

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**Uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais na Terapêutica Analgésica de
Pequenos Animais**

Autor: Mônica Midon

PORTO ALEGRE

2012/1

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA**

**Uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais na Terapêutica Analgésica de
Pequenos Animais**

Autor: Mônica Midon

**Trabalho apresentado como requisito
parcial para graduação em Medicina
Veterinária**

Orientador: Cláudio Corrêa Natalini

PORTO ALEGRE

2012/1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	10
2.1	Dor	10
2.1.1	Neuroanatomia e Neurofisiologia.....	12
2.1.2	Fisiologia da dor.....	14
2.1.2.1	Transdução.....	14
2.1.2.2	Transmissão.....	15
2.1.2.3	Percepção.....	15
2.1.2.4	Modulação.....	15
2.1.3	Tipos de Dor.....	17
2.2	Antiinflamatórios Não Esteroidais	19
2.2.1	Histórico dos AINES.....	20
2.2.2	Mecanismo de ação.....	20
2.2.2.1	Fisiologia do Processo Inflamatório.....	21
2.2.3	Classificação química.....	24
2.2.3.1	Derivados do ácido carboxílico – salicilatos.....	24
2.2.3.2	Derivados do ácido carboxílico – ácidos acéticos.....	25
2.2.3.3	Derivados do ácido carboxílico – ácidos propiônicos.....	27
2.2.3.4	Derivados do ácido carboxílico – ácidos aminonicotínicos.....	28
2.2.3.5	Derivados do ácido carboxílico – fenamatos.....	29
2.2.3.6	Derivados do ácido carboxílico – alcalonas.....	30
2.2.3.7	Derivados do ácido enólico – pirazolonas.....	31
2.2.3.8	Derivados do ácido enólico – oxicans.....	32
2.2.3.9	Inibidores seletivos da COX-2.....	33
2.2.3.10	Inibidores da cicloxigenase com fraca ação antiinflamatória.....	34
2.2.3.11	Outros.....	35
2.3	AINES e Analgesia	36
2.3.1	Enzimas cicloxigenases.....	37
2.3.1.1	COX-3.....	39

2.3.1.2	Expressão das COX no SNC.....	40
2.3.2	Efeitos colaterais dos AINEs.....	42
2.3.2.1	Coxibes.....	43
2.3.3	Farmacogenética dos AINEs.....	47
2.3.1	NAG-1.....	47
2.3.2	TETRA.....	47
2.3.3	Fator kappa B nuclear.....	48
3.	CONCLUSÃO.....	49
	REFERÊNCIAS.....	50
	APÊNDICE A.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Sinais de dor mais comuns observados em animais	11
Tabela 2	Causas de diferentes tipos e intensidades de dor	18
Tabela 3	Mediadores químicos envolvidos no processo inflamatório	22
Tabela 4	Porcentagem de inversão unidirecional do enantiômero dextrógero para levógero de ketoprofeno em diferentes espécies	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura química dos salicilatos	25
Figura 2	Estrutura química dos ácidos acéticos	26
Figura 3	Estrutura química dos ácidos propiônicos	28
Figura 4	Estrutura química do flunixin meglumine	29
Figura 5	Estrutura química dos fenamatos	30
Figura 6	Estrutura química da nabumetona	30
Figura 7	Estrutura química das pirazolonas	31
Figura 8	Estrutura química dos oxicans	32
Figura 9	Estrutura química dos inibidores seletivos de COX-2	33
Figura 10	Estrutura química do acetoaminofen e dipirona	35
Figura 11	Estrutura química do DMSO	36

LISTA DE SIGLAS

a.C.	Antes de Cristo
AINE	Antiinflamatórios não esteroidais
APC	Adenomatus Polyposis coli
CDME	Corno dorsal da medula espinhal
COX	Cicloxigenase
COX -2	Cicloxigenase 2
COX-1	Cicloxigenase 1
DMSO	Dimetil Sulfóxido
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido gama Amil butirico
IASP	International Association for Studies of Pain
IC ₅₀	Concentração inibitória 50%
Kb	Quilobases
LOX	Lipoxigensae
LT	Leucotrieno
NAG	Nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene
NFκ-B	Fator kappa B nuclear
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
OSH	Ovariossalpingoisterectomia
PG	Prostaglandina
PPARδ	δ ativador de proliferação do peroxissomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
TETTRAN	Tetracycline transporter-like protein
TGF	Transforming growth factor
TGI	Trato gastrointestinal
TX	Tromboxano

RESUMO

O estudo da dor e de terapias para combatê-la instiga pesquisas há muitos anos sendo que a fisiologia dos processos dolorosos ainda não é totalmente elucidada. No decorrer do tempo vários métodos para obtenção da analgesia surgiram, sendo os antiinflamatórios não esteroidais uma opção farmacológica de grande valia. Diversos são os mecanismos de ação específicos dos AINEs, entretanto os três efeitos básicos obtidos pela sua administração são analgesia, ação antiinflamatória e antipirética, sendo em maior ou menor grau dependente da droga utilizada. Os AINEs impedem a formação de substâncias pró-inflamatórias e com isso previnem a sensibilização dos nociceptores. Pelo fato das enzimas COX serem expressas também no sistema nervoso central, os antiinflamatórios não esteroidais conseguem exercer uma ação analgésica independente da sua ação periférica. Todavia, muitos estudos ainda necessitam ser conduzidos para que todas as consequências fisiológicas do uso de tais fármacos sejam esclarecidas e dessa forma, garantir uma terapêutica mais racional e segura.

Palavras-chave: analgesia, AINEs, COX.

1 INTRODUÇÃO

O tratamento da dor vem gradativamente obtendo uma maior relevância tanto na formação acadêmica quanto na atualização dos médicos veterinários com o passar dos anos devido a aceitação do antropomorfismo dos animais; com isso a terapia analgésica tornou-se um dever ético dos profissionais para garantir o bem-estar animal. A Dor é definida pela International Association for Studies of Pain (IASP) como “uma experiência sensorial e emocional desagradável, que é associada ou descrita em termos de lesões teciduais”, porém nem todos os fenômenos neurológicos envolvidos no processo estão elucidados, o que torna o estudo ao seu combate uma linha de pesquisa que necessita ser constantemente atualizado.

Durante muitos anos a dor foi caracterizada apenas como a resposta sensorial a percepção central e consciente inerente a lesão tecidual, fazendo parte portanto do mecanismo protetor das funções básicas de manutenção da vida. Entretanto, atualmente, a resposta neural obtida pelo estímulo dos receptores é denominada nocicepção, e a dor é considerada como a resposta a percepção da nocicepção possuindo dimensões afetivas, cognitivas e psicológicas. Segundo BRONDANI (2012) pode-se considerar como propriedades da dor a Sensorial – discriminativa, sendo esta o reconhecimento do local e tipo da dor e não sendo muito desenvolvida em animais; a Cognitiva – avaliativa, estando essa relacionada com a memória da dor; e a Motivacional – afetiva relacionada com o sofrimento inerente a dor.

Com a ampliação do conhecimento dos mecanismos envolvidos na fisiologia da dor desenvolvidos nas últimas décadas, a prática clínica para um combate álgico adequado e racional requer um conhecimento sobre: fisiologia básica, as vias nervosas envolvidas na resposta ao estímulo nociceptivo, a resposta do sistema nervoso diante de repetidos estímulos e as consequências sistêmicas da dor (ANDRADE, CASSU, 2008), além de um conhecimento farmacológico a respeito das características farmacocinéticas e farmacodinâmicas das drogas eleitas para a terapia.

Na medicina veterinária, os fármacos mais rotineiramente utilizados para a terapia analgésica são os opióides, os agonistas α_2 - adrenérgicos, antiinflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides e anestésicos locais. Como adjuvantes a essa terapêutica, utilizam-se ainda os antagonistas de NMDA, antidepressivos tricíclicos e anticonvulsivantes. Comparativamente com os opióides, os AINEs possuem a vantagem de não produzirem

sedação ou ataxia, tolerância ou dependência física, e segundo alguns estudos são mais efetivos no tratamento da dor pós-operatória em cães e gatos. (FANTONI, CORTOPASSI, 2002).

Para o tratamento da dor leve a moderada, seja em medicina humana ou veterinária, os AINEs despontam como a classe de fármacos mais utilizados. Sua ação antiinflamatória dá-se pela inibição das enzimas cicloxigenase – 1 (COX-1) e cicloxigenase – 2 (COX-2) e antipirética, pela atuação no hipotálamo.

Devido ao seu extenso uso, revisões bibliográficas para entendimento de sua atuação no organismo fazem-se necessárias. Objetiva-se portanto com o presente trabalho, gerar uma compilação dissertativa sobre o uso dos antiinflamatórios não esteroidias na terapia analgésica, englobando tópicos fundamentais como a fisiologia da dor e o mecanismo de ação da classe farmacológica eleita.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Dor

A Dor é um fenômeno complexo composto tanto por fatores sensitivo-discriminativos quanto por afetivo-emocionais (STOELTING, 2007). Nas sociedades antigas, a dor sem causa traumática visível era atribuída a uma punição dos deuses ou a invasão do corpo por maus espíritos. A dor foi reconhecida como uma sensação relacionada a aspectos emocionais na Índia, já na China ela assim como as doenças eram atribuídas ao excesso ou deficiências dos fluidos energéticos corporais. Nos séculos V e VI a.C., os gregos atribuíram a dor não ao coração, mas ao cérebro e aos nervos. Porém foi apenas após o Renascimento que a dor e demais sensações foram atribuídas definitivamente ao SNC. Descartes, nos séculos XVI e XVII iniciou a introdução de conceitos a respeito da especificidade das vias nervosas de percepção da dor. Esses conceitos se consolidaram completamente apenas no século XIX. Atualmente, de uma forma simplista pode-se dizer que a dor é originada por estímulos que são transformados em potenciais de ação e transmitidos pelas fibras nervosas periféricas ao SNC (FANTONI, CORTOPASSI, 2002).

A dor é um mecanismo fisiológico de proteção. A ativação do sistema nervoso simpático, prepara o organismo para reações de luta ou fuga, levando por exemplo a um aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade capilar em um tecido que tenha sofrido injúria a fim de que o agente agressor seja removido. Porém o consequente processo inflamatório leva a ativação de fibras sensoriais que originam a sensação de dor.

O tratamento ineficiente da dor pode levar a consequências catastróficas. Os processos dolorosos agudos resultam em alterações de diversos sistemas do organismo e podem ser gravemente deletérias, postergando a recuperação do animal. A dor crônica leva a estresse físico, emocional, econômico e social. Com isso o tratamento da dor torna-se indiscutível. Contudo, um dos senão o maior desafio para uma correta e eficaz terapia analgésica é o reconhecimento da dor, sendo esse o primeiro passo. Apesar de o ser humano ser capaz na grande maioria dos casos de expressar verbalmente a sensação dolorosa, o reconhecimento da dor também é um desafio na medicina humana pela não admissão da dor. Segundo Goodwin

(1998), o alívio inadequado da dor é atribuído à relutância dos pacientes em reclamar de dor e de pedir por medicação analgésica. Para contornar esse comportamento de negação de dor, as avaliações devem utilizar outras palavras que não dor, como desconforto, ardência e dolorido.

O antropomorfismo é essencial para o reconhecimento da dor em animais. Atualmente o conceito de que o que causa dor em um ser humano também causa dor em um animal é amplamente difundido e aceito. Contudo ainda é possível observar-se negligências quanto ao tratamento analgésico veterinário, mas esse se deve predominantemente ao desconhecimento dos fármacos e técnicas disponíveis pelo profissional.

O estímulo nociceptivo reconhecido pelo sistema nervoso central (SNC) desencadeia uma série de reações neuroendócrinas, levando a respostas como taquicardia, taquipnéia, imunossupressão, anorexia, aumento do catabolismo e hiperglicemia (NATALINI, 2007). Essas respostas fisiológicas juntamente com as respostas comportamentais constituem a base de todas as escalas reconhecidas e validadas para mensuração da dor em animais. Na tabela abaixo são listados os sinais mais comuns da presença de dor e animais:

Tabela 1. Sinais de Dor mais comuns observados em animais

Sinal Comportamental	Sinal Fisiológico
Vocalização, gemido, choro, rosnado, ronronar.	Taquicardia, Hipertensão, Vasoconstrição periférica
Olhar fixo, olhos vidrados ou piscantes, pupilas dilatadas, testa enrugada, orelhas baixas	Taquipnéia, mudança no tipo do padrão respiratório (respiração superficial ou ofegante, ou suspiros)
Postural corporal de desconforto, cifose ou posição de prece	Salivação, vômito, diarreia ou constipação
Inquietude, movimentos restritos, mudança constante de posição	Tremores musculares, musculatura tensionada
Atitude agressiva, medo, mudança de comportamento	Redução da resistência imunológica, Leucograma 'de estresse'
Redução de apetite até anorexia	Aumento do catabolismo, redução do anabolismo

Sinal Comportamental	Sinal Fisiológico
Micção em lugares não usuais Ausência do <i>grooming</i> , aparência descuidada, perda do lustro do pelame	Aumento da micção
Proteção postural do local de dor, falha e sustentar o peso, lambar ou mordiscar o ferimento	

(Adaptado de FOSSUM, 2005.)

Os componentes do sistema nociceptivo podem sofrer uma série de reprogramações e adaptações provocadas por condições fisiológicas e patológicas. Atualmente, se aceita que a resposta fisiológica para a dor que envolve injúria tecidual é marcadamente variável ou plástica, resultando de mudanças que ocorrem no organismo após estímulo nociceptivo.

O limiar da dor é considerado o estímulo mínimo capaz de gerar um impulso nervoso perceptível e é inversamente proporcional à reação da dor. Ou seja, um animal com elevado limiar é hiporreativo, e um com baixo, hiper-reativo. O limiar da dor é diferente em cada indivíduo, estando relacionado por vezes com estado emocional, fadiga, idade, raça, sexo e medo (ANDRADE, 2008). Em animais, algumas regiões do corpo são mais sensíveis a dor como lábios, focinho, espaço interdigital, superfície interna da coxa, região perineal e superfície ventral da cauda.

2.1.1 Neuroanatomia e Neurofisiologia

O Sistema Nervoso é composto aproximadamente por um trilhão de neurônios, com um imensurável número de interconexões. O sistema nervoso central é composto pelo cérebro e pela medula espinhal, e o sistema nervoso periférico (SNP), pelas fibras, gânglios e terminações nervosas. A dor envolve não somente a transdução de um estímulo ambiental nocivo, mas também um processamento cognitivo e emocional pelo cérebro. A primeira proposta da existência de um neurônio sensorial que se ativaria em resposta ao um dano

tecidual – o nociceptor, surgiu em 1906 por Sherrington, que utilizou o termo para diferenciar a percepção de estímulos da sensação de dor (MOURA, 2011).

Em contrapartida dos demais receptores sensoriais do corpo, os nociceptores são terminações nervosas livres, disseminados nas camadas superficiais da pele e em tecidos internos, como periósteo, superfícies articulares, parede das artérias e a foice e o tentório na abóbada craniana (GUYTON, HALL, 2011). Outros tecidos profundos possuem nociceptores, porém de maneira esparsa. Existem três tipos de estímulos que ativam os receptores de dor: Mecânicos, Térmicos e Químicos. As substâncias químicas que atuam como excitatórias são bradicinina, serotonina, histamina, íons potássio, acetilcolina, ácidos e enzimas proteolíticas. Desses, a bradicinina parece induzir a dor de uma forma mais acentuada, gerando a suposição de que ela seja a principal responsável pela dor após dano tecidual. Os íons potássio e as enzimas proteolíticas estão diretamente relacionados com a intensidade da dor, sendo que as enzimas agem diretamente nos terminais, aumentando a permeabilidade dessas aos íons. As prostaglandinas e a substância P aumentam a sensibilidade das terminações nervosas.

Na pele, subcutâneo e fáscia os nociceptores presentes são do tipo mecânicos, termomecânicos e polimodais, sendo que os polimodais fazem conexões com fibras C, e correspondem a 50% das fibras sensoriais do gato, 80 a 90% no rato e macaco e 95% no homem (ANDRADE, 2008).

As fibras que conduzem o estímulo percebido pelos nociceptores podem ser do tipo Rápidas ou Lentas. As fibras rápidas, ou fibras A-delta são finas e mielinizadas e conduzem o impulso do nervo periférico para a medula espinal em velocidades de 6 a 30/s. Já as fibras lentas, ou fibras C, são desprovidas de mielina e a velocidade de transmissão à medula é de 0,5 a 2 m/s (GUYTON, HALL, 2011). Além dessas duas fibras, ainda existem as fibras A do tipo alfa, beta e gama cujas características estão ilustradas no apêndice A.

Na musculatura, a nocicepção é mediada por meio de fibras C polimodais, e nas vísceras ocorre um aumento na proporção de fibras C em relação a A. Enquanto na pele a proporção é de 1:2 (A:C), nas vísceras é de 1:8 a 1:10, desse modo, compressão mesentérica, isquemia, inflamação, espasmo ou dilatação de uma víscera resultam em dor intensa (ANDRADE, 2008).

As divisões proximais dos axônios desses neurônios estão agrupadas e penetram a medula espinal, principalmente no corno dorsal. O corno dorsal pode ser dividido em lâminas,

sendo que a primeira descrição dessas ocorreu em 1954 por Rexed no gato, mas o exame detalhado e a descrição delas só foi completada no camundongo (SIDMAN et al, 1971), no rato (MOLANDER et al, 1984) e no homem (SCHOENEN, FAULL, 2004), porém a organização das lâminas em todos os mamíferos é similar. No total há dez lâminas, subdivididas conforme a morfologia celular, bioquímica das unidades celulares, atividade celular perante estímulos de diferente natureza ou em função das fibras de projeção que originam. As seis primeiras lâminas constituem o corno dorsal, a VII, VIII e IX estão no corno ventral e a X corresponde as células circundantes ao canal central.

Da medula, o estímulo segue por neurônios para o tronco cerebral e para o tálamo, e de lá os sinais são transmitidos para outras áreas basais do encéfalo bem como para o córtex somatossensorial. Os neurotransmissores envolvidos nessas sinapses são o glutamato e a substância P principalmente, mas também atuam aspartato, somatostatina, encefalina, dinorfina entre outros. Existem basicamente duas vias ascendentes de condução da dor até o encéfalo: a Neoespinalômica – que realiza poucas sinapses, e a Palioespinalômica – muitas sinapses.

Após o cérebro reconhecer a dor, as informações seguem por vias descendentes até interneurônios que liberam opióides endógenos (encefalinas, endorfinas e dinorfinas) que quando combinadas com os receptores opióides, diminuem a liberação da substância P.

2.1.2 Fisiologia da dor

A neurobiologia da dor envolve uma série de processos neurofisiológicos complexos que refletem quatro mecanismos distintos: Transdução, Transmissão, Modulação e Percepção (STOELTING, HILLIER, 2007). Basicamente a dor originada na periferia é captada por um neurônio que transmite o impulso a medula espinal. Da medula o impulso ascende até chegar ao córtex cerebral.

2.1.2.1 Transdução

Corresponde à transformação do estímulo nociceptivo a um impulso elétrico nos terminais nervosos sensoriais. Após o estímulo no receptor, há uma imediata mudança no potencial elétrico da membrana do receptor através de alterações de sua permeabilidade, os canais iônicos de sódio ou cálcio se abrem, permitindo influxo desses íons e despolarizando a membrana do nociceptor tornando-o ativado (WOOLF, 2004).

2.1.2.2 Transmissão

A condução dos impulsos elétricos ao SNC é chamada de Transmissão, sendo que as principais conexões nervosas estão situadas no corno dorsal da medula espinal (CDME) e do tálamo. O impulso gerado na transdução pelo nociceptor é conduzido pelas fibras A-delta e C ao CDME, onde fazem sinapse com neurônios da substância cinzenta. Esses neurônios são de três tipos: interneurônios excitatórios ou inibitórios; neurônios proprioespinais (envolvidos com a atividade reflexa); e neurônios de projeção. O processamento da informação nociceptiva depende fundamentalmente da interação desses três tipos (MOURA, 2011).

2.1.2.3 Percepção

A percepção da dor ocorre no tálamo, sendo que a discriminação específica das experiências sensoriais acontece no córtex. Os impulsos neurais a despeito da nocicepção são conduzidos pelos neurônios de projeção e transmitidos ao tronco cerebral e tálamo.

2.1.2.4 Modulação

A modulação corresponde a alteração na transmissão da dor. Os sistemas modulatórios da dor foram reconhecidos apenas após a Teoria de Comporta ou do Portão proposto por Melzack e Wall em 1965 para explicar a influência da estimulação cutânea tátil no alívio da dor. Ela diz basicamente que a dor seria suprimida pela inibição pré-sináptica na medula espinal pela colisão entre diferentes potenciais que abririam ou fechariam o portão. Observou-se em gatos descerebrados que o estímulo periférico das fibras A alfa, beta e gama (fibras grossas) determinava um potencial negativo na raiz dorsal, enquanto que o mesmo

estímulo sobre as fibras A-delta e C (fibras finas) produzia potencial positivo. Existiria portanto no CDME um mecanismo que se comportaria como um portão que regularia o influxo dos impulsos nociceptivos antes de haver a percepção da dor, sendo que as fibras A alfa, beta e gama fechariam o portão e as fibras A-delta e C abririam (OLIVEIRA et al, 1997). As fibras finas ativam as células de transmissão, presentes na substância gelatinosa da medula, já as fibras grossas excitam interneurônios que liberam encefalina na conexão pré-sináptica com as células de transmissão, inibindo a liberação da substância P, na lâmina V.

Logo, as células de transmissão da substância gelatinosa comportar-se-iam como moduladores na transmissão dos impulsos dos nervos periféricos. Essa teoria não é mais aceita e sua forma original, mas sim de que há interação entre os diferentes impulsos sensoriais, e que essa interação é capaz de modificar sua expressão. Ou seja, quando a estimulação dolorosa é fraca, a sua transmissão é inibida pelo fluxo maior de impulsos táteis e propioceptivos das fibras A alfa, beta e gama. Apenas quando o estímulo é contundente, a transmissão pelas fibras A delta e C ‘vence’. Existem neurotransmissores que atuam nas terminações das fibras finas, reduzindo a liberação da substância P.

Segundo Moura (2011), uma das principais vias de modulação da dor é as vias descendentes do tronco cerebral, que através de neurotransmissores como peptídeos opióides, monoaminas, neurotensina e aminoácidos excitatórios, aumentam ou diminuem o tráfego de informações nociceptivas. Esses impulsos agem modulando a informação ascendente inibindo ou facilitando a transmissão.

Estruturas cerebrais, particularmente núcleos localizados na formação reticular ao tronco encefálico atuam de forma inibitória sobre interneurônios do CDME. Segundo Oliveira et al (2008), foi evidenciada a presença de GABA em neurônios e terminações nervosas com função supressora em determinadas regiões do encéfalo, sendo que vias noradrenérgicas, colinérgicas e dopaminérgicas também estariam atuantes.

Recentemente, os efeitos analgésicos dos canabinóides endógenos têm sido demonstrados em ratos, pela ativação de mecanismos centrais que não são mediados pelos peptídeos opióides, provocando analgesia complementar àquele induzida pelos últimos, exercendo assim influencia na modulação do sistema endógeno de analgesia (ANDRADE, 2008).

2.1.3 Tipos de Dor

Tradicionalmente a dor é classificada em Aguda ou Crônica. A dor aguda é o resultado de lesões, principalmente injúrias teciduais, resultantes de traumatismos, cirurgias e diversas patologias. Segundo Natalini (2007), a dor aguda limita-se em 24 a 72 horas, e segundo Guyton e Hall (2011) ela é percebida dentro de 0,1 segundo após a aplicação do estímulo doloroso. A dor aguda pode ainda ser dividida em dor somática ou visceral. A dor somática é oriunda de estruturas superficiais como pele, músculos, ossos e tendões, possui localização precisa em geral próximo à lesão. A dor visceral é de difícil localização precisa, podendo ser torácica, abdominal, ocular ou testicular, possui intensidade variável ou pulsátil e pode ter reflexos em regiões superficiais, por vezes até distantes da víscera doente, mas que tem a origem no mesmo dermatomo da víscera. A dor visceral e a dor somática profunda originam uma contração reflexa da musculatura esquelética vizinha. Apesar de existir um consenso empírico de que determinado fármaco atuaria predominantemente sobre a dor visceral e outro sobre dor somática, não há evidências na literatura científica que corroborem com essa afirmação.

A dor aguda quando não tratada adequadamente pode resultar em alterações dos mecanismos centrais de percepção da dor, com progressiva hipersensibilidade, resultando na dor crônica. A dor crônica normalmente está associada a destruição tecidual, e pode levar a um sofrimento insuportável. O início não é bem definido, porém sua duração pode prolongar-se por meses parecendo tornar-se independente do estímulo que a gerou. No caso de dor crônica, há um aumento de serotonina, que vai produzir um círculo vicioso de dor, provocando alterações no ciclo sono-vigília. Essas alterações aumentam ainda mais a produção de serotonina, que enquanto substância algio gênica, contribui para o aumento dos níveis de dor sentida (OLIVEIRA et al, 1997).

Na dor crônica há portanto uma sensação dolorosa persistente de um estímulo geralmente doloroso devido a uma redução no limiar da dor (hiperalgesia) e ocorrência de sensação dolorosa como resposta de um estímulo que normalmente não é doloroso (alodinia). Uma forma distinta de dor crônica é a dor neuropática, que tem origem periférica mas ocorre

na ausência de uma reação inflamatória. Ela é oriunda da lesão direta de um nervo periférico, resultando em uma descarga contínua, ectópica e espontânea de sinais nociceptivos.

Acredita-se que uma das origens da dor crônica seja a sensibilização central (STOELTING, HILLER, 2007), em que há um excitabilidade exacerbada de neurônios aferentes causada por alterações neuroquímicas resultantes da ativação dos receptores NMDA.

A intensidade da dor normalmente é classificada em leve, moderada ou intensa, estando exemplificada causas de diferentes tipos e intensidades de dor na tabela 2.

Tabela 2. Causas de diferentes tipos e intensidades de dor

Tipo e Intensidade de Dor	Exemplo de causa
Aguda moderada a intensa	Cirurgias ortopédicas ou muito invasivas, fraturas, amputações, torções, parto, traumas, peritonite, pancreatite, ablação total do conduto auditivo, hérnia de disco, cálculos, corpo estranho.
Aguda leve a moderada	OSH, orquiectomia, remoção de nódulos, extrações dentárias, lacerações, dreno torácico, cesariana, intubação, punções, suturas de pele.
Aguda leve a intensa	Cistite, otite, pós-imobilização de fraturas, problemas dentários, neoplasias, problemas de coluna, picadas de inseto ou animal peçonhento, mordidas, traumas, processos infecciosos.
Crônica leve a intensa	Osteoartrite, neoplasias, dor fantasma por perda de membro, neurites, tendinites, problemas de coluna.

(Adaptado de ANDRADE, 2008.)

Outra classificação subdivide a dor nos tipos: nociceptiva, inflamatória, neuropática e funcional (MOURA, 2011). A nociceptiva seria aquela de caráter vital para a proteção, em que se um dano tecidual ocorrer, o corpo deve priorizar a promoção da cura. A dor inflamatória seria aquela em que a sensibilidade no local lesionado está aumentada, ou seja, estímulos que antes não provocariam dor, como o toque, agora provocam. A dor neuropática seria advinda

de uma lesão ou disfunção de um nervo, e a dor funcional da atividade anormal do sistema nervoso (WOOLF, 2004).

Portanto, nota-se que a predominância da origem da dor é de cunho inflamatório, por conseguinte o emprego de fármacos antiinflamatórios deve sempre estar presente na terapêutica analgésica. Com o conhecimento dos mecanismos fisiológicos da dor, pode-se compreender a atuação dos fármacos analgésicos. Eles podem inibir os impulsos aferentes no cérebro ou na medula espinal – os opióides, podem interromper diretamente a condução do impulso – anestésicos locais, ou podem prevenir a sensibilização do nociceptor resultante do processo inflamatório – antiinflamatórios não esteroidais.

2.2 ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS

Os antiinflamatórios constituem o grupo de medicamentos mais utilizado no mundo, estimando-se que 1,2% da população americana faça uso diário dessas medicações, e que haja anualmente 71,4 milhões de prescrições por ano de antiinflamatórios nos EUA. Os AINE's são o grupo mais utilizado para tratamento da dor leve a moderada em medicina humana e veterinária (ANDRADE, 2008), tendo ações antiinflamatórias, antipiréticas e analgésicas, pela diminuição da produção de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos e leucotrienos.

Diversas são as formas de atuação dos AINEs, incluindo a inibição da síntese de prostaglandinas e de leucotrienos, diminuição da produção de radicais superóxidos, estabilização das membranas dos lisossomos, inibição da atividade de enzimas da membrana citoplasmática (fosfolipase e NADPH oxidase), inibição da agregação plaquetária e adesão neutrofílica, interferem na função dos linfócitos, na produção de citocinas, no metabolismo da cartilagem articular e na síntese do óxido nítrico. Os processos acima citados ocorrem tanto na manutenção da fisiologia homeostática quanto na decorrência de uma injúria.

2.2.1 Histórico dos AINEs

A casca do salgueiro (*Salix Alba*) foi utilizada por suas propriedades medicinais durante muitos séculos por várias culturas no combate à febre. O primeiro relato de suas propriedades foi feito em 1763 pelo reverendo Edmund Stone, em uma carta para o presidente da Royal Society, em que descrevia as propriedades antifebris. Leorux em 1829 isolou pela primeira vez em sua forma pura um ingrediente ativo da casca denominado salicina. A salicina é um glicosídeo amargo que ao sofrer hidrólise produz glicose e álcool salicílico. Em 1830, o ácido salicílico foi preparado pela primeira vez a partir do álcool, sendo posteriormente sintetizado em 1860 por Kolbe e Lautemann.

Em 1853 Hoffman, um químico da Bayer, foi o primeiro a preparar o ácido acetilsalicílico, tendo como base o trabalho iniciado por Gerhardt. Em 1875, o uso foi ampliado para tratamento sintomático da febre reumática. Notou-se que além do alívio da dor e da febre, acontecia uma redução no edema articular, nessa época o medicamento ainda era denominado “antirreumático” pois a expressão antiinflamatória não existia. Em 1899, Dresser demonstrou os efeitos antiinflamatórios e introduziu definitivamente o ácido acetilsalicílico para a Medicina com o nome de Aspirina.

Em 1884 foi sintetizada a fenazona, registrada com o nome de antipirina e mais tarde, outros medicamentos do grupo pirazolônico foram desenvolvidos, como a aminopirina, a melubrina, a metilmelubrina (dipirona) e a fenilbutazona. Todos esses eram utilizados como analgésicos, antitérmicos e anti-reumáticos. Em 1948 foi descoberta a atividade antiinflamatória da cortisona, e posteriormente os demais constituintes desse grupo, como a hidrocortisona, prednisona e dexametasona, e só a partir de então o termo Antiinflamatório passou a ser empregado. Com isso dividiram-se essas medicações em dois grandes grupos: os antiinflamatórios esteroidais ou hormonais e os antiinflamatórios não esteroidais.

2.2.2 Mecanismo de Ação

Os AINEs produzem analgesia e reduzem a inflamação, sendo primeiramente usados para o tratamento de dores crônicas e mais recentemente para dores agudas. Para entender seu mecanismo de ação é necessário primeiramente entender a fisiologia natural do processo inflamatório.

Qualquer estímulo nocivo ao organismo, que seja o suficiente para iniciar o processo inflamatório, gera a ativação de uma série de mediadores químicos que atuarão principalmente em mecanismos vasculares e celulares (SPINOSA et al, 2006). Basicamente o processo inflamatório é classificado em Agudo (com curta duração) ou em Crônico (duração indeterminada, nem sempre apresentam os sinais clássicos), mas os eventos que desencadeiam ambos são os mesmos.

2.2.2.1 Fisiologia do Processo Inflamatório

A reação inflamatória consiste em uma resposta de proteção do organismo frente a alguma injúria. Uma lesão tecidual provoca uma mudança no ambiente químico desencadeando a reação inflamatória, que se caracteriza pelos quatro sinais clássicos: dor, calor, rubor e edema. A dor se dá pela ativação dos nociceptores, a vasodilatação e o aumento da permeabilidade capilar geram o calor e o rubor, e o extravasamento das proteínas plasmáticas leva a uma maior saída de água para os tecidos, provocando o edema.

As células danificadas liberam seu conteúdo intracelular como íons potássio e ATP, com isso o pH local diminui e células inflamatórias recrutadas ao lugar da lesão produzem fatores como citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento. A membrana celular é constituída basicamente de fosfolípídeos, quando ela é lesada, frações destes fosfolípídeos são liberadas e sofrem a ação da enzima fosfolipase A₂. Esta enzima está presente em leucócitos e plaquetas na sua forma não ativada, esterificada. O produto dessa reação é o Ácido Araquidônico que por si só não tem ação inflamatória, porém os produtos originados de sua degradação sim. A degradação do Ácido Araquidônico se dá por duas famílias de enzimas: a lipoxigenase (LOX) e a cicloxigenase (COX). A atuação da LOX dá origem a leucotrienos (LTs), e da COX, a prostaglandinas (PGs) e tromboxanos (TXs). No decorrer de ambas as rotas pode haver formação de radicais livres além dos mediadores químicos acima citados. O termo eicosanoide se refere a lipídeos insaturados – prostaglandinas e leucotrienos, derivados

da quebra do ácido araquidônico (que contém 20 carbonos), que não estão pré-formados nos tecidos. O tipo de eicosanóide é dependente do tipo celular que o origina, já que diferentes células possuem constituições enzimáticas diferentes (SPINOSA et al, 2006). Os diversos mediadores químicos envolvidos no processo inflamatório estão listados na tabela 3.

Tabela 3. Mediadores químicos envolvidos no processo inflamatório

ORIGEM	MEDIADOR	AÇÃO
Tissular	Aminas Vasoativas	Como histamina e serotonina, atuam principalmente no início da inflamação, aumentando a permeabilidade vascular.
	Fator de Ativação de Plaquetária	Considerado o principal responsável pela anafilaxia sistêmica, promove a agregação plaquetária e neutrofílica, estimula liberação de aminas vasoativas.
	Eicosanóides	São os principais mediadores químicos alvos dos AINEs e corticoides: PGD ₂ (vasodilatação arteriolar), PGE ₂ (vasodilatação arteriolar, potencializa a dor e a permeabilidade vascular), PGI ₂ (inibe agregação plaquetária e causa vasodilatação arteriolar), TXA ₂ e TXB ₂ (agregação plaquetária, vasoconstritor e broncodilatador), LTA, LTB ₄ , LTC ₄ , LTD ₄ (estão presentes em todos processos inflamatórios).
	Citocinas	São as Interleucinas, Fator de Necrose Tumoral, Interferons e os Fatores Estimulantes de Colônias.
	Radicais Livres superóxidos	Causam aumento da permeabilidade e peroxidação lipídica por desestabilização das membranas.
	Óxido Nítrico	Relacionado com o edema induzido pela substância P e com o aumento da permeabilidade vascular, além de inibir a adesão de plaquetas e leucócitos.

ORIGEM	MEDIADOR	AÇÃO
	Neuropeptídeos	Liberados a partir da estimulação nervosa, o Y é relacionado com inflamações pulmonares, por atuar na musculatura lisa vascular bronquiolar e pulmonar, causando contração.
Plasmática	Sistema de Coagulação	Forma algumas cinincas como a bradicinina.
	Sistema Complemento	Estimula a fagocitose dos agentes exógenos, a quimiotaxia de linfócitos e o aumento da permeabilidade vascular.
	Sistema das Cininas	Favorecem a vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular e aumentam os estímulos dolorosos. A bradicinina é um exemplo.
	Enzimas Lisossomais	Atuam na inflamação aguda e crônica
	Metaloproteinases Neutras	Degradação da atriz cartilaginosa

(Adaptado de SPINOSA et al, 2006)

A vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular causados pela ação dos mediadores químicos acima citados é característica da fase vascular do processo inflamatório, e ambos facilitam a passagem de proteínas plasmáticas para o tecido. Devido às alterações no fluxo sanguíneo, a fase vascular ocorre simultaneamente com a fase celular da inflamação. Ocorre inicialmente a marginação dos leucócitos e a passagem destes do leito vascular para o tecido lesionado por diapedese, sendo esse processo facilitado pela expressão de moléculas de adesão específicas da parede endotelial, como moléculas de adesão intracelular, moléculas de adesão de células vasculares I, integrinas e selectinas. Nesta fase da inflamação, predominam leucócitos polimorfonucleares (fase aguda), em contraste com a predominância de mononucleares observada em inflamações crônicas. Além de leucócitos há a participação de macrófagos, células endoteliais, mastócitos e plaquetas.

Quando o processo inflamatório é muito intenso pode haver o comprometimento da função do tecido ou órgão lesionado. Nesses casos, faz-se imperativo o uso de fármacos para modular esse processo, como os AINEs. Essas drogas atuam impedindo a ação das enzimas de

degradação do ácido araquidônico, particularmente no grupo das COX, impedindo a liberação excessiva de eicosanoides, o que por si só já reduz a sensibilização dos nociceptores.

2.2.3 Classificação Química

Os AINEs são em sua maioria constituídos por ácidos orgânicos, porém na maioria das vezes sua estrutura química não é relacionada, e sim os mecanismos de ação. Alguns autores classificam esse grupo farmacológico conforme seu potencial relativo de inibição da COX-2 sobre a COX-1, porém quimicamente, eles podem ser divididos em dois grandes grupos: os derivados do ácido carboxílico ($R - COOH$) e os derivados do ácido enólico ($R - COH$).

2.2.3.1 Derivados do Ácido Carboxílico – Salicilatos

Fazem parte desse grupo o ácido salicílico, o ácido acetilsalicílico, o salicilato de sódio e o diflunisal. As estruturas químicas destes fármacos estão ilustradas na figura 1.

O ácido acetilsalicílico é considerado o AINE padrão, que serve de base para comparação (SPINOSA, et al, 2006). Ele é mais aceito do que o ácido salicílico por possuir maior potencial terapêutico e menor toxicidade, possui ação analgésica, antiinflamatória e antipirética, inibe a agregação plaquetária mas não atua sobre a produção de superóxidos, agindo somente sobre a dor induzida pela liberação de prostaglandinas. A ação do ácido acetilsalicílico dá-se pela acetilação irreversível da COX, impedindo a síntese de tromboxano, dentre outros efeitos.

O ácido acetilsalicílico é bem absorvido pelo trato gastrointestinal (TGI) estando na sua forma não ionizada no estômago. A taxa de ligação com proteínas plasmáticas varia de 50 a 70% e as características farmacocinéticas de uma forma geral são específicas a cada espécie animal, por exemplo a meia-vida de eliminação desse fármaco no cão é de 8 horas, no gato de 38 e no cavalo de 1 hora (SPINOSA et al, 2006).

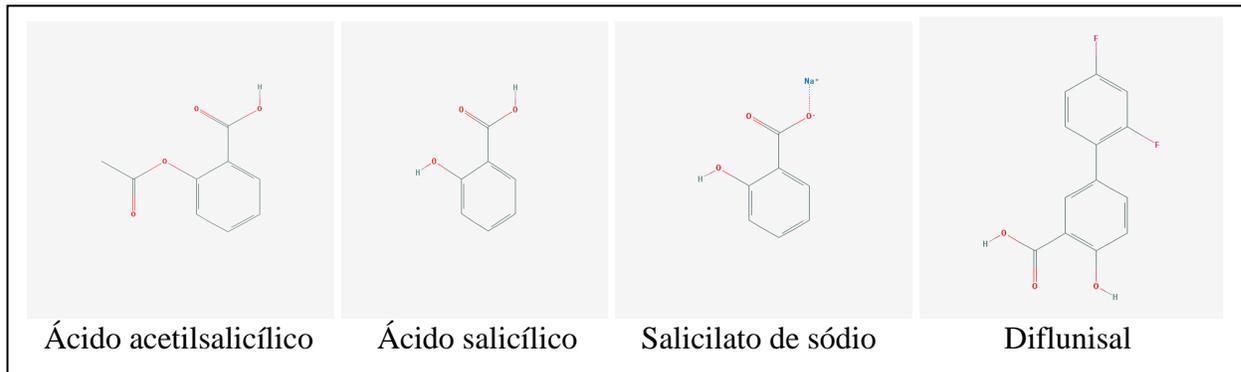
O alto tempo de meia vida referida na espécie felina, ocorre pelo fato dessa espécie ter baixa concentração de glicuroniltransferase, necessária para a conjugação do ácido

glicurônico, presente na metabolização do ácido acetilsalicílico. Nessa espécie, sintomas de intoxicação como hemorragia gástrica, vômitos, hepatite podem ocorrer.

O ácido salicílico é atualmente originado a partir da desacetilação do ácido acetilsalicílico e possui efeitos irritantes, sendo mais utilizado como substância queratolítica, não sendo utilizado por via oral.

O salicilato de sódio produz pouca irritação gástrica, possui maior potencial antipirético mas menor antiinflamatório do que o ácido acetilsalicílico. O diflunisal inibe a ciclooxigenase de forma competitiva e reversível, porém também está relacionado com distúrbios no TGI. Ele é rapidamente absorvido e possui ação prolongada.

Figura 1. Estrutura química dos salicilatos.



(Adaptado do site pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

2.2.3.2 Derivados do Ácido Carboxílico – Ácidos acéticos

O aceclofenaco, o ketorolaco, o diclofenaco, a indometacina e o sulindaco são os principais constituintes desse grupo. As estruturas químicas estão ilustradas na figura 2.

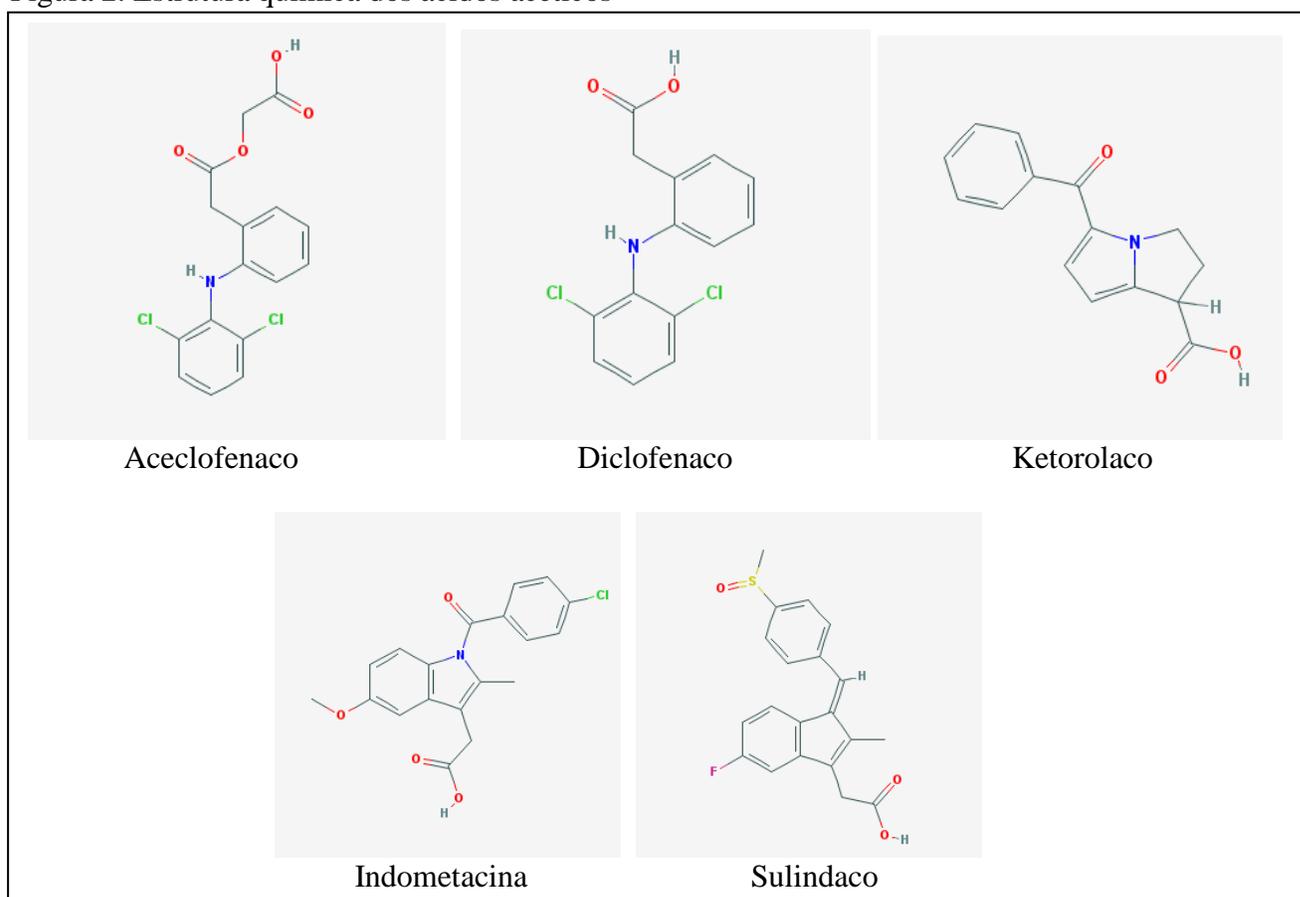
O aceclofenaco reduz os níveis de PGE₂ no líquido sinovial, mas não é utilizado em Medicina Veterinária. Ele é considerado uma pró-droga, pois sua biotransformação gera o diclofenaco que é quem realmente faz a ação antiinflamatória.

O diclofenaco possui alta potencia antiinflamatória e analgésica e também tem demonstrado ação condroprotetora (SPINOSA et al, 2006). Seu uso em cães entretanto leva a graves efeitos colaterais principalmente hemorragias gástricas.

O eltenaco é indicado para equinos se mostrando eficaz para analgesia em casos de claudicação, já a indometacina é um potente antiinflamatório, porém possui uma maior potencia nos efeitos colaterais também, particularmente demonstrado em cães, que possuem alta recirculação entero-hepática deste fármaco, ficando extremamente tendenciosos a úlceras e diarreias. A indometacina também aumenta a degradação articular e não é indicada para a espécie equina, que apresenta efeitos colaterais neurológicos como ataxia e paresia ao receber essa droga (SPINOSA et al, 2006). O ketorolaco é utilizado pela medicina humana para tratamento de dores agudas.

Devido a esses efeitos colaterais, derivados da indometacina tem sido pesquisados para que o alto potencial antiinflamatório seja utilizado. O sulindaco foi o primeiro desses derivados que teve sua eficácia avaliada clinicamente. É uma pró-droga, seu metabólito é um sulfóxido, mas não existem dados consistentes para uso na rotina da medicina veterinária.

Figura 2. Estrutura química dos ácidos acéticos



(Adaptado do site pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

2.2.3.3 Derivados do Ácido Carboxílico – Ácidos Propiônicos

Nesse grupo estão o ibuprofeno, o carprofeno, o flurbiprofeno, o ketoprofeno, o naproxeno e o vedaprofeno. As estruturas químicas correspondentes estão ilustradas na figura 3. De uma forma geral, essa classe de AINE possui propriedades farmacológicas melhores do que o grupo anterior.

O ibuprofeno foi a primeira substância desse grupo a ser desenvolvida e avaliada clinicamente. Inibe as duas formas da enzima COX, a ativação e agregação de neutrófilos, a geração de radicais livres e a liberação de enzimas lisossomais (SPINOSA et al, 2006). Não é indicado para pequenos animais, porém em bovinos é utilizado no tratamento de mastites e em analgesia antiinflamatória.

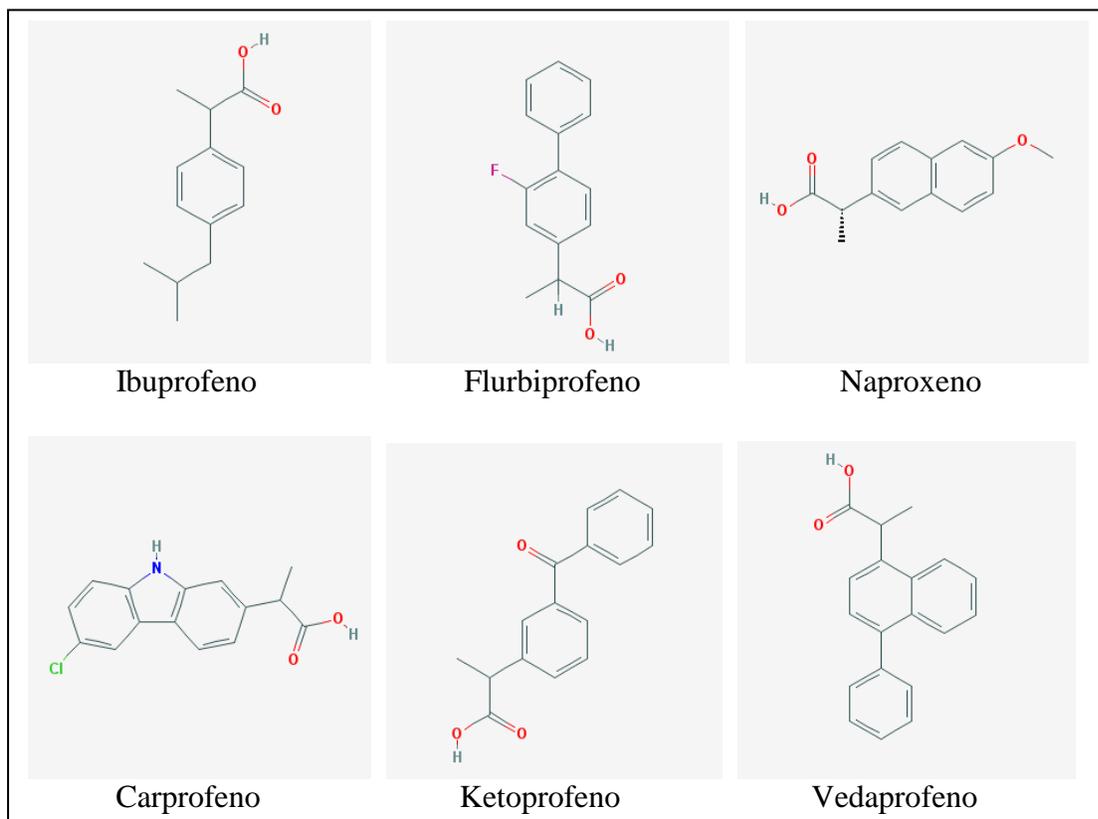
O Flubiprofeno é utilizado como antiinflamatório de processos oftálmicos, como cataratas e glaucomas, preferencialmente em formulações para uso tópico. O naproxeno é amplamente utilizado em equinos, tendo meia-vida de eliminação nessa espécie de 5 a 6 horas. É menos ulcerogênico que o ácido acetilsalicílico, mas as raças caninas Beagle e Mongrel são particularmente suscetíveis a efeitos colaterais. Em cães, sua meia-vida pode ser de 35 a 74 horas, recomendando-se que seu uso nessa espécie seja feito com cautela.

O carprofeno foi aprovado para uso em cães e equinos, podendo ser utilizado para analgesia pré-emptiva. Na Grã-Bretanha esse medicamento possui aprovação para uso em felinos também. A meia-vida de eliminação é de 8 a 12 horas em caninos e de 22 horas em equinos. Possui alta eficácia na redução do edema e na analgesia, contudo seus efeitos colaterais no TGI são baixos.

O ketoprofeno atua inibindo tanto a COX quanto a LOX, bloqueando as respostas inflamatórias celulares e vasculares. Antagoniza a ação da bradicinina e é um estabilizador de membranas. É o derivado mais potente desse grupo. É aprovado para uso em equinos (particularmente para tratamento de problemas musculoesquelético e cólica). Possui efeito colaterais consideráveis, sendo que seu uso não deve ultrapassar cinco dias consecutivos.

O vedaprofeno é utilizado nas espécies canina e equina principalmente em doenças musculoesqueléticas e lesões em tecidos moles. Os efeitos colaterais são úlceras no TGI, e deve evitar-se sua utilização em pacientes desidratados, hipovolêmicos ou hipotensos por predispor a injúria renal nessas condições.

Figura 3. Estrutura química dos ácidos propiônicos



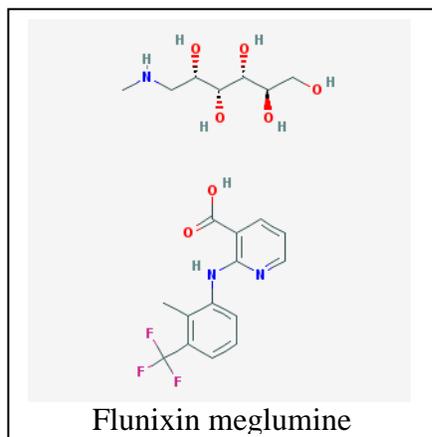
(Adaptado do site pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

2.2.3.4 Derivados do Ácido Carboxílico – Ácidos Aminonicotínicos

Representado pelo flunixin meglumine, possui grande ação analgésica e antiinflamatória. É amplamente utilizado em equinos com cólica ou distúrbios musculoesqueléticos. No caso de choque endotóxico, os AINEs devem ser usados para reduzir os níveis de eicosanoides, que são responsáveis por alterações cardiovasculares e metabólicas. No cão, a meia-vida de eliminação é de 4 horas, em gatos de 3 horas, em equinos de 2 em bovinos de 4 a 8 horas.

Casos de toxicidade renal aguda em caninos já foram relatadas segundo Spinosa et al (2006), demonstrando baixa margem de segurança do fármaco. A estrutura química deste fármaco está demonstrada na figura 4.

Figura 4. Estrutura química do
flunixin meglumine



(Adaptado do site pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

2.2.3.5 Derivados do Ácido Carboxílico – Fenamatos

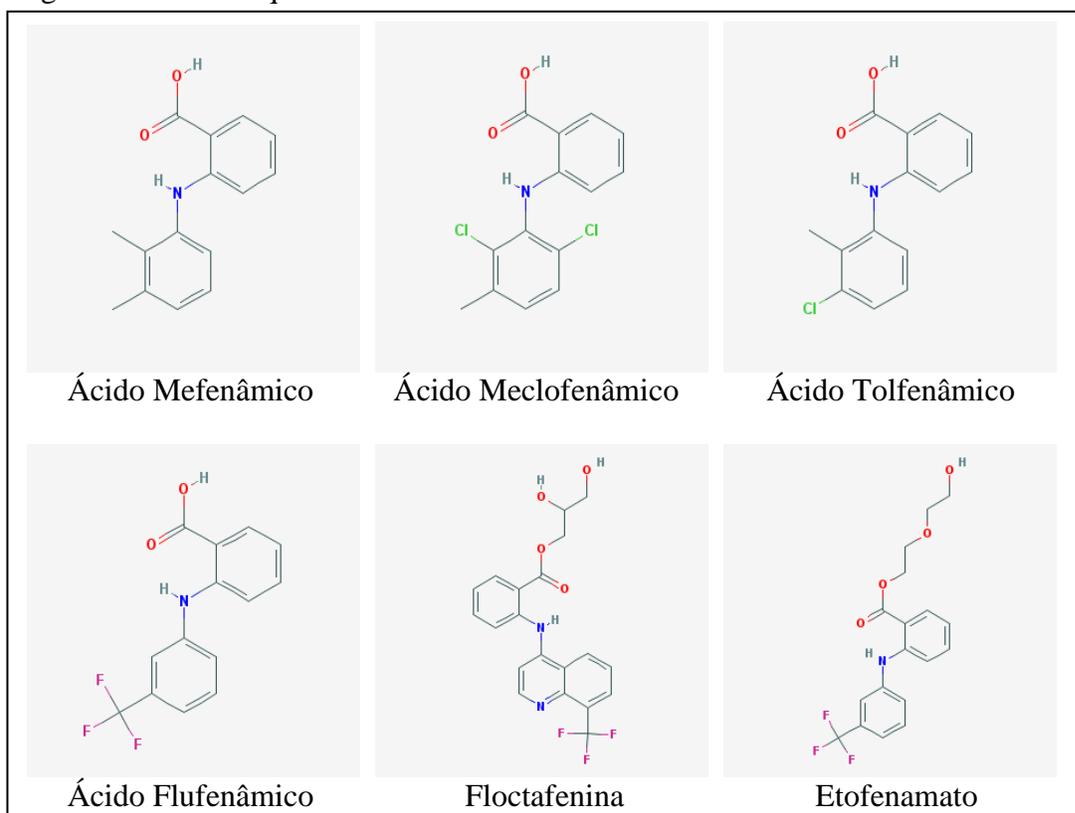
São os ácidos flufenâmico, meclofenâmico, mefenâmico, tolfenâmico, o etofenamato e a floctafenina. Na figura 5 encontra-se a representação da estrutura química dos fármacos citados. Esse grupo é um dos mais utilizados na terapia de bovinos.

O ácido mefenâmico possui ação analgésica e antipirética, mas é menos potente que a fenilbutazona. O ácido meclofenâmico é utilizado em equinos para claudicação e outros problemas musculoesqueléticos além de em doenças osteoartríticas. Curiosamente, os pôneis não absorvem bem este medicamento quando administrado por via oral. Esse ácido é um inibidor irreversível de ambas as COX, mas aumenta a geração de superóxidos.

O ácido flufenâmico é um antiinflamatório mais potente que o mefenâmico, porém induz a efeitos colaterais no TGI com mais frequência. O ácido tolfenâmico é estruturalmente relacionado com o mefenamico, mas seu potencial antiinflamatório é maior. É utilizado na terapêutica de equinos e de cães e gatos.

A floctafenina sofre metabolização hepática, dando origem ao ácido floctafênico que pode acarretar os mesmos efeitos colaterais do ácido mefenâmico. O etofenamato é utilizado por via tópica, tendo um alto poder de penetração na pele, sendo utilizado para tratamento de dores reumáticas e musculares.

Figura 5. Estrutura química dos fenamatos.

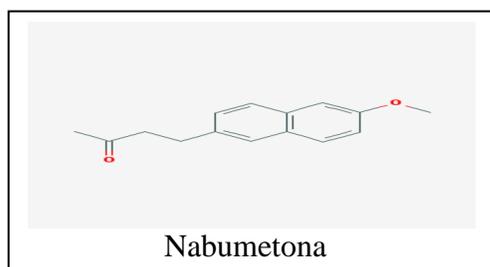


(Adaptado do site pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

2.2.3.6 Derivados do Ácido Carboxílico – Alcalonas

A nabumetona é o único composto desse grupo e sua estrutura química está representada na figura 6. É classificada como uma pró-droga, pois somente o composto gerado após a biotransformação hepática é capaz de inibir a COX-2.

Figura 6. Estrutura química da Nabumetona



(Adaptado do site pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

2.2.3.7 Derivados do Ácido Enólico – Pirazolonas

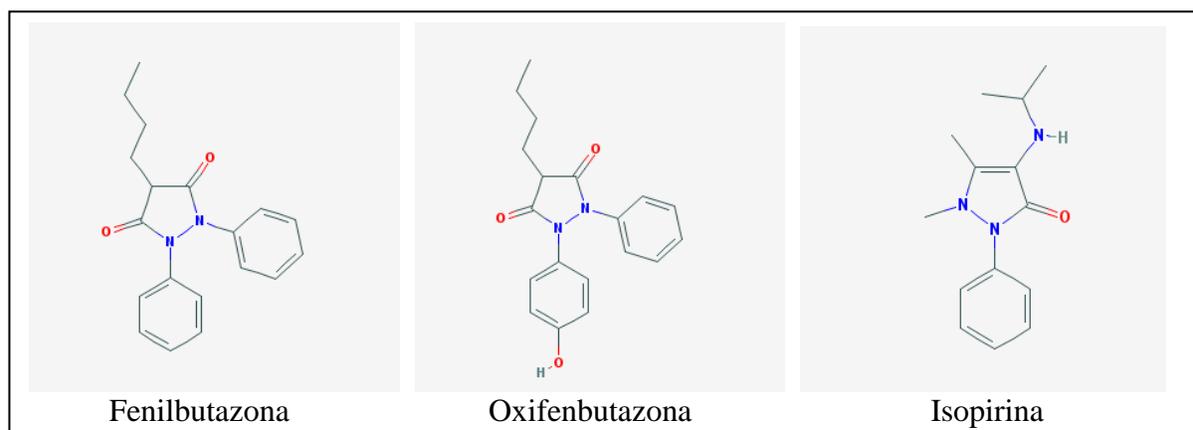
Fazem parte desse grupo a fenilbutazona, a oxifenbutazona e a isopirina ou ramifenazona. Suas estruturas químicas estão representadas na figura 7.

A fenilbutazona foi sintetizada em 1946 por Stenzl (SPINOSA et al, 2006), e na década seguinte seu uso em equinos disseminou-se devido a sua eficácia e baixo custo. Porém, é um fármaco que possui baixa margem de segurança. A fenilbutazona é biotransformada originando a oxifenbutazona e a hidroxifenilbutazona, sendo somente a primeira ativa farmacologicamente. Esse produto também é capaz de inibir a taxa de metabolização da droga mãe, levando a um aumento da meia-vida de eliminação dessa droga no plasma.

A fenilbutazona reduz a produção de superóxidos além de inibir de forma irreversível a enzima COX. Quando administrada por via oral, tem sua absorção predominantemente no intestino delgado e grosso. Está associada com distúrbios no TGI, lesão hepática e renal em cães. Ela também tem a capacidade de aumentar a reabsorção de íons sódio e cloretos, sendo portanto contra-indicada para pacientes nefro, hepato ou cardiopatas.

A oxifenbutazona é obtida a partir da fenilbutazona mas produz menor irritação gástrica. É um inibidor reversível da COX. A isopirina possui toxicidade menor que as outras duas substâncias e se administrada concomitantemente com fenilbutazona, prolonga a meia vida da última.

Figura 7. Estrutura química das pirazolonas



(Adaptado do site pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

2.2.3.8 Derivados do Ácido Enólico – Oxicans

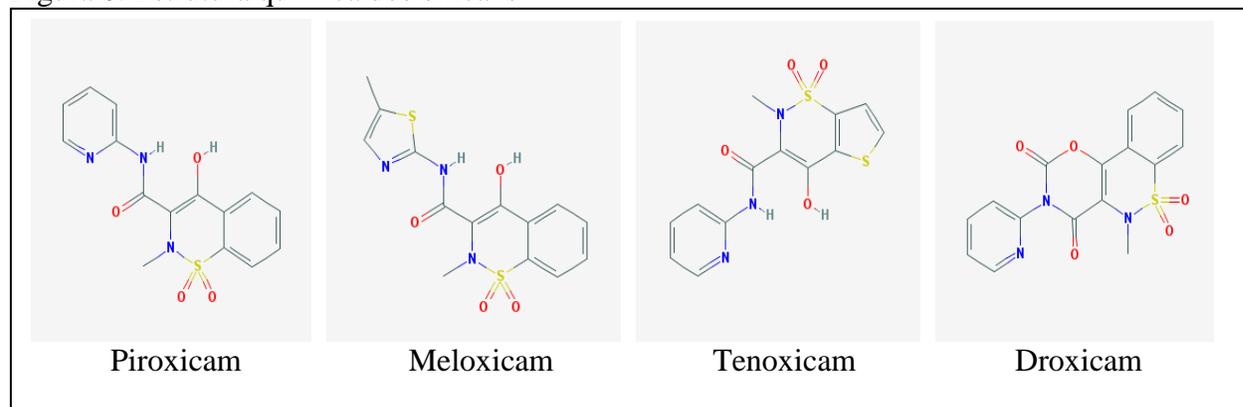
Esse grupo é constituído pelo piroxicam, tenoxicam, droxicam e meloxicam e na figura oito encontram-se as ilustrações da estrutura química dos fármacos citados. Uma característica desse grupo é o longo período de ação, podendo ser administrados somente uma vez ao dia.

O piroxicam inibe a formação de superóxidos, a agregação de neutrófilos e a liberação de enzimas lisossomais. Não se recomenda seu uso em felinos.

O meloxicam é um potente inibidor preferencial da COX-2. Sua meia vida em caninos é de 12 a 36 horas, em equinos de 3 horas, em suínos 4 horas e em bovinos 13 horas. Ele é rotineiramente utilizado na medicina veterinária, para as mais diversas causas de inflamação por causa de sua alta biodisponibilidade quando administrado por via oral e também pela meia-vida de eliminação longa. A duração da ação do meloxicam é maior que a do piroxicam, diclofenaco e indometacina (ENGELHARDT, 1996). Esse fármaco também possui uma menor tendência à formação de úlceras gástricas do que os outros AINEs citados, porém não está isento de efeitos colaterais.

O tenoxicam é utilizado na medicina humana proporcionando uma rápida analgesia, porém não há estudos de seu uso em animais. O droxicam é uma pró-droga, mas também ainda não foi estudado seu uso em medicina veterinária.

Figura 8. Estrutura química dos oxicans



(Adaptado do site pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

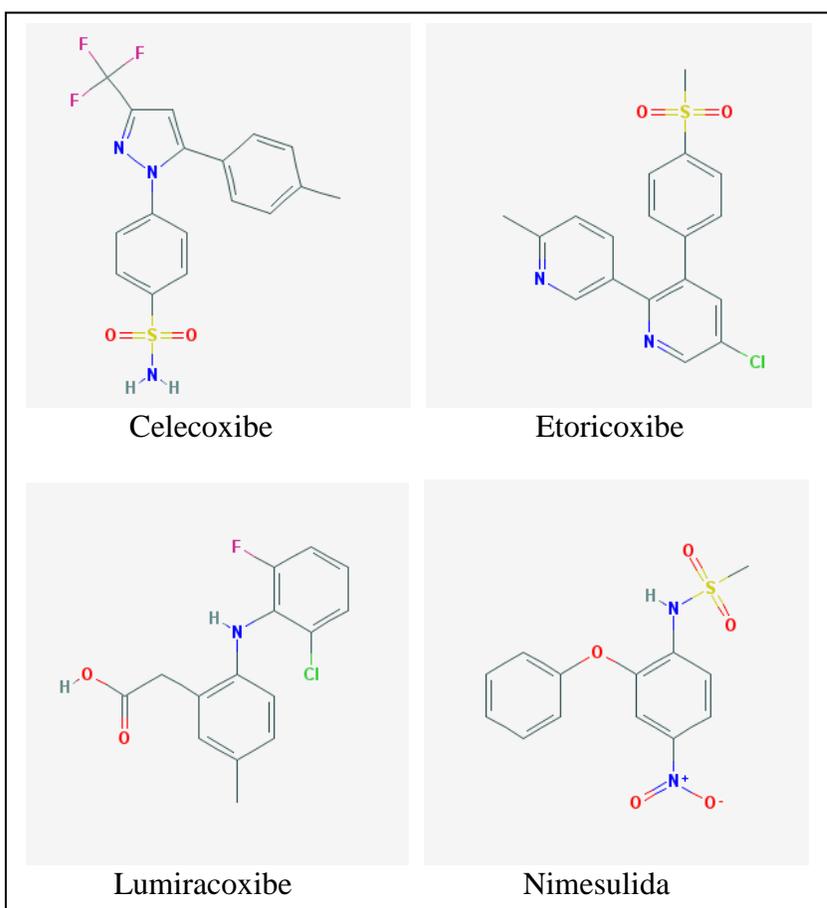
2.2.3.9 Inibidores Seletivos da COX-2

Fazem parte desse grupo o celecoxibe, o etoricoxibe, o lumiracoxibe e a nimesulida, sendo esse grupo também conhecido como Coxibes. As particularidades dos coxibes serão apresentadas em seção posterior.

O celecoxibe é 375 vezes mais seletivo para a COX-2 do que para a COX-1. O Etoricoxibe tem efeitos comparados iguais ao diclofenaco em humanos.

A Nimesulida não é um coxibe, porém ela inibe seletivamente a COX-2 (SPINOSA et al, 2006). Ela pertence a classe dos sulfonamídeos e é indicada para uso em caninos e felinos, porém é mais relacionada com distúrbios hepáticos do que outros AINEs.

Figura 9. Estrutura química dos inibidores seletivos de COX-2



(Adaptado do site pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

2.2.3.10 Inibidores da Cicloxigenase com Fraca Ação Antiinflamatória

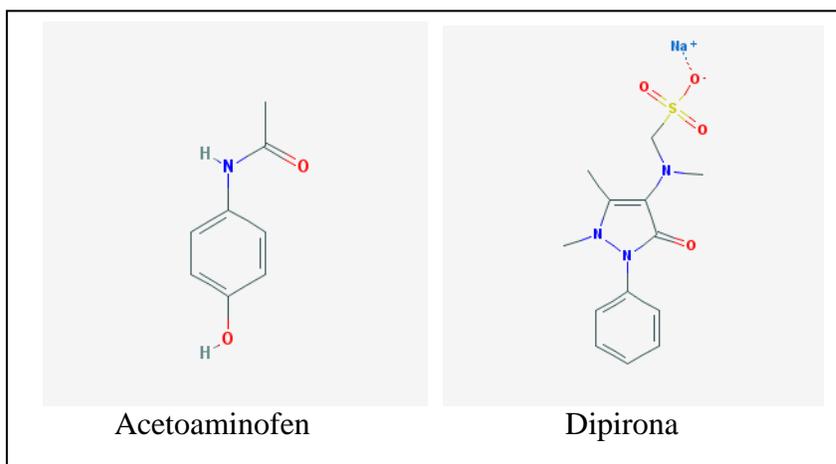
Nesse grupo incluem-se o acetoaminofen ou paracetamol, e a dipirona ou metamizol ou metilmelubrina. A figura 10 traz a representação das estruturas químicas de ambos. O acetoaminofen foi amplamente utilizado na medicina veterinária nas décadas de 60 a 70, porém as doses recomendadas para cães e gatos foram baseadas nas dosagens humanas, o que levou a diversos casos de intoxicação. O acetoaminofen faz parte dos paraminofenóis, que se caracterizam, em oposição a maioria dos AINEs, por terem um alto pKa e baixa ligação com proteínas plasmáticas.

O acetoaminofen é metabolizado através da enzima glicuronil transferase, logo, como os felinos não possuem a capacidade de realizarem essa forma de conjugação de modo satisfatório, o uso desse fármaco não é recomendado nessa espécie. Em cães entretanto, o uso desse AINE é aprovado, conquanto que feito no intervalo de dose recomendado para a espécie.

A dipirona é um ácido enólico, porém possui fraca ação antiinflamatória. Seu uso é predominantemente recomendado como antipirético e analgésico, sendo na maioria das vezes suplementar a terapia com um opióide ou outro AINE. Não há evidências científicas de que a dipirona induza a hipotermia, seu mecanismo de ação como antipirético se dá através da inibição da formação da prostaglandina PGE₂, essa última atua no hipotálamo desregulando o centro de controle da temperatura corporal. Portanto a dipirona não tem ação direta no centro termorregulatório, ela apenas impede que a substância que eleva o ponto fixo da temperatura levando a febre, no caso a PGE₂, seja formada. Seu mecanismo de ação ainda permanece incerto, mas segundo Shimada et al (1994), a dipirona e seus metabólitos (4-metilaminofenazona e 4-aminofenazona) inibiriam a síntese de prostaglandinas tanto na periferia como no sistema nervoso central.

A hipótese de que a dipirona e o paracetamol tem ações farmacológicas que se diferem dos demais AINEs devido ao fato de agirem na isoforma 3 da enzima COX é defendida por muitos autores. Entretanto, apesar dos efeitos farmacodinâmicos serem relativamente diferentes dos demais antiinflamatórios não esteroidais, o mecanismo de ação básico pelo qual essas drogas agem é o mesmo: inibição das enzimas COX.

Figura 10. Estrutura química do acetoaminofen e da dipirona.



(Adaptado do site pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

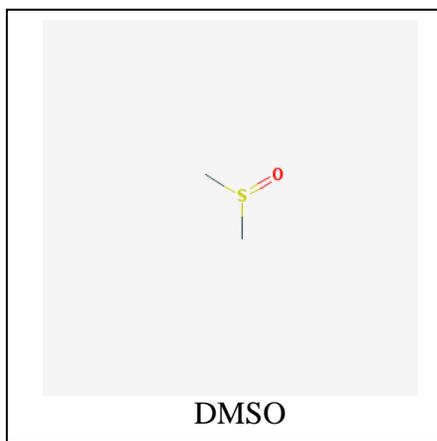
2.2.3.11 Outros

Incluem-se aqui os glicosaminoglicanos e o DMSO, que está representado na figura 11. Os glicosaminoglicanos na sua maioria são substâncias naturalmente endógenas, mas que vem sendo utilizadas como terapia em animais com doenças articulares. Agem inibindo a formação de radicais livres e de componentes do sistema complemento.

O Dimetil Sulfóxido (DMSO) é um subproduto do processamento da adeira e da destilação do petróleo (SPINOSA, 2006). É utilizado como solvente industrial, como veículo para diversos medicamentos e em diversas reações para análises laboratoriais. Ele possui boa absorção quando aplicado topicamente, e possui a capacidade de carrear consigo substâncias de baixo peso molecular. É capaz de atravessar a barreira hematoencefálica.

O DMSO é metabolizado em dimetil sulfeto e ambos possuem efeito antiinflamatório através da remoção de radicais livres, principalmente hidroxilas. O DMSO também reduz a condução dos estímulos aferentes nervosos, tendo ação analgésica.

Figura 11. Estrutura química
do DMSO.



(Adaptado do site pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

2.3 AINES E ANALGESIA

Os AINEs podem ser usados isoladamente, em analgesia pré-emptiva ou multimodal para obtenção da inibição do estímulo nociceptivo. A analgesia pré-emptiva consiste em administrar o fármaco que irá inibir a dor antes do estímulo ser gerado, e ela deve ser utilizada sempre que possível na medicina veterinária, visto que após a ativação e sensibilização das vias nervosas da dor, o controle e/ou modulação dessa transmissão torna-se mais difícil. A analgesia multimodal assim como a anestesia multimodal tem como base a utilização de várias drogas distintas, que tenham mecanismos de ação diferentes, mas que no fim produzam ou o mesmo efeito (por exemplo, a analgesia) ou efeitos complementares (relaxamento muscular e hipnose, por exemplo), de forma que doses reduzidas de cada fármaco possam ser usadas a fim de evitar o aparecimento dos efeitos colaterais inerentes ao medicamento.

Para o uso pré-emptivo, o efeito antiinflamatório dos AINEs constitui uma escolha lógica de seu uso antes de procedimentos cirúrgicos. Pequenas doses de AINEs administrados antes das cirurgias tem geralmente reduzido a dor pós-operatória. (GOODWIN, 1998).

Budsberg et al (2002) obtiveram resultados positivos na administração pré-emptiva de meloxicam conjuntamente com butorfanol em cães comparativamente com a administração única de butorfanol. Porém Alves et al (2001) não obtiveram diferenças consideráveis no uso

pré-emptivo, todavia os cães submetidos a toracotomia deste estudo receberam apenas ketoprofeno para analgesia, ou antes do procedimento ou após. A toracotomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais dolorosos, e o uso de ketoprofeno como único analgésico dificilmente apresentaria resultados analgésicos satisfatórios.

Em outro trabalho com cães, submetidos a ovariohisterectomia, Slingsby et al (2006) comparou a ação de carprofeno administrado pré-emptivamente com uma formulação de longa duração de sufentanil. Novamente, os resultados com o AINE não foram satisfatórios, porém novamente a dor do procedimento cirúrgico foi subestimada, visto que a retirada de um órgão repercute em um intenso processo algico, cujo um AINE administrado isoladamente raramente irá suprimir.

Em relação a analgesia multimodal, um dos principais objetivos é reduzir os efeitos colaterais dos opióides, como náusea, sedação e depressão respiratória. A administração de AINEs como paracetamol concomitantemente com morfina para reduzir seus efeitos colaterais é alvo de vários estudos (KEHLET et al, 1993; TAN, SCHUG, 2006; BEAULIEU, 2007). Uma comparação entre a administração conjunta de morfina e paracetamol, ou outros 3 AINEs não seletivos, ou um antiinflamatório seletivo para COX-2 demonstrou que o uso dessas drogas reduz o requerimento de morfina para controle da dor em pacientes humanos submetidos a diferentes tipos de cirurgias (MAUND et al, 2011).

Há portanto evidências de que o uso de AINEs auxilia no controle da dor pós-operatória, reduzindo o requerimento de opióides para tais pacientes. O uso pré-emptivo deve ser empregado antes de cirurgias, porém o antiinflamatório não deve ser utilizado como única droga analgésica, visto que o estímulo doloroso inferido necessita da ação de analgésicos mais potentes como opióides para ser suprimido.

2.3.1 Enzimas Cicloxigenases

As cicloxigenases são enzimas responsáveis pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas. As prostaglandinas por sua vez podem ser constitutivas ou indutivas (LAMANO-CARVALHO, 2007). As constitutivas se expressam normalmente em vários

órgãos e possuem atividades fisiológicas como proteção da mucosa digestiva, controle do fluxo sanguíneo renal e hemostasia. As indutivas se expressam mediante o estímulo inflamatório, contribuindo para a formação de edema, hiperalgesia e febre.

Vane demonstrou que a inibição da síntese de prostaglandinas causada pela administração de aspirina se dava devido a inibição da cicloxigenase em 1971, publicando um trabalho sobre e ganhando o prêmio Nobel. A enzima COX também pode ser chamada de Prostaglandina Sintetase ou Prostaglandina Endoperóxido Sintetase e foi isolada em 1976 e clonada em 1988. No início da década de 90, Vane e Botting demonstraram a existência de duas isoformas da cicloxigenase, ambas com estruturas similares (estrutura proteica primária similar) e catalisando essencialmente a mesma reação, mas que foram denominadas COX-1 e COX-2. Foi suposto então que a COX-1 participasse da formação das prostaglandinas constitutivas e a COX-2 das indutivas. Em 1991 dois laboratórios independentes divulgaram a sequencia genética que codificaria a enzima COX induzida (SIMMONS et al, 1991; KUJUBU et al, 1991).

Apesar da semelhança estrutural e funcional, a COX-1 e COX-2 são enzimas distintas pois são expressas por dois genes diferentes. Ambas estão localizadas dentro do folheto interno da camada fosfolipídica da membrana celular, e possuem um numero de aminoácidos semelhante (aproximadamente 599 aa para a COX-1 e 604 aa para COX-2) (JOUZEAU, 1997). A estrutura dessas enzimas consiste em três grupos distintos. Um grupo amino terminal seguido por um grupo de ligação da membrana e do grupo catalítico carboxílico terminal, que contém os locais ativos das cicloxigenase e peroxidase. As COX possuem diferenças estruturais na região peptídica sinalizante amino terminal e na cadeia peptídica carboxílica terminal, porém tais modificações ainda não tiveram relevância elucidada (CARVALHO et al, 2004).

A COX-1 contém uma sequencia de 17 aminoácidos em sua cadeia peptídica amino terminal que não existe na COX-2. Por sua vez, a COX-2 possui uma inserção adicional de 18 aminoácidos no grupo carboxílico terminal. As duas isoformas apresentam homologia genética de aproximadamente 60% em suas regiões codificantes, e seus genes estão localizados nos cromossomos 9 (COX-1) e 1 (COX-2) em humanos. (VANE et al, 1998). O gene da COX-1 possui 22 kb e o da COX-2 8 kb (ROBINSON *apud* OSIRI, MORELAND, 1999).

As COX para realizarem a formação de prostaglandinas catalisam a adição do oxigênio molecular ao ácido araquidônico, formando o endoperóxido intermediário prostaglandina G₂ (PGG). A mesma enzima, agora atuando com a atividade peroxidase, catalisa a redução desta prostaglandina para formar prostaglandina H (PGH₂). A PGG e a PGH servem de substrato para a formação de diferentes prostaglandinas e tromboxanos ativos. (DEWITT, SMITH, 1988; CROFFORD, 1997; JOUZEAU et al, 1997). As PGs se ligam a receptores de membrana ativando a proteína G, que estimula a liberação de segundos mensageiros em diversos tecidos. Esses receptores podem ser divididos em cinco grupos conforme a maior afinidade pelo tipo de prostaglandina: DP (PGD₂), FP (PGF₂), IP (PGI₂), TP (PXA₂) e EP (PGE₂). (CARVALHO et al, 2004).

A maioria dos receptores está localizada na membrana celular, porém existem alguns acoplados a membrana nuclear da célula, e seus ligantes atuam como fatores de transcrição. A PGI₂, LTB₄ e prostaglandinas da série J entre outros são ligantes de receptores nucleares denominados receptores ativadores de proliferação do peroxissomo (PPAR – *peroxisome proliferator-activated receptors*), que regulam o metabolismo lipídico, a diferenciação e a proliferação celular (HARDMAN et al, 2001).

Dentre as várias funções das prostaglandinas pode-se citar vasodilatação ou vasoconstrição, hipotensão, ovulação, contração ou relaxamento da musculatura brônquica e uterina, metabolismo ósseo, aumento do fluxo sanguíneo renal, proteção da mucosa gástrica, hiperalgesia, regulação da quimiotaxia celular, angiogênese entre outros. Com isso a utilização de inibidores das COX leva a várias alterações no metabolismo homeostático, podendo desencadear efeitos colaterais severos que serão discutidos posteriormente.

2.3.1.1 COX – 3

Recentemente, demonstrou-se *in vitro* que uma terceira forma da COX era expressa por macrófagos, e essa foi denominada COX-3 (CHANDRASEKHARAN et al, 2002). Atribuiu-se então que os efeitos diferenciados especialmente da dipirona e do acetoaminofen ocorriam devido a ação desses fármacos nessa isoforma. Chandrasekharan et al (2002) demonstrou que a COX-3 era realmente mais sensível ao acetoaminofen do que as outras duas isoformas de COX.

Botting e Ayoub (2005) estudaram o efeito do acetoaminofen sobre a COX-3 em camundongos, comparando diferentes modelos de dor e a ação do paracetamol comparada com a do diclofenaco. A concentração cerebral de PGE₂ foi reduzida de forma dose-dependente com o tratamento de paracetamol, levando a conclusão de que essa redução se daria pela ação da droga na COX-3 (expressa exclusivamente no SNC).

Entretanto, comprovou-se no mesmo trabalho de Chandrasekharan et al (2002) que a COX-3 não é uma terceira isoforma da COX em termos de codificação genética, e sim uma variação da COX-1, porém denominou-se COX-3 pois os autores acreditam que as diferenças relevantes entre COX-1 e COX-2 (para designar nomes diferentes) sejam pela ação farmacológica e não pela genética. Basicamente, a diferença da COX-3 é que ela possui uma sequencia de 90 pares de base no íntron 1 e mais um peptídeo sinalizador seguido pela mesma sequencia da COX-1. O RNA correspondente a COX-1 possui aproximadamente 1.9 kb, enquanto o da COX-3 2.6 kb.

2.3.1.2 Expressão das COX no SNC

A COX-1 e a COX-2 estão presentes no cérebro e na medula espinal, sendo que na última os produtos da ação dessas enzimas agem diretamente facilitando a transmissão da resposta dolorosa (YAMAMOTO, NOZAKI-TAGUCHI, 1996). A expressão das isoformas é diferenciada conforme a região do SNC, sendo a COX-1 encontrada em quase todas as estruturas, tendo grande expressão no telencéfalo (MITCHELL, WARNER, 1999). A COX-2 é principalmente expressa no córtex, hipotálamo e hipocampo (BREDER et al, 1995).

Entretanto, Samad et al demonstraram em 2001 que após uma lesão periférica localizada, ocorre um aumento na expressão de COX-2 em neurônios de várias áreas do SNC. Esse achado corrobora com a teoria de que os AINEs possuem um efeito no estado de dor que é independente de sua ação antiinflamatória periférica. Malmberg e Yaksh (1992) demonstraram uma maior potência de AINEs administrados pela via subaracnoidea do que quando administrados por via sistêmica. Entretanto, não há uma conclusão definida se este efeito foi exclusivamente pela ação no SNC ou se deve-se a absorção sistêmica do fármaco.

Além disso, Burian e Geisslinger (2005) demonstraram que a COX-2 é expressa na medula espinal não só na dor inflamatória, e Martin et al (2007) relatam evidências de que a

COX-2 constitutiva pode modular os processos centrais nociceptivos em humanos, independente de inflamação periférica. Essas descobertas deram incentivo às pesquisas com administração de AINEs por via epidural ou subaracnoidea conjuntamente ou isoladamente de opióides. Doses semelhantes de ibuprofeno foram capazes de produzir analgesia satisfatória quando aplicados pela via epidural, mas não após a aplicação intravenosa em coelhos (WANG et al, 1995). Antes disso, Wang et al (1992) já haviam demonstrado que a administração subaracnoidea de ibuprofeno em ratos resultava em analgesia. Massue et al (1999) utilizou indometacina, diclofenaco e S-ibuprofeno pela via epidural para suprimir a hiperalgisia térmica em ratos.

O uso de meloxicam por via subaracnoidea foi estudado por Pinardi et al (2003) em camundongos submetidos a dor térmica e aguda não associada a inflamação. Afirma-se nesse estudo que os efeitos antinociceptivos do fármaco foram revertidos após administração sistêmica de atropina, sugerindo que vias colinérgicas muscarínicas possam ter importante papel na modulação da percepção dolorosa. Entretanto não há literatura conhecida que corrobore ou justifique o uso de atropina como reversor dos efeitos antinociceptivos de AINEs. Em 2005 os mesmos autores utilizaram meloxicam concomitantemente com morfina pela mesma via do experimento anterior e constataram que o requerimento do opióide foi menor. Kimura e Kontani (2009) utilizaram meloxicam por via SA em ratos submetidos a ligação do nervo ciático, e obtiveram efeitos positivos sob a supressão da alodinia causada. Entretanto Moura (2011) utilizou meloxicam pela via SA em ratos submetidos a dor induzida pela carragenina, não obtendo supressão da nocicepção na dose utilizada.

Um estudo da localização das COX-1 e 2 na dura-máter de ratos foi realizado para sugerir uma explicação do uso normalmente eficaz de antiinflamatórios no tratamento de dores de cabeça primárias, como a enxaqueca (ZHANG et al, 2009). Os achados desse trabalho sugerem que a COX-1 é predominantemente expressa no endotélio vascular e em mastócitos, enquanto a COX-2 está mais localizada em macrófagos e em fibras aferentes da dura-máter. A presença da COX-2 em fibras nervosas da dura-máter sugere que ela seja também expressa em demais fibras nervosas mielinizadas e não-mielinizadas, assim como os nociceptores, podendo ser esta uma explicação para a analgesia promovida pelos AINEs também.

2.3.2 Efeitos colaterais dos AINEs

Os eicosanoides não são produzidos apenas mediante lesão tecidual, sua síntese pode ser desencadeada por diversos estímulos. Esses estímulos ativam receptores de membrana acoplados a uma proteína regulatória ligada a um nucleotídeo guanínico (proteína G). Como resultado ocorre a ativação da fosfolipase A₂ ou a elevação da concentração intracelular de íons cálcio (CARVALHO et al, 2004). A fosfolipase A₂ realiza a hidrólise de fosfolípídeos de membrana, particularmente fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, produzindo o ácido araquidônico. Esse último servirá de substrato para as enzimas COX e LOX.

As prostaglandinas resultantes da ação da COX-1 tem importante função na manutenção da integridade da mucosa gástrica. As PGEs e PGI₂ inibem a secreção ácida gástrica e reduzem o volume e a acidez da pepsina (GERKENS et al, 1978). As PGEs tb aumentam a secreção de muco (ALLEN, GARNER, 1980) e controlam o fluxo sanguíneo local. (WHITTLE et al, 1978). Segundo Whittle e Salmon *apud* Clark (2006) a síntese de prostaglandinas a partir da COX-1 foi demonstrada em todas partes do TGI, sendo que a ordem decrescente é músculo gástrico, mucosa gástrica, cólon, reto, íleo, ceco, duodeno, jejuno e esôfago. Portanto a inibição dessas PG leva a lesão gástrica, podendo resultar em hemorragias no TGI e ulceração.

Em relação a função óssea, as prostaglandinas, particularmente a PGE₂, são produzidas pelos osteoblastos, mediando a aumento da formação óssea em resposta ao estímulo mecânico, com isso surgiu a teoria de que a inibição da formação das PGs com o uso de AINEs poderia ser prejudicial a neoformação óssea necessária para o reparo de injúrias em tal sistema. Alguns trabalhos demonstraram que AINEs como diclofenaco, ibuprofeno, narproxeno e cetorolaco são capazes de inibir a neoformação óssea na reparação de fraturas em experimentos (ALTMAN et al, 1995; HO et al, 1995; GOODMAN et al, 2002). Entretanto o uso de AINEs não está associado com efeitos adversos sobre o metabolismo ósseo normal, e seu uso no pós-operatório é imperativo para o controle da dor.

A função renal também pode sofrer ações deletérias com o uso de AINEs. A PGI₂, PGE₂ e PGD₂ induzem a secreção da renina no córtex renal, e a COX-2 já foi localizada na vasculatura renal, na mácula densa, nas células intersticiais, no ducto coletor e na porção delgada da alça de Henle (PIPER, VANE, 1971; VANE et al, 1998; HARDMAN et al, 2001).

Elas regulam o fluxo sanguíneo renal, diminuem a resistência vascular, provocam dilatação no leito vascular e aumentam a perfusão tecidual do órgão (WHELTON, 1999). Com isso, efeitos adversos como a inibição da função renal podem ocorrer, levando a um quadro de insuficiência renal aguda. Entretanto, um estudo avaliando a função renal após administração de meloxicam em cães induzidos a hipotensão trans-operatória, não demonstrou efeitos deletérios (BOSTRÖM et al, 2006). Contudo, animais que já sejam portadores de insuficiência renal, ou que tenha tendência a (como felinos portadores de rins policísticos), devem ter acompanhamento constante da função renal durante tratamentos com AINEs.

A COX-1 também está presente nas plaquetas, onde converte o ácido araquidônico em tromboxano A₂, que tem uma potente ação pró-agregatória e de vasoconstrição, tendo papel fundamental para a hemostasia. Dessa forma, a inibição da COX poderia acarretar a inibição da agregação plaquetária e causar no paciente uma ore-disposição a hemorragias.

Existe ainda a teoria de que o uso de certos AINEs induziria a hipotermia. Talvez a origem desta teoria seja trabalhos realizados em camundongos, como o de Ayoub et al (2004), em que o uso de camundongos de linhagens *know out* para o gene da COX-1 ou da COX-2 submetidos a tratamentos com paracetamol demonstrou hipotermia relacionada com a redução da concentração de PGE₂. Entretanto e humanos, gatos, coelhos e outros mamíferos (provavelmente cães), a PGE₂ não está envolvida na manutenção da temperatura corpórea normal. (BOTTING, AYOUB, 2005).

Os AINES também provocam insuficiência hepática, principalmente quando usados por longos períodos de tempo. Uma das hipóteses para explicar tal efeito é a ocorrência de disfunção mitocondrial (BOELSTERLI, 2002). Monteiro et al (2011) estudaram a interação da nimesulida com a membrana mitocondrial, obtendo resultados que sugerem que este fármaco provoca uma interferência nas propriedades biofísicas da membrana mitocondrial.

2.3.2.1 Coxibes

Com a descoberta da COX-2 e a hipótese de que ela era a responsável pela continuidade da cascata inflamatória, a indústria farmacêutica passou a investir os esforços no desenvolvimento de fármacos seletivos para essa isoforma, de forma que as drogas tivessem

um efeito terapêutico mais potente e menores efeitos colaterais. A partir de 1999, esses medicamentos denominados coxibes tornaram-se disponíveis no mercado.

A avaliação da seletividade dos fármacos para a COX-2 é realizada principalmente com ensaios *in vitro*, pela simplicidade e rapidez destes testes (CARVALHO et al, 2004). Ensaios com sangue total utilizam como indicador da atividade COX-1 a síntese de tromboxano de plaquetas durante a formação do coágulo, e para indicar a atividade de COX-2, a síntese de PGE₂ ao expor esse sangue a um lipopolissacarídeo. Os resultados normalmente determinam a concentração inibitória 50% (IC₅₀) na relação COX-2/COX-1. Entretanto, estes são resultados *in vitro* que não devem ser extrapolados diretamente para a terapêutica clínica, visto que *in vivo* a complexidade da interação droga-enzima e a quantidade real de inibição pode, e na maioria das vezes é, diferente.

Prova de que o comportamento de uma droga pode divergir no animal do que em testes *in vitro* é a inversão unidirecional dos enantiômeros de ketoprofeno que ocorre *in vivo* (HUTT, CALDWELL, 1983). É consenso de que há um metabolismo diferenciado inerente a cada enantiômero para a maioria dos fármacos, sendo que a forma levógera é a normalmente ativa ou mais potente. Tratando-se de antiinflamatórios não esteroidais, sabe-se que há uma considerável diferença na potência de inibição para as isoformas da COX entre cada enantiômero (EVANS, 1992). O percentual de inversão dos enantiômeros de ketoprofeno para algumas espécies encontra-se na tabela 4. No caso do ketoprofeno, a forma levógera é a mais potente, sendo chamada de eutômero, enquanto a dextrógera é o disômero.

Tabela 4. Porcentagem de inversão unidirecional do enantiômero dextrógero para o levógero de ketoprofeno em diferentes espécies.

Espécie	Percentual de inversão (%)
Ovinos (machos, Corriedale)	5.9
Homem	8.9
Caprinos	15.0
Felinos	22.4
Bezerros	31.7
Cavalos	48.8

FONTE: LEES et al, 2004.

A primeira geração propriamente dita dos inibidores específicos da COX-2 é composta por nimesulida, etodalaco e meloxicam, sendo primeiramente observado uma menor incidência clínica de efeitos colaterais no TGI e apenas após estudos *in vitro* evidenciando essa especificidade (CARVALHO, 2004). Os inibidores específicos de segunda geração foram desenvolvidos a partir de modificações moleculares dos primeiros, retirando um grupamento carboxílico e adicionando grupos sulfonamidas. Nessa geração inclui-se o celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe, parecoxibe, APHS e etoricoxibe (KULKARNI, JAIN, SINGH, 2000). Porém o uso crônico de alguns AINEs seletivos originou decréscimo na função renal e na hemostasia, devido a isso o rofecoxibe foi retirado do mercado em setembro de 2004, o valdecoxibe em abril de 2005 (LAMANO-CARVALHO, 2007).

As estruturas químicas e moleculares das COX exercem importante papel para a seletividade dos AINEs. O fato de que há uma diferença na composição de aminoácidos do canal hidrofóbico na posição 523: a COX-1 possui uma isoleucina, e a COX-2 uma valina, é uma informação de grande valia no desenvolvimento de drogas seletivas (CARVALHO et al, 2004).

Atualmente os coxibes também são usados como possibilidade preventiva e terapêutica para algumas doenças não inflamatórias mas que também cursam com o aumento da expressão da COX-2, como alguns tipos de cânceres e do mal de Alzheimer. (LAMANO-CARVALHO, 2007). Nessa última, nota-se um aumento da expressão neuronal da COX-2, aumentando o processo inflamatório neurodegenerativo (HULL, LIEB, FIEBICH, 2000). Alguns tipos tumorais apresentam elevada expressão de COX-2, portanto a inibição desta reduziria a produção de PGE₂, reduzindo o estímulo do fator de crescimento do endotélio vascular, reduzindo a angiogênese e indiretamente o crescimento tumoral.

Além disso, alguns tipos de câncer como o colorretal são originados a partir de uma mutação no gene APC (Adenomatous Polyposis coli) que eleva a expressão de uma proteína (β -catenina) capaz de, ao complexar-se com outra proteína nuclear (fator 4 de células T) liga-se ao DNA da célula induzindo a expressão de genes de crescimento e proliferação celular. A expressão do receptor δ ativador de proliferação do peroxissomo (PPAR δ) também é ativado. Os ligantes do PPAR δ incluem alguns eicosanoides originados da ativação da COX-2 (HE, CHAN, KINZLER, 1999). Os AINEs também agem impedindo a ligação do PPAR δ com o DNA, atuando de forma a induzir a apoptose e a reduzir a proliferação, como constatado por

Subongkot et al (2003) com rofecoxib. Outra hipótese da influência da COX-2 no processo carcinogênico seria a de que sua superexpressão induziria a expressão da glicoproteína – P (LEE et al, 2007).

Pesquisas sobre a interferência dos AINEs no reparo ósseo sugerem que as drogas seletivas para COX-2 não interferem com a neoformação óssea reparacional em humanos (REUBEN et al, 2005; REUBEN, EKMAN, 2005). Lamano-Carvalho (2007) conclui que os AINEs convencionais podem atrasar o reparo de fraturas ósseas, mas que os coxibes devem ser utilizados para controle da dor, visto que não possuem resultados comprovados que eles interfeririam nessa função reparacional.

O deracoxibe e o firocoxibe são aprovados pela FDA para uso em cães e gatos. O deracoxibe é recomendando principalmente para osteoartrites e cirurgias ortopédicas mas ainda não há publicações de estudos com controle multicêntrico de sua administração (CLARK, 2006). Os trabalhos com deracoxibe foram realizados em cães, em felinos há apenas um trabalho demonstrando eficácia e segurança, porém foi utilizado uma formulação líquida (GASSEL et al, 2006), necessitando de mais estudos nesta espécie, assim como o firocoxibe.

A ausência de efeitos colaterais dos coxibes leva aos criadores de cavalos e cães de corrida a tentarem aliviar a inflamação e dor geradas pelo esforço contínuo dos animais com tais drogas. Entretanto tal alívio constitui *dopping*, visto que melhora a performance do animal e ainda pode agravar a lesão. Para que tais substâncias sejam diagnosticadas, estudos como o de Letendre et al (2007) fazem-se necessários. A detecção de coxibes no plasma e na urina de animais competidores é essencial para evitar fraudes e garantir a saúde dos cães e cavalos.

Atualmente uma outra alternativa para contornar os efeitos colaterais provocados pelos AINEs são os chamados inibidores duais, como a Tepoxalina. Esses fármacos agem inibindo a COX e a LOX-5, que também age convertendo o ácido araquidônico em alguns leucotrienos envolvidos na inflamação. A tepoxalina é aprovada para uso em cães mas não em gatos (CLARK, 2006).

Mais recentemente, outro coxibe foi desenvolvido: o Robenacoxibe. Ele é semelhante ao lumiracoxibe estruturalmente e teve suas propriedades farmacológicas primeiramente descritas em ratos (KING et al, 2009). Giraudel et al (2009) realizaram um estudo *in vitro* confirmando a seletividade para COX-2 em sangue de gatos. Schimid et al (2010) deram continuidade ao trabalho de Giraudel, corroborando seus resultados inclusive *in vivo* em gatos

e King et al (2010) em cães. Entretanto, mais estudos necessitam ser realizados com este novo fármaco.

2.3.3 Farmacogenética dos AINEs

A farmacogenética é essencial na compreensão do mecanismo de ação efetivo e de eventuais interferências em tal para qualquer fármaco. Qualquer droga necessita de enzimas e proteínas para exercer seu efeito, e a expressão dessas a partir do DNA pode sofrer modificações com o uso de certos medicamentos. Não obstante a isso, os AINEs interferem na expressão de alguns genes, bem como tem sua absorção interferida.

2.3.3.1 NAG-1

O NAG-1 (nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene) foi identificado como membro da superfamília TGF- β (transforming growth factor β) (BAEK et al, 2001). Foi comprovado que esse gene tinha sua expressão induzida por AINEs convencionais, seletivos para COX-1 e seletivos para COX-2 (BAEK et al, 2002). A proteína codificada pelo NAG-1 tem provavelmente uma função pró-apoptótica e antitumoral (KIM et al, 2002).

Yamagushi et al (2008) estudaram a expressão do NAG-1 em cães. Utilizaram para tal células de osteossarcoma em tratamentos com vários AINEs (DMSO, diclofenaco, piroxicam, SC-560 e sulindaco). A indução da expressão foi observada apenas com SC-560 e piroxicam.

2.3.3.2 TETRAN

A excreção renal é a base da depuração de grande parte dos fármacos. Os túbulos proximais excretam um grande número de ânions e cátions orgânicos através de transportadores de membrana. Vários AINEs são ânions orgânicos e o mecanismo pelo qual eles atravessam a membrana das células renais não é totalmente elucidado. Um dos transportadores possivelmente envolvidos nesse processo é o denominado TETRAN (tetracycline transporter-like protein), estudado por Ushijima et al (2008). Nesse estudo é

sugerido que o TETRAN participe do transporte de diclofenaco, ácido mefenâmico e etodolaco. Dessa forma, a inibição ou modificação estrutural do TETRAN poderia ser uma explicação para os efeitos deletérios na função renal causados pelo uso de AINEs em alguns pacientes.

2.3.3.3 Fator kappa B nuclear

O fator kappa B nuclear (NF κ -B) está envolvido no processo pró-inflamatório e em doenças auto-imunes (TAK, FIRESTEIN, 2001). Kopp e Gosh (1994) demonstraram que o salicilato de sódio e o ácido acetil salicílico são capazes de inibir a ativação do fator de transcrição NF κ -B. Carprofeno e flunixin meglumine também inibiram o NF κ -B em estudo *in vitro*, podendo este ser um dos mecanismos de ação destas drogas independente da inibição da COX (BRYANT, FARNFIELD, JANICKE, 2003).

3 CONCLUSÃO

O mecanismo fisiológico exato pelo qual o processo doloroso é percebido e se instala nos animais ainda não é totalmente compreendido. Entretanto, vários progressos para o seu entendimento ocorreram nos últimos anos. Terapias analgésicas além da convencional como a pré-emptiva e a multimodal surgiram e constituem uma ferramenta que deve ser utilizada.

Neste contexto os antiinflamatórios não esteroidais são uma possibilidade farmacológica de grande valia. Os AINEs são drogas utilizadas há muitos anos para combate da inflamação, dor e febre. A fisiologia complexa do processo inflamatório levou ao desenvolvimento de fármacos dessa classe com diferentes mecanismos de ação específicos a fim de reduzir a incidência e a intensidade dos efeitos colaterais inerentes.

Entretanto novas descobertas seguem sendo feitas e portanto a continuidade das pesquisas a respeito dos AINEs deve ocorrer. A analgesia obtida pela administração desses fármacos dá-se pela inibição da produção de substâncias pró-inflamatórias, entretanto este não é o único efeito. A interação das diversas consequências fisiológicas causadas após o uso dessas drogas ainda não é totalmente elucidada, devendo portanto seguir-se os estudos sobre tal a fim de que uma terapêutica mais racional e segura seja garantida.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, A., GARNER, A. Mucous and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection. **Gut**. v.21, p. 249 – 262, 1980.
- ALTMAN, R. D. et al, Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats. **Journal Orthopedic Trauma**. v.9, n°5, p. 393 – 400, 1995.
- ALVES, et al. Emprego do antiinflamatório não esteróide ketoprofeno na analgesia preemptiva em cães. **Ciência Rural**. v. 31, n° 3, p. 439 – 444, 2001.
- ANDRADE, S.F., CASSU, R.N. Analgésicos. In: ANDRADE, S.F. **Manual de Terapêutica Veterinária**. 3 ed. São Paulo, Roca, 2008. p.97 -113.
- AYOUB, S. S. et al. Acetaminophen-induced hypothermia in mice mediated by a prostaglandin endoperoxidase synthase I gene-derived protein. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 101, p. 11165 – 11169, 2004.
- BAEK, S. J. et al. Cyclooxygenase inhibition regulate the expression of a TGF- β superfamily member that has proapoptotic and antitumorigenic activities. **Molecular Pharmacology**. v. 59, p. 901 – 908, 2001.
- BAEK, S. J. et al. Dual function of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): inhibition of cyclooxygenases and induction of NSAID-activated gene. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**. v. 301, p. 1126 – 1131, 2002.
- BEAULIEU, P. Non-opioid strategies for acute pain management. **Canadian Journal of Anaesthesia**. v. 54, p. 581 – 585, 2007.
- BOELSTERLI, U. A. Mechanism of NSAID-induced hepatotoxicity. Focus on nimesulide. **Drug Safety**. v.25, n° 9, p. 633 – 648, 2002.
- BOSTRÖM, I. M. et al. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 33, p. 62 – 69, 2006.
- BOTTING, R., AYOUB, S. S. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**. v. 72, p. 85 – 87, 2005.
- BREDER, C.D. et al. Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. **The Journal of Comparative Neurology**, v.355, n.2, p.296-315, 1995.
- BRONDANI, J. **Reconhecimento da Dor em felinos**. Lages, Santa Catarina. Palestra proferida no I Simpósio Felinos, 2012.

- BRYANT, C. E., FARNFIELD, B. A., JANICKE, H. J. Evaluation of the ability of carprofen and flunixin meglumine to inhibit activation of nuclear factor kappa B. **American Journal of Veterinary Research**. v. 64, nº2, p. 211 – 215, 2003.
- BUDSBERG, S. C. et al. Evaluation of intravenous administration of meloxicam for perioperative pain management following stifle joint surgery in dogs. **American Journal of Veterinary Research**. v.63, nº11, p. 1557 - 1563, 2002.
- BURIAN, M.; GEISSLINGER, G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. **Pharmacology and Therapeutics**, v.107, n.2, p.139-154, 2005.
- CARVALHO, W. A. et al. Analgésicos Inibidores Específicos da Ciclooxygenase-2: Avanços Terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 54, nº 3, p. 448 – 464, 2004.
- CHANDRASEKHARAN, N. V. et al. COX-3, a cyclooxygenase – 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 99, p. 13926 – 13931, 2002.
- CLARK, T. P. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**. v.36, p. 1061 – 1085, 2006.
- CROFFORD, L. J. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. **Journal of Rheumatology**. v. 24, p. 15 – 19, 1997.
- DEWITT, D. L., SMITH, W. L. Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 85, p. 1412 – 1416, 1988.
- ENGELHARDT, G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of cox-2. **British Journal of Rheumatology**, v.35, nº.1, p.4-12, 1996.
- EVANS, A. M. Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. **European Journal of Clinical Pharmacology**. v. 42, p. 237 – 256, 1992.
- FANTONI, D.T., CORTOPASSI, S.R.G., **Anestesia em cães e gatos**. 1 ed. São Paulo, Roca, 2002. p.321 – 336.
- FOSSUM, T.W. et al. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 2 ed. São Paulo, Roca, 2005. p.90 – 99.
- GASSEL, A. D. et al. Disposition of deracoxib in cats after oral administration. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v.42, nº 3, p. 212 – 217, 2006.

- GERKENS, J. F. et al. Effect of PGI₂, PGE₂ and 6-keto-PGF₁α on canine gastric blood flow and acid secretion. **Prostaglandins**. v. 16, p. 815 – 823, 1978.
- GIRAUDEL, J. M. et al. Differential inhibition of cyclooxygenase isoenzymes in the cat by the NSAID robenacoxib. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 32, p. 31 – 40, 2009.
- GOODMAN, S. et al, COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth in vivo. **Journal of Orthopaedic Research**. v. 20, n° 6, p. 1164 – 1169, 2002.
- GOODWIN, S.A. A Review of Preemptive Analgesia. **Journal of PeriAnesthesia Nursing**. v. 13, n° 2, p. 109-114, 1998.
- GUYTON, A.C., HALL, J.E **Textbook of Medical Physiology**. 11 ed. Philadelphia, Elsevier Inc., 2006.
- HARDMAN, J.G. et al **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. New York, McGraw-Hill, 2001. p. 669 – 685.
- HE, T. C., CHAN, T. A., KINZLER, K. W. PPARδ is a APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Cell**. v.99, p. 335 – 345, 1999.
- HO M. L. et al, Antiinflammatory drug effects on bone repair and remodeling in rabbits. **Clinical Orthopaedics and Related Research**. v.312, p. 270 – 278, 1995.
- HULL, M., LIEB, K., FIEBICH, B. L. Anti-inflammatory drugs: a hope for Alzheimer's disease? **Expert Opinion on Investigational Drugs**. v. 9, p. 671 – 683, 2000.
- HUTT, A. J., CALDWELL, J. The metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acid – a novel route with pharmacological consequences. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**. v. 35, p. 693 – 704, 1983.
- JOUZEAU, Y. et al. Cyclo-oxygenase isoenzymes. How recent findings affect thinking about nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Drugs**, v. 53, p. 563 – 582, 1997.
- KEHLET, H., DAHL, J. B. The value of 'multimodal' or 'balanced' analgesia in postoperative pain treatment. **Anaesthesia and Analgesia**. v.77, p. 1048 – 1056, 1993.
- KIM, K. S. et al. Expression and regulation of nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene (NAG-1) in human and mouse tissue. **Gastroenterology**. v. 122, p. 1388 – 1398, 2002.
- KIMURA, S.; KONTANI, H. Demonstration of antiallodynic effects of the cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam on established diabetic neuropathic pain in mice. **Journal of Pharmacological Sciences**, v.110, n.2, pp.213-217, 2009.

- KING, J. N. et al. *In vitro* and *ex vivo* inhibition of canine cyclooxygenases isoforms by robenacoxib: a comparative study. **Research in Veterinary Science**. v. 88, n° 3, p. 497 – 506, 2010.
- KING, J. N. et al. Preclinical pharmacology of robenacoxibe: a novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v.32, p. 1 – 17, 2009.
- KOPP, E., GOSH, S. Inhibition of NFκ-B activation by sodium salicylate and aspirin. **Science**. v. 265, p. 956 – 959, 1994.
- KUJUBU, D. A. et al. TIS 10, a phorbol Ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/ cyclooxygenase homologue. **Journal of Biological Chemistry**. v. 266, p. 12866 – 12872, 1991.
- KULKARNI, S. K., JAIN, N. K., SINGH, A. Cyclooxygenase isoenzymes and newer therapeutic potential for selective COX-2 inhibitors. **Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology**. v. 22, p. 291 – 298, 2000.
- LAMANO-CARVALHO, T. L. Efeito dos Anti-inflamatórios não-esteroidais convencionais e seletivos para COX-2 sobre o reparo ósseo. **Acta Ortopédica Brasileira**. v. 15, n° 3, p. 166 – 168, 2007.
- LEE, J. Y. et al. Expression of cyclooxygenase-2, P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein in canine transitional cell carcinoma. **Research in Veterinary Science**. v. 82, n°2, p. 210 – 216, 2007.
- LEES, P. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 27, p. 479 – 490, 2004.
- LETENDRE, L. et al. Automated liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the analysis of firocoxib in urine and plasma from horse and dog. **Journal of Chromatography B**. v. 853, p. 333 – 345, 2007.
- MALMBERG, A.B.; YAKSH, T.L. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.263, n.1, pp.136-146, 1992.
- MARTIN, F. et al. Constitutive cyclooxygenase-2 is involved in central nociceptive processes in humans. **Anesthesiology**, v.106, n.5, p.1013-1018, 2007.
- MASSUE, T. et al. Spinal antinociceptive effect of epidural nonsteroidal antiinflammatory drugs on nitric oxide induced hyperalgesia in rats. **Anesthesiology**, v.91, n.1, p.198-206, 1999.

- MAUND, E. et al. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. **British Journal of Anaesthesia**. v.106, n° 3, p. 292 – 297, 2011.
- MITCHELL, J.A.; WARNER, T.D. Cyclo-oxygenase-2: pharmacology, physiology, biochemistry and relevance to NSAID therapy. **British Journal of Pharmacology**, v.128, n.6, p.1121-1132, 1999.
- MOLANDER, C. et al. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the rat. I. The lower thoracic and lumbosacral cord. **The Journal of Comparative Neurology**, v.230, n.1, p.133-141, 1984.
- MONTEIRO, J. P. et al. Nimesulide interaction with membrane model systems: are membrane physical effects involved in nimesulide mitochondrial toxicity? **Toxicology in vitro**. v. 25, p. 1215 – 1223, 2011.
- MOURA, L.F.L. **Tese de Mestrado:** Efeito antinociceptivo mecânico e neurotoxicidade do meloxicam administrado por via subaracnoidea em ratos Wistar. UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Porto Alegre, RS, 2011.
- NATALINI, C.C. **Teorias e técnicas em Anestesiologia Veterinária**. 1 ed. Porto Alegre, Artmed, 2007. p. 231- 248.
- OLIVEIRA, C.C., et al. A dor e o controle do sofrimento II. **Revista da Psicofisiologia**, v.1, n. 1 e 2, 1997. <http://www.icb.ufmg.br/lpf/revista/revista1/revista1.htm>
- OSIRI, M., MORELAND, L. W. Specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a new choice of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. **Arthritis Care Research**. v. 12, n° 5, p. 351 – 362, 1999.
- PINARDI, G. et al. Analgesic synergism between intrathecal morphine and cyclooxygenase-2 inhibitors in mice. **Pharmacology, Biochemistry & Behavior**. v.82, n.1, p.120-124, 2005.
- PINARDI, G. et al. Atropine reverses the antinociception of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the tail-flick test of mice. **Pharmacology, Biochemistry & Behavior**, v.74, n.3, pp.603-608, 2003.
- PIPER, P., VANE, J. The release of prostaglandins from lung and other tissues. **Annals of the New York Academy of Science**. v. 180, p. 383 – 385, 1971.
- REUBEN, S. S. et al, High dose nonsteroidal anti-inflammatory drugs compromise spinal fusion. **Canadian Journal of Anaesthesia**. v. 52, n° 5, p. 506 – 512, 2005.
- REUBEN, S. S., EKMAN, E. F. The effect of cyclooxygenase-2 inhibition on analgesia and spinal fusion. **Journal of bone & joint surgery**. v.87, n° 3, p. 536 – 542, 2005.

SAMAD, T.A. et al. Interleukin-1 beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. **Nature**, v.410, n.6827, p.471-475, 2001.

SCHMID, V. B. et al. *In vitro* and *ex vivo* inhibition of COX isoforms by robenacoxib in the cat: a comparative study. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. v. 33, p. 444 – 452, 2010.

SCHOENEN, J.; FAULL, R.L.M. Spinal cord: cyto- and chemoarchitecture. In: PAXINOS, G.; MAI, J.K. **The human nervous system**. 2ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2004, p.190-232.

SHIMADA, S. D. et al. A study of the mechanism of action of the mild analgesic dipyrone. **Agents Actions**, v. 41, p. 188 – 192, 1994.

SIDMAN, R.L. et al. **Atlas of the mouse brain and spinal cord**. Cambridge: Harvard University Press, 1971. 290p.

SIMONS, D. L. et al. Multiple cyclooxygenases: cloning of a inducible form. In: BAILY I. M. **Prostaglandins, leukotrienes, lipoxins and PAF**. New York, Plenum Press, 1991. p. 67 – 78.

SLINGSBY, L. S. et al. A comparison between pre-operative carprofen and a long-acting sufentanil formulation for analgesia after ovariohysterectomy in dogs. **Veterinary Anaesthesia and Analgesia**. v. 33, p. 313 – 327, 2006.

SPINOSA, H. S., et al. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. 4 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2006.

STOELTING, R.K., HILLIER, S.C. **Manual de Farmacologia e fisiologia na prática anestésica**. 2 ed. Porto Alegre, Artmed, 2007. p. 720 – 736

SUBONGKOT, S. et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition: a target in câncer prevention and treatment. **Pharmacotherapy**. v. 23, p. 9 – 28, 2003.

TAK, P. P., FIRESTEIN, G. S. NFκ-B: a key role in inflammation disease. **The Journal of the Clinical Investigation**. v. 107, p. 7 – 11, 2001.

TAN, T. Y., SCHUG, S. A. Safety aspects of postoperative pain management. **Reviews in Analgesia**. v. 9, p. 45 – 53, 2006.

USHIJIMA, H. et al. Expression and function of TETRAN, a new type of membrane transporter. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 374, p. 325 – 330, 2008.

VANE, J. R. , BOTTINGG, R. M. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. **Inflammation Research**.

VANE, J. R. et al. Cyclooxygenase 1 and 2. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**. v. 38, p. 97 – 120, 1998.

VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nature New Biology**. v. 231, n° 25, p. 232 – 235, 1971.

WANG, B.C. et al. The antinociceptive effect of S-(+)-ibuprofen in rabbits: epidural versus intravenous administration. **Anesthesia & Analgesia**, v.80, n.1, pP.92-96, 1995.

WANG, B.C.. et al. Analgesia following subarachnoid sodium ibuprofen in rats. **Anesthesiology**, v.79, n.3A, pp.856, 1992.

WHELTON, A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. **American Journal of Medicine**. v.106, p. 13S – 24S, 1999.

WHITTLE, B. J. et al. Actions of prostacyclin (PGI₂) and its product 6-oxo-PGF₁α on the rat gastric mucosa in vivo and in vitro. **Prostaglandins**. v. 15, p. 955 – 968, 1978.

WOOLF, C.J. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. **Annals of Internal Medicine**, v.140, n.6, p.441-451, 2004.

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

ZHANG, X-C. et al. Localization of COX-1 and COX-2 in the intracranial dura mater of the rat. **Neuroscience Letters**. v. 452, p. 33 – 36, 2009.

Site:

pubchem.ncbi.nlm.nih.gov

APÊNDICE A

