induzidos por um ativador da proteína quinase C, PDD: caracterização e comparação com as respostas induzidas por carragenina. 2004. 113p. (Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2004.

CRISTIANO, L.; BERNARDO, A.; CERU, M.P. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and peroxisomes in rat cortical and cerebellar astrocytes. *J. Neurocytol.*, London, v. 30, n. 8, p. 671-683, ago. 2001.

CULLINGFORD, T.E.; BHAKOO, K.; PEUCHEN, S.; DOLPHIN, C.T.; PATEL, R.; CLARK, J.B. Distribution of mRNAs encoding the peroxisome proliferator-activated receptor alpha, beta, and gamma and the retinoid X receptor alpha, beta, and gamma in rat central nervous system. *J. Neurochem.*, London, v. 70, n. 4, p. 1366-1375, abr. 1998.

CUNARD, R.; RICOTE, M.; DiCAMPLI, D.; ARCHER, D.C.; KAHN, D.A.; GLASS, C.K.; KELLY, C.J. Regulation of cytokine expression by ligands of peroxisome proliferator activated receptors. *J. Immunol.*, Baltimore, v. 168, n. 6, p. 2795-2802, mar. 2002.

CUNHA, J.M.; CUNHA, F.Q.; POOLE, S.; FERREIRA, S.H. Cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia limited by interleukin-1 receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 130, n. 6, p. 1418-1424, jul. 2000.

CUZZOCREA, S.; WAYMAN, N.S.; MAZZON, E.; DUGO, L.; DI PAOLA, R.; SERRAINO, I.; BRITTI, D.; CHATTERJEE, P.K.; CAPUTI, A.P.; THIERMANN, C. The cyclopentenone prostaglandin 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J_2 attenuates the development of acute and chronic inflammation. *Mol. Pharmacol.*, New York, v. 61, n. 5, p. 997-1007, mai. 2002.

CUZZOCREA, S.; PISANO, B.; DUGO, L.; IANARO, A.; MAFFIA, P.; PATEL, N.S.A.; Di PAOLA, R.; IALENTI, A.; GENOVESE, T.; CHATTERJEE, P.K.; Di ROSA, M.; CAPUTI, A.P.; THIEMERMANN, C. Rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ , reduces acute inflammation. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 483, n. 1, p. 79-93, 2004.

DELERIVE, P., GERVOIS, P., FRUCHART, J-C., STAELS, B. Induction of IkappaBalpha expression as a mechanism contributing to the anti-inflammatory activities of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 275, n. 47, p. 36703-36707, nov. 2000.

DESMET, C.; WARZEE, B.; GOSSET, P.; MELOTTE, D.; RONGVAUX, A.; GILLET, L.; FIEVEZ, L.; SEUMOIS, G.; VANDERPLASSCHEN, A.; STAELS, B.; LEKEUX, P.; BUREAU, F. Pro-inflammatory properties for thiazolidinediones. *Biochem. Pharmacol.*, Oxford, v. 69, n. 2, p. 255-265, jan. 2005.

De YOUNG, L.M.; SPIRES, D.A.; KHEIFETS, J.; TERRELL, T.G. Biology and pharmacology of recombinant human interleukin-1 beta-induced rat ear inflammation. *Agents Actions*, Basel, v. 21, n. 3-4, p. 325-327, ago. 1987.

DESREUMAUX, P.; DUBUQUOY, L.; NUTTEN, S.; PEUCHMAUR, M.; ENGLARO, W.; SCHOONJANS, K.; DERIJARD, B.; DESVERGNE, B.; WALHI, W.; CHAMBON, P.; LEIBOWITZ, M.D.; COLOMBEL, J-F.; AUWERX, J. Attenuation of colon inflammation through activators of the retinoid X receptor (RXR)/peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) heterodimer: a basis for new therapeutic strategies. *J. Exp. Med.*, New York, v. 193, n. 7, p. 827-838, abr. 2001.

DEVCHAND, P.R.; KELLER, H.; PETERS, J.M.; VAZQUEZ, M.; GONZALEZ, F.J.; WAHLI, W. The PPARalpha-leukotriene B_4 pathway to inflammation control. *Nature*, London, v.384, n. 6604, p. 39-43, nov. 1996.

DINARELLO, C.A.; CANNON, J.G.; WOLFF, S.M. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev. Infect. Dis.*, Chicago, v. 10, n. 1, p. 168-189, jan.-fev. 1988.

DIRIG, D.M.; ISAKSON, P.C.; YAKSH, T.L. Effect of COX-1 and COX-2 inhibition on induction and maintenance of carrageenan-evoked thermal hyperalgesia in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, v. 285, n. 3, p. 1031-1038, jun. 1998.

DREYER, C.; KREY, G.; KELLER, H.; GIVEL, F.; HELFTENBEIN, G.; WAHLI, W. Control of the peroxisomal beta-oxidation pathway by a novel family of nuclear hormone receptors. *Cell*, Cambridge, v. 68, n. 5, p. 879-887, mar. 1992.

DUBNER, R.; RUDA, M.A. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci.*, Amsterdam, v. 15, n. 3, p. 96-103, mar. 1992.

DUBUISSON, D.; DENNIS, S.G. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain*, Amsterdam, v. 4, n. 2, p. 161-174, dez. 1977.

EGAN, L.J.; MAYS, D.C.; HUNTOON, C.J.; BELL, M.P.; PIKE, M.G.; SANDBORN W.J.; LIPSKY J.J.; MCKEAN D.J. Inhibition of interleukin-1-stimulated NF-kappaB RelA/p65 phosphorylation by mesalamine is accompanied by decreased transcriptional activity. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 274, n. 37, p. 26448-26453, set. 1999.

ENOMOTO, N.; TAKEI, Y.; HIROSE, M.; KONNO, A.; SHIBUYA, T.; MATSUYAMA, S.; SUZUKI, S.; KITAMURA, K.I.T.; SATO, N. Prevention of ethanol-induced liver injury in rats by an agonist of peroxisome proliferator-activated receptor- γ , pioglitazone. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, v. 306, n. 3, p. 846-854, set. 2003.

EUCHENHOFER, C.; MAIHOFNER, C.; BRUNE, K.; TEGEDER, I.; GEISLINGER, G. Differential effect of selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor NS 398 and diclofenac on formalin-induced nociception in the rat. *Neurosci. Lett.*, Amsterdam, v. 248, n. 1, p. 25-28, mai. 1998.

FAJAS, L.; AUBOEUF, D.; RASPE, E.; SCHOONJANS, K.; LEFEBVRE, A.M.; SALADIN, R.; NAJIB, J.; LAVILLE, M.; FRUCHART, J.C., DEEB, S., VIDAL-PUIG, A., FLIER, J., BRIGGS, M.R., STAELS, B., VIDAL, H., AUWERX, J. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPARgamma gene. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 272, n. 30, p. 18779-18789, jul. 1997.

FAJAS, L.; FRUCHART, J.C.; AUWERX, J. PPARgamma3 mRNA: a distinct PPARgamma mRNA subtype transcribed from an independent promoter. *FEBS Lett.*, Amsterdam, v. 438, n. 1-2, p. 55-60, out. 1998.

FERNANDEZ, P., GUILLEN, M.I.; GOMAR, F.; ALLER, E.; MOLINA, P.; ALCARAZ, M.J. A novel cyclo-oxygenase-2 inhibitor modulates catabolic and anti-inflammatory mediators in osteoarthritis. *Biochem. Pharmacol.*, Oxford, v. 68, n. 3, p. 417-421, ago. 2004.

FIEBICH, B.L.; HOFER, T.J.; LIEB, K.; HUELL, M.; BUTCHER, R.D.; SCHUMANN, G.; SCHULZE-OSTHOFF, K.; BAUER, J. The non-steroidal anti-inflammatory drug tepoxalin inhibits interleukin-6 and alpha1-anti-chymotrypsin synthesis in astrocytes by preventing degradation of IkappaB-alpha. *Neuropharmacology*, Oxford, v. 38, n. 9, p. 1325-1333, set. 1999.

FOLKMAN, J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat. Med.*, New York, v. 1, n. 1, p. 27-31, jan. 1995.

FORMAN, B.M.; TONTONNOZ, P.; CHEN, J.; BRUN, R.P.; SPIEGELMAN, B.M.; EVANS, R.M. 15-Deoxy-delta 12, 14-prostaglandin J₂ is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell*, Cambridge, v. 83, n. 5, p. 803-812, dez. 1995.

FORMAN, B.M.; CHEN, J.; EVANS, R.M. Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, Washington, v. 94, n. 9, p. 4312-4317, abr. 1997.

FRANÇA, D.S.; SOUZA, A.L.S.; ALMEIDA, K.R.; DOLABELLA, S.S.; MARTINELLI, C.; COELHO, M.M. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 421, n. 3, p. 157-164, jun. 2001.

FRANCISCHI, J.N.; CHAVES, C.T.; MOURA, A.C.; LIMA, A.S.; ROCHA, O.A.; FERREIRA-ALVES, D.L.; BAKHLE, Y.S. Selective inhibitors of cyclo-oxygenase-2 (COX-2) induce hypoalgesia in a rat paw model of inflammation. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 137, n. 6, p. 837-844, nov. 2002.

FUJITA, Y.; YAMADA, Y.; KUSAMA, M.; YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; KADOWAKI, T.; IGA, T. Sex differences in the pharmacokinetics of pioglitazone in rats. *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.*, New York, v. 136, n. 1, p. 85-94, set. 2003.

FUNK, C.D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*, Washington, v. 294, n. 5548, p. 1871-1875, nov. 2001.

GEARING, K.L.; GÖTTLICHER, M.; TEBOUL, M.; WIDMARK, E.; GUSTAFSSON, J.A. Interaction of the peroxisome-proliferator-activated receptor and retinoid X receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, Washington, v. 90, n. 4, p. 1440-1444, fev. 1993.

GHOSH, A.K.; HIRASAWA, N.; LEE, Y.S.; KIM, Y.S.; SHIN, K.H.; RYU, N.; OHUCHI, K. Inhibition by acharan sulphate of angiogenesis in experimental inflammation models. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 137, n. 4, p. 441-448, out. 2002.

GORDON, C.J. Thermal biology of the laboratory rat. *Physiol. Behav.*, Oxford, v. 47, n. 5, p. 963-991, mai. 1990.

GÖTTLICHER, M.; WIDMARK, E.; LI, Q.; GUSTAFSSON, J.A. Fatty acids activate a chimera of the clofibric acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, Washington, v. 89, n. 10, p. 4653-4657, mai. 1992.

GREENE, M.E.; BLUMBERG, B.; MCBRIDE, O.W.; YI, H.F.; KRONQUIST, K.; KWAN, K.; HSIEH, L.; GREENE, G.; NIMER, S.D. Isolation of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma cDNA: expression in hematopoietic cells and chromosomal mapping. *Gene Expr.*, North Chicago, v. 4, n. 4-5, p. 281-299, 1995.

GRONEMEYER, H.; GUSTAFSSON, J.A.; LAUDET, V. Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat. Rev. Drug Discov.*, London, v. 3, n. 11, p. 950-964, nov. 2004.

HANDY, R.L.; MOORE, P.K. Effects of selective inhibitors of neuronal nitric oxide synthase on carrageenan-induced mechanical and thermal hyperalgesia. *Neuropharmacology*, Oxford, v. 37, n. 1, p. 37-43, 1998.

HARRIS, S.G.; PADILLA, J.; KOUMAS, L.; RAY, D.; PHIPPS, R.P. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol.*, Oxford, v. 23, n. 3, p. 144-150, mar. 2002.

HAY, C.H.; de BELLEROCHE, J.S. Dexamethasone prevents the induction of COX-2 mRNA and prostaglandins in the lumbar spinal cord following intraplantar FCA in parallel with inhibition of oedema. *Neuropharmacology*, Oxford, v. 37, n. 6, p. 739-744, jun. 1998.

HENEKA, M.T.; KLOCKGETHER, T.; FEINSTEIN, D.L. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligands reduce neuronal inducible nitric oxide synthase expression and cell death *in vivo*. *J. Neurosci.*, Baltimore, v. 20, n. 18, p. 6862-6867, set. 2000.

HILL, M.R.; CLARKE, S.; RODGERS, K.; THORNHILL, B.; PETERS, J.M.; GONZALEZ, F.J.; GIMBLE, J.M. Effect of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators on tumor necrosis factor expression in mice during endotoxemia. *Infect. Immun.*, Bethesda, v. 67, n. 7, p. 3488-3493, jul. 1999.

HONORE, P.; KAGE, K.; MIKUSA, J.; WATT, A.T.; JOHNSTON, J.F.; WYATT, J.R.; FALTYNEK, C.R.; JARVIS, M.F.; LYNCH, K. Analgesic profile of intrathecal P2X(3) antisense oligonucleotide treatment in chronic inflammatory and neuropathic pain states in rats. *Pain*, Amsterdam, v. 99, n. 1-2, p. 11-19, set. 2002.

HRUBEY, P.S.; HARVEY, A.K.; BENDELE, A.M.; CHANDRASEKHAR, S. Effects of anti-arthritis drugs on IL-1 induced inflammation in rats. *Agents Actions*, Basel, v. 34, n. 1-2, p. 56-59, set. 1991

HUANG, J.T.; WELCH, J.S.; RICOTE, M.; BINDER, C.J.; WILLSON, T.M.; KELLY, C.; WITZTUM, J.L.; FUNK, C.D.; CONRAD, D.; GLASS, C.K. Interleukin-4-dependent production of PPAR-gamma ligands in macrophages by 12/15-lipoxygenase. *Nature*, London, v. 400, n. 6742, p. 378-82, jul. 1999.

HUNSKAAR, S.; HOLE, K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*, Amsterdam, v. 30, n. 1, p. 103-114, jul. 1987.

IALENTI, A.; IANARO, A.; MONCADA, S.; DI ROSA, M. Modulation of acute inflammation by endogenous nitric oxide. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 211, n. 2, p. 177-182, fev.1992.

IBUKI, T.; MATSUMURA, K.; YAMAZAKI, Y.; NOZAKI, T.; TANAKA, Y.; KOBAYASHI, S. Cyclooxygenase-2 is induced in the endothelial cells throughout the central nervous system during carrageenan-induced hind paw inflammation; its possible role in hyperalgesia. *J. Neurochem.*, London, v. 86, n. 2, p. 318-328, jul. 2003.

INOUE, H.; TANABE, T.; UMESONO, K. Feedback control of cyclooxygenase-2 expression through PPARgamma. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 275, n. 36, p. 28028-28032, set. 2000.

ISSEMAN I.; GREEN, S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*, London, v. 347, n. 6294, p. 645-650, out. 1990.

ISSEMAN, I.; PRINCE, R.A.; TUGWOOD, J.D.; GREEN, S. The peroxisome proliferator-activated receptor:retinoid X receptor heterodimer is activated by fatty acids and fibrate hypolipidaemic drugs. *J. Mol. Endocrinol.*, Bristol, v. 11, n. 1, p. 37-47, ago. 1993.

JENSEN, T.S. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur. J. Pain.*, London, v. 6, suppl. A, p. 61-68, 2002.

JIANG, C.; TING, A.T.; SEED, B. PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature*, London, v. 391, n. 6662, p. 82-86, jan. 1998.

KAWAHITO, Y.; KONDO, M.; TSUBOUCHI, Y.; HASHIRAMOTO, A.; BISHOP-BAILEY, D.; INOUE, K.; KOHNO, M.; YAMADA, R.; HLA, T.; SANO, H. 15-deoxy-[DELTA]^{12,14}-PGJ₂ induces synoviocyte apoptosis and suppresses adjuvant-induced arthritis in rats. *J. Clin. Invest.*, New Haven, v. 106, n. 2, p. 189-197, jul. 2000.

KAYSER, V.; GUILBAUD, G. Local and remote modifications of nociceptive sensitivity during carrageenin-induced inflammation in the rat. *Pain*, Amsterdam, v. 28, n. 1, p. 99-107, jan. 1987.

KINTSCHER, U.; GOETZE, S.; WAKINO, S.; KIM, S.; NAGPAL, S.; CHANDRARATNA, R.A.S.; GRAF, K.; FLECK, E.; HSUEH, W.A.; LAW, R.E. Peroxisome proliferator-activated receptor and retinoid X receptor ligands inhibit monocyte chemotactic protein-1-directed migration of monocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 401, n. 3, p. 259-270, ago. 2000.

KIPPENBERGER, S.; LOITSCH, S.M.; GRUNDMANN-KOLLMANN, M.; SIMON, S.; DANG, T.A.; HARDT-WEINELT, E.; KAUFMANN, R.; BERND, A. Activators of peroxisome proliferator-activated receptors protect human skin from ultraviolet-B-light-induced inflammation. *J. Invest. Dermatol.*, Baltimore, v. 117, n. 6, p. 1430-1436, dez. 2001.

KLIEWER, S.A., UMESONO, K., NOONAN, D.J., HEYMAN, R.A., EVANS, R.M. Convergence of 9-cis retinoic acid and peroxisome proliferator signalling pathways through heterodimer formation of their receptors. *Nature*, London, v. 358, n. 6389, p. 771-774, ago. 1992.

KLIEWER, S.A.; FORMAN, B.M.; BLUMBERG, B.; ONG, E.S.; BORGMAYER, U.; MANGELSDORF, D.J.; UMESONO, K.; EVANS, R.M. Differential expression and activation of a family of murine peroxisome proliferator-activated receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, Washington, v. 91, n. 15, p. 7355-7359, jul. 1994.

KLIEWER, S.A.; LENHARD, J.M.; WILLSON, T.M.; PATEL, I.; MORRIS, D.C.; LEHMANN, J.M. A prostaglandin J₂ metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell*, Cambridge, v. 83, n. 5, p. 813-819, dez. 1995.

KLUGER, M.J. Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol. Rev.*, Washington, v. 71, n. 1, p. 93-127, jan. 1991.

KNIGHT, D.M.; CHAPMAN, A.B.; NAVRE, M.; DRINKWATER, L.; BRUNO, J.J.; RINGOLD, G.M. Requirements for triggering of adipocyte differentiation by glucocorticoids and indomethacin. *Mol. Endocrinol.*, Baltimore, v. 1, n. 1, p. 36-43, jan. 1987.

KONTNY, E.; ZIOLKOWSKA, M.; RYZEWSKA, A.; MASLINSKI, W. Protein kinase c-dependent pathway is critical for the production of pro-inflammatory cytokines (TNF-alpha, IL-1beta, IL-6). *Cytokine*, Philadelphia, v. 11, n. 11, p. 839-848, nov. 1999.

KONTUREK, P.C.; BRZOZOWSKI, T.; KANIA, J.; KONTUREK, S.J.; KWIECIEN, S.; PAJDO, R.; HAHN, E. Pioglitazone, a specific ligand of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, accelerates gastric ulcer healing in rat. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 472, n. 3, p. 213-220, 2003.

KOPP, E.; GHOSH, S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science*, Washington, v. 265, n. 5174, p. 956-959, ago. 1994.

KREY, G.; BRAISSANT, O.; L'HORSET, F.; KALKHOVEN, E.; PERROUD, M.; PARKER, M.G.; WAHLI, W. Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay. *Mol. Endocrinol.*, Baltimore, v. 11, n. 6, p. 779-791, jun. 1997.

LAMBE K.G.; TUGWOOD J.D. A human peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma is activated by inducers of adipogenesis, including thiazolidinedione drugs. *Eur. J. Biochem.*, Berlin, v. 239, n. 1, p. 1-7, jul. 1996.

Le BARS, D.; GOZARIU, M.; CADDEN, S.W. Animal models of nociception. *Pharmacol. Rev.*, Baltimore, v. 53, n. 4, p. 597- 652, dez. 2001.

LEFEBVRE, A.M.; PEINADO-ONSURBE, J.; LEITERSDORF, I.; BRIGGS, M.R.; PATERNITI, J.R.; FRUCHART, J.C.; FIEVET, C.; AUWERX, J.; STAELS, B. Regulation of lipoprotein metabolism by thiazolidinediones occurs through a distinct but complementary mechanism relative to fibrates. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, Dallas, v. 17, n. 9, p. 1756-1764, set. 1997.

LEHMANN, J.M.; LENHARD, J.M.; OLIVER, B.B.; RINGOLD, G.M.; KLIEWER S.A. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 272, n. 6, p. 3406-3410, fev. 1997.

LEHMANN, J.M.; MOORE, L.B.; SMITH-OLIVER, T.A.; WILKISON, W.O.; WILLSON, T.M.; KLIEWER, S.A. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma). *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 270, n. 22, p. 12953-12956, jun. 1995.

LENG, S.; MIZUMURA, K.; KODA, H.; KUMAZAWA, T. Excitation and sensitization of the heat response induced by a phorbol ester in canine visceral polymodal receptors studied *in vitro*. *Neurosci. Lett.*, Amsterdam, v. 206, n. 1, p. 13-16, mar. 1996.

LEVY, R.A.; PROUDFIT, H.K. The analgesic action of baclofen [beta-(4-chlorophenyl)-gamma-aminobutyric acid]. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, v. 202, n. 2, p. 437-445, ago. 1977.

LI, X.; EISENACH, J.C. α_{2a} -adrenoceptor stimulation reduces capsaicin-induced glutamate release from spinal cord synaptosomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, v. 299, n. 3, p. 939-944, 2001.

LO, T.N.; ALMEIDA, A.P.; BEAVEN, M.A. Dextran and carrageenan evoke different inflammatory responses in rat with respect to composition of infiltrates and effect of indomethacin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, v. 221, n. 1, p. 261-267, abr. 1982.

LOH, H.H.; TSENG, L.F.; WEI, E.; LI, C.H. beta-endorphin is a potent analgesic agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Washington, v. 73, n. 8, p. 2895-2898, ago. 1976.

LONG, N.C.; OTTERNESS, I.; KUNKEL, S.L.; VANDER, A.J.; KLUGER, M.J. Roles of interleukin 1 beta and tumor necrosis factor in lipopolysaccharide fever in rats. *Am. J. Physiol.*, Washington, v. 259, n. 4, Pt 2., p. R724-R728, out. 1990.

Lo VERME J, FU J, ASTARITA G, La RANA G, RUSSO R, CALIGNANO A, PIOMELLI D. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-alpha mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol. Pharmacol.*, New York, v. 67, n. 1, p. 15-19, jan. 2005.

LOVETT-RACKE, A.E.; HUSSAIN, R.Z.; NORTHROP, S.; CHOY, J.; ROCCHINI, A.; MATTHES, L.; CHAVIS, J.A.; DIAB, A.; DREW, P.D.; RACKE, M.K. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists as therapy for autoimmune disease. *J. Immunol.*, Baltimore, v. 172, n. 9, p. 5790-5798, mai. 2004.

LOWELL, B.B. PPARgamma: an essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. *Cell*, Cambridge, v. 99, n. 3, p. 239-242, out. 1999.

MAESHIBA Y.; KIYOTA, Y.; YAMASHITA, K.; YOSHIMURA, Y.; MOTOHASHI, M.; TANAYAMA, S. Disposition of the new antidiabetic agent pioglitazone in rats, dogs, and monkeys. *Arzneimittelforschung*, Aulendorf, v. 47, n. 1, p. 29-35, jan. 1997.

MAGGI Jr, L.B.; SADEGHI, H.; WEIGAND, C.; SCARIM, A.L.; HEITMEIER, M.R.; CORBETT, J.A. Anti-inflammatory actions of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J_2 and troglitazone: evidence for heat shock-dependent and -independent inhibition of cytokine-induced inducible nitric oxide synthase expression. *Diabetes*, New York, v. 49, n. 3, p. 346-354, 2000.

MALMBERG, A.B.; YAKSH, T.L. Cyclooxygenase inhibition and the spinal release of prostaglandin E2 and amino acids evoked by paw formalin injection: a microdialysis study in unanesthetized rats. *J. Neurosci.*, Baltimore, v. 15, n. 4, p. 2768-2776, abr. 1995.

MANDARD, S.; MULLER, M.; KERSTEN, S. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes. *Cell. Mol. Life Sci.*, Basel, v. 61, n. 4, p. 393-416, fev. 2004.

McGARAUGHTY, S.; WISMER, C.T.; ZHU, C.Z.; MIKUSA, J.; HONORE, P.; CHU, K.L.; LEE, C.H.; FALTYNEK, C.R.; JARVIS, M.F. Effects of A-317491, a novel and selective P2X3/P2X2/3 receptor antagonist, on neuropathic, inflammatory and chemogenic nociception following intrathecal and intraplantar administration. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 140, n. 8, p. 1381-1388, dez. 2003.

MEADE, E.A.; MCINTYRE, T.M.; ZIMMERMAN, G.A.; PRESCOTT, S.M. Peroxisome proliferators enhance cyclooxygenase-2 expression in epithelial cells. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 274, n. 12, p. 8328-8334, mar. 1999.

MEDEIROS, M.V.; BINHARA, I.M.; MORENO Jr., H.; ZATZ, R.; De NUCCI, G.; ANTUNES, E. Effect of chronic nitric oxide synthesis inhibition on the inflammatory responses induced by carrageenin in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 285, n. 2, p. 109-114, out. 1995.

MEIER, C.A.; CHICHEPORTICHE, R.; JUGE-AUBRY, C.E.; DREYER, M.G.; DAYER, J.M. Regulation of the interleukin-1 receptor antagonist in THP-1 cells by ligands of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Cytokine*, Philadelphia, v. 18, n. 6, p. 320-328, jun. 2002.

MENDEZ, M.; LAPOINTE, M.C. PPARgamma inhibition of cyclooxygenase-2, PGE₂ synthase, and inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. *Hypertension*, Dallas, v. 42, n. 4, p. 844-850, out. 2003.

MESDJIAN, E.; DeFEUDIS, F.V.; VALLI, M.; JADOT, G.; MANDEL, P. Antinociceptive action of sodium valproate in the mouse. *Gen. Pharmacol.*, Oxford, v. 14, n. 6, p. 697-699, 1983.

MILES, P.D.; ROMEO, O.M.; HIGO, K.; COHEN, A.; RAFAAT, K.; OLEFSKY, J.M. TNF-alpha-induced insulin resistance *in vivo* and its prevention by troglitazone. *Diabetes*, New York, v. 46, n. 11, p. 1678-1683, nov. 1997.

MILLER, B.W.; BAIER, L.D.; MORRISON, A.R. Overexpression of protein kinase C-zeta isoform increases cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase. *Am. J. Physiol.*, Washington, v. 273, n. 1 Pt 1, p. C130-C136, jul. 1997.

MIYATA, K.S.; MCCAWE, S.E.; MARCUS, S.L.; RACHUBINSKI, R.A.; CAPONE, J.P. The peroxisome proliferator-activated receptor interacts with the retinoid X receptor *in vivo*. *Gene*, Amsterdam, v. 148, n. 2, p. 327-330, out. 1994.

MONCADA, S.; PALMER, R.M.J.; HIGGS, E.A. Nitric Oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Rev.*, Baltimore, v. 43, n. 2, p. 109-142, jun. 1991.

MOORE, P.K.; OLUYOMI, A.O.; BABBEDGE, R.C.; WALLACE, P.; HART, S.L. L-NG-nitro arginine methyl ester exhibits antinociceptive activity in the mouse. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 102, n. 1, p. 198-202, jan. 1991.

MORENO, S.; FARIOLI-VECCHIOLI, S.; CERU, M.P. Immunolocalization of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS. *Neuroscience*, Oxford, v. 123, n. 1, p.131-145, 2004.

MOUIHATE, A.; BOISSE, L.; PITTMAN, Q.J. A novel antipyretic action of 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J₂ in the rat brain. *J. Neurosci.*, Baltimore, v. 24, n. 6, p. 1312-1318, fev. 2004.

MOULTON, K.S. Plaque angiogenesis and atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.*, Philadelphia, v. 3, n. 3, p. 225-233, mai. 2001.

MUKHERJEE, R.; JOW, L.; NOONAN, D.; MCDONNELL, D.P. Human and rat peroxisome proliferator activated receptors (PPARs) demonstrate similar tissue distribution but different responsiveness to PPAR activators. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, Oxford, v. 51, n. 3-4, p. 157-166, nov. 1994.

NAGY, L.; TONTONNOZ, P.; ALVAREZ, J.G.; CHEN, H.; EVANS, R.M. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell*, Cambridge, v. 93, n. 2, p. 229-240, abr. 1998.

NETEA, M.G.; KULLBERG, B.J.; VAN DER MEER, J.W. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin. Infect. Dis.*, Chicago, v. 31, suppl 5, p. S178-S184, out. 2000.

NEVE, B.P.; CORSEAU, D.; CHINETTI, G.; ZAWADZKI, C.; FRUCHART, J.C.; DURIEZ, P.; STAELS, B.; JUDE, B. PPARalpha agonists inhibit tissue factor expression in human monocytes and macrophages. *Circulation*, Dallas, v. 103, n. 2, p. 207-212, jan. 2001.

NIEMEGEREERS, C.J.; VAN BRUGGEN W.; AWOUTERS, F.; JANSSEN, P.A. The effects of suprofen in rats with implanted cotton pellets. *Arzneimittelforschung*, Aulendorf, v. 25, n. 10, p. 1524-1526, out. 1975.

OHSUZU, F. The roles of cytokines, inflammation and immunity in vascular diseases. *J. Atheroscler. Thromb.*, Tokyo, v. 11, n. 6, p. 313-321, 2004.

OKAMOTO, H.; IWAMOTO, T.; KOTAKE, S.; MOMOHARA, S.; YAMANAKA, H.; HAMATANI, N. Inhibition of NF- κ B signaling by fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor- α ligand, presents a therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, Pisa, v. 23, n. 3, p. 323-330, mai.-jun. 2005.

OSBORNE, M.G. & CODERRE, T.J. Effects of intrathecal administration of nitric oxide synthase inhibitors on carrageenan-induced thermal hyperalgesia. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 126, n.8, p.1840-1846, abr. 1999.

OSNES, L.T.; FOSS, K.B.; JOO, G.B.; OKKENHAUG, C.; WESTVIK, A.B.; OVSTEBO, R.; KIERULF, P. Acetylsalicylic acid and sodium salicylate inhibit LPS-induced NF-kappa B/c-Rel nuclear translocation, and synthesis of tissue factor (TF) and tumor necrosis factor alfa (TNF-alpha) in human monocytes. *Thromb. Haemost.*, Stuttgart, v. 76, n. 6, p. 970-976, dez. 1996.

OSUMI, T.; WEN, J.K.; HASHIMOTO, T. Two cis-acting regulatory sequences in the peroxisome proliferator-responsive enhancer region of rat acyl-CoA oxidase gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, New York, v. 175, n. 3, p. 866-871, mar. 1991.

PADI, S.S.; JAIN, N.K.; SINGH, S.; KULKARNI, S.K. Pharmacological profile of parecoxib: a novel, potent injectable selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 491, n. 1, p. 69-76, abr. 2004.

PAHAN, K.; JANA, M.; LIU, X.; TAYLOR, B.S.; WOOD, C.; FISCHER, S.M. Gemfibrozil, a lipid-lowering drug, inhibits the induction of nitric-oxide synthase in human astrocytes. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 277, n. 48, p. 45984-45991, nov. 2002.

PERALDI, P.; XU, M.; SPIEGELMAN, B.M. Thiazolidinediones block tumor necrosis factor-alpha-induced inhibition of insulin signaling. *J. Clin. Invest.*, New Haven, v. 100, n. 7, p. 1863-1869, out. 1997.

POLA, R.; GAETANI, E.; FLEX, A.; APRAHAMIAN, T.R.; BOSCH-MARCE, M.; LOSORDO, D.W.; SMITH, R.C.; POLA, P. Comparative analysis of the *in vivo* angiogenic properties of stable prostacyclin analogs: a possible role for peroxisome proliferator-activated receptors. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, London, v. 36, n. 3, p. 363-370, mar. 2004.

PORTANOVA, J.P.; ZHANG Y.; ANDERSON, G.D.; HAUSER, S.D.; MASFERRER, J.L.; SEIBERT, K.; GREGORY, S.A.; ISAKSON, P.C. Selective neutralization of prostaglandin E2 blocks inflammation, hyperalgesia, and interleukin 6 production *in vivo*. *J. Exp. Med.*, New York, v. 184, n. 3, p. 883-891, set. 1996.

PUIG, S.; SORKIN, L.S. Formalin-evoked activity in identified primary afferent fibers: systemic lidocaine suppresses phase-2 activity. *Pain*, Amsterdam, v. 64, n. 2, p. 345-355, fev. 1995.

RANKIN, J.A. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clin. Issues*, Philadelphia, v. 15, n. 1, p. 3-17, jan.-mar. 2004.

RAWLINGSON, A. Nitric oxide, inflammation and acute burn injury. *Burns*, Guildford, v. 29, n. 7, p. 631-640, nov. 2003.

RICOTE, M.; HUANG, J.; FAJAS, L.; LI, A.; WELCH, J.; NAJIB, J.; WITZTUM, J.L.; AUWERX, J.; PALINSKI, W.; GLASS, C.K. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in human atherosclerosis and regulation in macrophages by colony stimulating factors and oxidized low density lipoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, Washington, v. 95, n. 13, p. 7614-7619, jun. 1998.

RICOTE, M.; LI, A.C.; WILLSON, T.M.; KELLY, C.J.; GLASS, C.K. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation. *Nature*, London, v. 391, n. 6662, p. 79-82, jan. 1998.

ROMANOVSKY, A.A.; IVANOV, A.I.; SZEKELY, M. Neural route of pyrogen signaling to the brain. *Clin. Infect. Dis.*, Chicago, v. 31, sup. 5, p. S162-167, out. 2000.

ROSEN, E.D.; SARRAF, P.; TROY, A.E.; BRADWIN, G.; MOORE, K.; MILSTONE, D.S.; SPIEGELMAN, B.M.; MORTENSEN, R.M. PPARgamma is required for the differentiation of adipose tissue *in vivo* and *in vitro*. *Mol. Cell*, Cambridge, v. 4, n. 4, p. 611-617, out. 1999.

ROSLAND, J.H.; HUNSKAAR, S.; HOLE, K. Modification of the antinociceptive effect of morphine by acute and chronic administration of clomipramine in mice. *Pain*, Amsterdam, v. 33, n. 3, p. 349-355, jun. 1988.

RYAN, G.B; MAJNO, G. Acute inflammation. A review. *Am. J. Pathol.*, Philadelphia, v. 86, n. 1, p. 183-276, jan. 1977.

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.*, London, v. 118, n. 4, p. 829-838, jun. 1996.

SAVKOVIC, S.D.; KOUTSOURIS, A.; HECHT, G. PKC zeta participates in activation of inflammatory response induced by enteropathogenic *E. coli*. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.*, Bethesda, v. 285, n. 3, p. C512-C521, set. 2003.

SAWANO, H.; HANEDA, M.; SUGIMOTO, T.; INOKI, K.; KOYA, D.; KIKKAWA, R. 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J₂ inhibits IL-1beta-induced cyclooxygenase-2 expression in mesangial cells. *Kidney int.*, New York, v. 61, n. 6, p. 1957-1967, jun. 2002.

SCHEKMAN, R. Peroxisomes: another branch of the secretory pathway? *Cell*, Cambridge, v. 122, n. 1, p. 1-2, jul. 2005.

SCHMIDT, A.; ENDO, N.; RUTLEDGE, S.J.; VOGEL, R.; SHINAR, D.; RODAN, G.A. Identification of a new member of the steroid hormone receptor superfamily that is activated by a peroxisome proliferator and fatty acids. *Mol. Endocrinol.*, Baltimore, v. 6, n. 10, p. 1634-1641, out. 1992.

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*, Washington, v. 91, n. 25, p. 12013-12017, dez. 1994.

SELL, H.; BERGER, J.P.; SAMSON, P.; CASTRIOTA, G.; LALONDE, J.; DESHAIES, Y.; RICHARD, D. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonism increases the capacity for sympathetically mediated thermogenesis in lean and ob/ob mice. *Endocrinology*, Springfield, v. 145, n. 8, p. 3925-3934, ago. 2004.

SHACKELFORD, R.E.; ALFORD, P.B.; XUE, Y.; THAI, S.F.; ADAMS, D.O.; PIZZO, S. Aspirin inhibits tumor necrosis factor alpha gene expression in murine tissue macrophages. *Mol. Pharmacol.*, New York, v. 52, n. 3, p. 421-429, set. 1997.

SCHEPELMANN, K.; MEBLINGER, K.; SCHMIDT, R.F. The effects of phorbol ester on slowly conducting afferents of the cat's knee joint. *Exp. Brain Res.*, Berlin, v. 92, n. 3, p. 391-398, 1993.

SHER, T.; YI, H.F.; MCBRIDE, O.W.; GONZALEZ, F.J. cDNA cloning, chromosomal mapping, and functional characterization of the human peroxisome proliferator activated receptor. *Biochemistry*, Washington, v. 32, n. 21, p. 5598-5604, jun. 1993.

SHEU, M.Y.; FOWLER, A.J.; KAO, J.; SCHMUTH, M.; SCHOONJANS, K.; AUWERX, J.; FLUHR, J.W.; MAN, M.Q.; ELIAS P.M.; FEINGOLD, K.R. Topical peroxisome proliferator activated receptor-alpha activators reduce inflammation in irritant and allergic contact dermatitis. *J. Invest. Dermatol.*, Baltimore, v. 118, p. 94-101, 2002.

SHIN, S.S.; BYUN, Y.; LIM, K.M.; CHOI, J.K.; MOH, J.H.; KIM, J.K.; JEONG, Y.S.; KIM, J.Y.; CHOI, Y.H.; KOH, H.J.; PARK, Y.H.; OH, Y.I.; NOH, M.S.; CHUNG, S. *In vitro* structure-activity relationship and *in vivo* studies for a novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors: 5-aryl-2,2-dialkyl-4-phenyl-3(2H)furanone derivatives. *J. Med. Chem.*, Easton, v. 47, n. 4, p. 792-804, fev. 2004.

SHIOJIRI, T.; WADA, K.; NAKAJIMA, A.; KATAYAMA, K.; SHIBUYA, A.; KUDO, C.; KADOWAKI, T.; MAYUMI, T.; YURA, Y.; KAMISAKI, Y. PPAR γ ligands inhibit nitrotyrosine formation and inflammatory mediator expressions in adjuvant-induced rheumatoid arthritis mice. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam, v. 448, n. 2-3, p. 231-238, jul. 2002.

SINDRUP, S.H.; JENSEN, T.S. Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy. *Neurology*, Minneapolis, v. 55, n. 7, p. 915-920, out. 2000.

SMITH, B.K.; KLUGER, M.J. Human IL-1 receptor antagonist partially suppresses LPS fever but not plasma levels of IL-6 in Fischer rats. *Am. J. Physiol.*, Washington, v. 263, n. 3 Pt 2, p. R653-R655, set. 1992.

SOUZA, A.L.S.; MOREIRA, F.A.; ALMEIDA, K.R.; BERTOLLO, C.M.; COSTA, K.A.; COELHO, M.M. *In vivo* evidence for a role of protein kinase C in peripheral nociceptive processing. *Br. J. Pharmacol.*, London, v. 135, n. 1, p. 239-247, jan. 2002.

STAELS, B.; KOENIG, W.; HABIB, A.; MERVAL, R.; LEBRET, M.; TORRA, I.P.; DELERIVE, P.; FADEL, A.; CHINETTI, G.; FRUCHART, J.C.; NAJIB, J.; MACLOUF, J.; TEDGUI, A. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. *Nature*, London, v. 393, n. 6687, p. 790-793, jun. 1998.

STEFFENS, S.; MACH, F. Anti-inflammatory properties of statins. *Semin. Vasc. Med.*, New York, v. 4, n. 4, p. 417-422, nov. 2004.

SZANTO, A.; NARKAR, V.; SHEN, Q.; URAY, I.P.; DAVIES, P.J.; NAGY, L. Retinoid X receptors: X-ploring their (patho)physiological functions. *Cell Death Differ.*, London, v. 11, sup. 2, p. S126-143, dez. 2004.

TANAKA, T.; KOHNO, H.; YOSHITANI, S.; TAKASHIMA, S.; OKUMURA, A.; MURAKAMI, A.; HOSOKAWA, M. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptors α and γ inhibit chemically induced colitis and formation of aberrant *crypt foci* in rats. *Cancer Res.*, Chicago, v. 61, n. 6, p. 2424-2428, mar. 2001.

TAYLOR, B.K.; DADIA, N.; YANG, C.B.; KRISHNAN, S.; BADR, M. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists inhibit inflammatory edema and hyperalgesia. *Inflammation*, New York, v. 26, n. 3, p. 121-127, jun. 2002.

TERUEL, T.; HERNANDEZ, R.; BENITO, M.; LORENZO, M. Rosiglitazone and retinoic acid induce uncoupling protein-1 (UCP-1) in a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent manner in fetal primary brown adipocytes. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 278, n. 1, p. 263-269, jan. 2003.

THIERINGER R, FENYK-MELODY JE, Le GRAND CB, SHELTON BA, DETMERS PA, SOMERS EP, CARBIN L, MOLLER DE, WRIGHT SD, BERGER J. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma does not inhibit IL-6 or TNF-alpha responses of macrophages to lipopolysaccharide *in vitro* or *in vivo*. *J. Immunol.*, Baltimore, v. 164, n. 2, p. 1046-1054, jan. 2000.

TJØLSEN, A.; BERGE, O.G.; HUNSKAAR, S.; ROSLAND, J.H.; HOLE, K. The formalin test: an evaluation of the method. *Pain*, Amsterdam, v. 51, n.1, p. 5-17, out. 1992.

TONTONOZ, P.; HU, E.; SPIEGELMAN, B.M. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*, Cambridge, v. 79, n. 7, p. 1147-1156, dez. 1994.

TRACEY, K.J. The inflammatory reflex. *Nature*, London, v. 420, n. 6917, p. 853-859, dez. 2002.

TUGWOOD, J.D.; ISSEMAN, I.; ANDERSON R.G.; BUNDELL K.R.; MCPHEAT W.L.; GREEN S. The mouse peroxisome proliferator activated receptor recognizes a response element in the 5' flanking sequence of the rat acyl CoA oxidase gene. *EMBO J.*, Eynsham, v. 11, n. 2, p. 433-439, fev. 1992.

UCHIMURA, K.; NAKAMUTA, M.; ENJOJI, M.; IRIE, T.; SUGIMOTO, R.; MUTA, T.; IWAMOTO, H.; NAWATA, H. Activation of retinoic X receptor and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibits nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha production in rat Kupffer cells. *Hepatology*, Baltimore, v. 33, n. 1, p. 91-99, jan. 2001.

van der VELDEN, V.H. Glucocorticoids: mechanisms of action and anti-inflammatory potential in asthma. *Mediators Inflamm.*, Oxford, v. 7, n. 4, p. 229-237, 1998.

van RAALTE, D.H.; LI, M.; PRITCHARD, P.H.; WASAN, K.M. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha: a pharmacological target with a promising future. *Pharm. Res.*, Stuttgart, v. 21, n. 9, p. 1531-1538, set. 2004.

VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.*, London, v. 231, n. 25, p. 232-235, jun. 1971.

VARET, J.; VINCENT, L.; MIRSHAHI, P.; PILLE, J.V.; LEGRAND, E.; OPOLON, P.; MISHAL, Z.; SORIA, J.; LI, H.; SORIA, C. Fenofibrate inhibits angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Cell. Mol. Life Sci.*, Basel, v. 60, n. 4, p. 810-819, abr. 2003.

VERRANDO, P.; NEGREL, R.; GRIMALDI, P.; MURPHY, M.; AILHAUD, G. Differentiation of ob 17 preadipocytes to adipocytes. Triggering effects of clofenapate and indomethacin. *Biochim. Biophys. Acta.*, Amsterdam, v. 663, n. 1, p. 255-265, jan. 1981.

VINEGAR, R.; TRUAX, J.F.; SELPH, J.L.; JOHNSTON, P.R.; VENABLE, A.L.; MCKENZIE, K.K. Pathway to carrageenan-induced inflammation in the hind limb of the rat. *Fed Proc.*, Washington, v. 46, n. 1, p. 118-126, jan. 1987.

WANG, H.Q.; KIM, M.P.; TIANO, H.F.; LANGENBACH, R.; SMART, R.C. Protein kinase C-alpha coordinately regulates cytosolic phospholipase A(2) activity and the expression of

cyclooxygenase-2 through different mechanisms in mouse keratinocytes. *Mol. Pharmacol.*, New York, v. 59, n. 4, p. 860-866, abr. 2001.

WANG, Z.Q.; PORRECA, F.; CUZZOCREA, S.; GALEN, K.; LIGHTFOOT, R.; MASINI, E.; MUSCOLI, C.; MOLLACE, V.; NDENGELE, M.; ISCHIROPOULOS, H.; SALVEMINI, D. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, v. 309, n. 3, p. 869-878, jun. 2004.

WATKINS, L.R.; MARTIN, D.; ULRICH, P.; TRACEY, K.J.; MAIER, S.F. Evidence for the involvement of spinal cord glia in subcutaneous formalin induced hyperalgesia in the rat. *Pain*, Amsterdam, v. 71, n. 3, p. 225-235, jul. 1997.

WEIL, A.; CALDWELL, J.; STROLIN-BENEDETTI, M. The metabolism and disposition of fenofibrate in rat, guinea pig, and dog. *Drug Metab. Dispos.*, Bethesda, v. 16, n. 2, p. 302-309, mar.-abr. 1988.

WHEELER-ACETO, H.; PORRECA, F.; COWAN, A. The rat paw formalin test: comparison of noxious agents. *Pain*, Amsterdam, v. 40, n. 2, p. 229-238, fev. 1990.

WILLERSON, J.T.; RIDKER, P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation*, Dallas, v. 109, n. 21, suppl 1, p. II2-II10, jun. 2004.

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

WOOD, J.N. & DOCHERTY, R. Chemical activators of sensory neurons. *Annu. Rev. Physiol.*, Palo Alto, v. 59, p. 457-482, 1997.

WOOLF, C.J.; SALTER, M.W. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, Washington, v. 288, n. 5472, p. 1765-1769, jun. 2000.

WOOLFE, G. & MACDONALD, A.D. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (demerol). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, v. 80, p. 300-307, 1944.

XIN, X.; YANG, S.; KOWALSKI, J.; GERRITSEN, M.E. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands are potent inhibitors of angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 274, n. 13, p. 9116-9121, mar. 1999.

XU, X.M.; SANSORES-GARCIA, L.; CHEN, X.M.; MATIJEVIC-ALEKSIC, N.; DU, M.; WU, K.K. Suppression of inducible cyclooxygenase 2 gene transcription by aspirin and sodium salicylate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Washington, v. 96, n. 9, p. 5292-5297, abr. 1999.

YAMAKAWA, K.; HOSOI, M.; KOYAMA, H.; TANAKA, S.; FUKUMOTO, S.; MORII, H.; NISHIZAWA, Y. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists increase vascular endothelial growth factor expression in human vascular smooth muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, New York, v. 271, n. 3, p. 571-574, mai. 2000.

YAMAMOTO, T. & NOZAKI-TAGUCHI, N. Analysis of the effects of cyclooxygenase (COX)-1 and COX-2 in spinal nociceptive transmission using indomethacin, a non-selective COX inhibitor, and NS-398, a COX-2 selective inhibitor. *Brain Res.*, Amsterdam, v. 739, n. 1-2, p. 104-110, nov. 1996.

YAMAMOTO, T. & NOZAKI-TAGUCHI, N. Role of spinal cyclooxygenase (COX)-2 on thermal hyperalgesia evoked by carrageenan injection in the rat. *Neuroreport*, London, v. 8, n. 9-10, p. 2179-2182, jul. 1997.

YANG, L.C.; MARSALA, M.; YAKSH, T.L. Characterization of time course of spinal amino acids, citrulline and PGE₂ release after carrageenan/kaolin-induced knee joint inflammation: a chronic microdialysis study. *Pain*, Amsterdam, v. 67, n. 2-3, p. 345-354, out. 1996.

ZHU, Y.; ALVARES, K.; HUANG, Q.; RAO, M.S.; REDDY, J.K. Cloning of a new member of the peroxisome proliferator-activated receptor gene family from mouse liver. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 268, n. 36, p. 26817-26820, dez. 1993.

ZIMMERMANN, M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*, Amsterdam, v. 16, n. 2, p. 109-110, jun. 1983

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](#)