

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

ANA MARIA SOARES DE ARRUDA
Farmacêutica Bioquímica

**ESTUDO ANTINOCICEPTIVO DO
DEFLAZACORT**

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba, Unicamp,
para a obtenção do título de Doutor
em Ciências - Área de Farmacologia.

Piracicaba, 1996

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA**

ANA MARIA SOARES DE ARRUDA
Farmacêutica Bioquímica

*Este exemplar foi devidamente
convalidado de acordo com a resolução
CCPG 036/83
Piracicaba, 13/12/96*

Eds
EDUARDO DIAS DE ANDRADE

**ESTUDO ANTINOCICEPTIVO DO
DEFLAZACORT**

Tese apresentada à Faculdade de
Odontologia de Piracicaba, Unicamp,
para a obtenção do título de Doutor
em Ciências - Área de Farmacologia.

ORIENTADOR : Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE

Piracicaba, 1996

Ficha Catalográfica Elaborada pela Biblioteca da FOP/UNICAMP

A69e Arruda, Ana Maria Soares de.
Estudo antinociceptivo do deflazacort / Ana Maria Soares de
Arruda. - Piracicaba : [s.n.], 1996.
111f.
Orientador : Eduardo Dias de Andrade.
Tese (doutoramento) - Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Odontologia de Piracicaba.
1. Inflamação. 2. Analgesia. 3. Antiinflamatórios. 4.
Corticosteróides. I. Andrade, Eduardo Dias de. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba.
III. Título.

19.CDD - 615
- 617.22

Índices para o Catálogo Sistemático

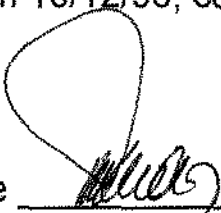
1. Farmacologia e Terapêutica	615
2. Inflamação	617.22



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

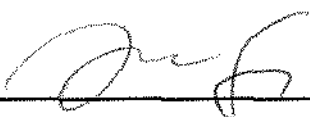



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de **Doutorado**, em sessão pública realizada em 10/12/96, considerou o candidato aprovado.

1. Eduardo Dias de Andrade 

2. Maria Cristina Volpato 

3. Celso Paulino da Costa 

4. João Gualberto Cerqueira Luz 

5. Ronaldo Célio Mariano 

- Ao meu pai, José Maria (*in memoriam*), que me ensinou a
sonhar,

A minha mãe, Myriam, que está sempre presente, em todos os
bons e maus momentos

As minhas irmãs, Mara e Sônia, amigas, companheiras de luta

A minha filha, Laura, que dá sentido à vida

Ao meu padrasto Valdir (*in memoriam*), por sua lição de
humildade e grandeza,

Ao bom DEUS, que me dá coragem e força

Eu ofereço este trabalho

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. JOSÉ MARTINS FILHO, Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas, pelo empenho demonstrado em prol da qualidade do ensino e da pesquisa.

Ao Prof. Dr. JOSÉ RANALI, Digníssimo Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela dedicação e constante incentivo à Pós-Graduação.

Ao Prof. Dr. MÁRIO FERNANDO DE GÓES, Coordenador dos Cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela dedicação em todas as suas atribuições.

Ao Prof. DR. PEDRO LUIZ ROSALEN, Coordenador do Curso de Pós-Graduação - Área Farmacologia, pelo constante apoio e dedicação demonstrados durante todo o trabalho.

Ao Prof. Dr. THALES ROCHA DE MATTOS FILHO, Responsável pela Área Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, pela amizade e pela presença sempre incentivadora.

Aos DOCENTES DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA, que se dedicam com seriedade e afinco na formação dos alunos de Pós-Graduação.

À Sra. ANA MARIA COSSA, Secretária da Coordenadoria de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela amizade e dedicação sempre demonstradas.

À Sra. SUELI APARECIDA DE OLIVEIRA SOLIANI, Bibliotecária da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pelo auxílio na revisão bibliográfica desta tese.

Aos Srs. JOSÉ CARLOS GREGÓRIO e ADEMIR MARIANO, Técnicos em Laboratório da Área de Farmacologia, pela colaboração na realização da parte experimental deste trabalho.

À Sra. MARIA ELISA DOS SANTOS, pela eficiência, e pela amizade e carinho sempre presentes.

Ao Prof. Dr. FRANCISCO CARLOS GROppo, pela amizade, dedicação e preciosa ajuda na digitação deste trabalho.

Ao Prof. Dr. JAIME A. CURY, pela dedicação, boa vontade e indispensável colaboração durante a primeira fase deste trabalho.

Ao Prof. MÁRIO PORTUGAL PEDERNEIRAS, Diretor do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, UFPR, pelo apoio e estímulo constantes, e pelo empenho em oportunizar a pesquisa e melhorar o ensino em nosso Setor.

Ao Prof. Dr. OLDEMIR MANGILLI, Vice-Diretor do Setor de Ciências Biológicas da UFPR, por conduzir com firmeza e determinação as melhorias feitas no Biotério.

À Profa. Dra. MARIA CONSUELO DE ANDRADE MARQUES, Chefe do Departamento de Farmacologia da UFPR, pela amizade, apoio e lição de profissionalismo.

Aos PROFESSORES DO DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA da UFPR: Miriam, Roberto, Berenice, Hidevaldo, Ana Cristina, Lia, Daniela, Maria, Maria Consuelo, Roseli, Herbert, Cláudio e Massahiko, colegas e amigos, que oportunizaram o desenvolvimento desta tese, muitas vezes se sobrecarregando de aulas para que este trabalho pudesse ser feito. Meus agradecimentos e reconhecimento.

À Srta. SÍLVIA NARDI CORDAZZO, Farmacêutica do Departamento de Farmacologia da UFPR, pela amizade e pelo esmero no preparo de soluções.

À Sra. LINDACIR DO ROCIO NASCIMENTO, Auxiliar de laboratório do Departamento de Farmacologia da UFPR, pela dedicação e boa vontade demonstradas durante preciosa ajuda na parte experimental deste trabalho.

À Sra. ANTONIA MONARO RAMOS, Técnica de laboratório do Departamento de Farmacologia da UFPR, pela amizade e pela dedicação aos animais, no período em que ficaram sob sua responsabilidade.

Ao Sr. JÚLIO CESAR RODACKI, Secretário do Departamento de Farmacologia da UFPR, pela amizade e dedicação no trabalho.

Ao Sr. CÂNDIDO JOSÉ THOMAZ PEREIRA, Técnico do Biotério do Setor de Ciências Biológicas da UFPR, pela seriedade e diligência na condução do Biotério, pela dedicação com os animais e pelo esforço no fornecimento de animais sempre saudáveis e no peso, meus agradecimentos e reconhecimento

À Sra. TEREZINHA DE JESUS DE ANDRADE, funcionária do Biotério do Setor de Ciências Biológicas da UFPR, pela dedicação e boa vontade sempre demonstradas.

À Sra. IZELEN FLORENTINA, Médica Veterinária do Biotério do Setor de Ciências Biológicas da UFPR, pelo cuidado no trato com os animais, e pela busca de qualidade.

Às amigas MARIA CONSUELO ANDRADE MARQUES e LIA RIECK, pela presença constante, pelo estímulo e conforto nas horas mais duras. Sem vocês, teria sido muito mais difícil.

Ao Prof. Dr. CID AIMBIRÉ DE MORAES SANTOS, pela amizade, pelos conselhos e exemplo de dedicação à Universidade.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior (CAPES), pelo apoio a esta pesquisa através de concessão de bolsa de estudo.

Aos animais de laboratório, que dão a vida para que o homem possa aumentar o conhecimento.

A todos aqueles, que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração deste trabalho, o meu

MUITO OBRIGADO!

ÍNDICE

Lista de gráficos e figuras	1
Lista de tabelas	2
Lista de abreviações de siglas	6
Resumo	10
1. Introdução	12
2. Revista da literatura	16
2.1. Mecanismos da dor inflamatória	16
2.2. Mediadores químicos da hiperalgesia	19
2.3. Controle da dor inflamatória	28
2.4. Deflazacort	37
3. Proposição	44
4. Material e Métodos	46
4.1 Material	46
4.2. Métodos	48
4.3 Análise Estatística	51
5. Resultados	53
5.1. Contorções abdominais	53
5.2. Teste da Formalina	55
5.3. Migração Leucocitária	58
6. Discussão	62
6.1. Contorções abdominais induzidas pelo ácido acético	62
6.2. Teste da Formalina	65
6.3. Migração de leucócitos PMN na cavidade peritoneal	66
7. Conclusões	74
Apêndice	77
Summary	100
Referências Bibliográficas	102

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

FIGURA 1. Esquema de interações entre mediadores químicos da inflamação.	27
FIGURA 2. Estrutura química do deflazacort	37
GRÁFICO 1. Média \pm SEM do número de contorções abdominais induzidas por ácido acético.	49
GRÁFICO 2. Média \pm SEM do tempo (s) de manifestação de dor dos animais, dos diversos grupos experimentais, no teste da formalina, primeira fase.	50
GRÁFICO 3. Média \pm SEM do tempo, em segundos, que os animais demonstraram comportamento de dor, no teste da formalina, segunda fase.	52
GRÁFICO 4. Média \pm SEM do número de PMN na cavidade peritoneal de camundongos, em milhões/mL, no modelo de migração leucocitária induzida por carragenina.	54

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Valores médios do número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético.	48
TABELA 2. Valores médios dos dados relativos ao teste da formalina - Primeira Fase.	50
TABELA 3. Valores médios dos dados relativos ao teste da formalina - Segunda Fase.	51
TABELA 4. Valores médios dos dados relativos à migração de leucócitos PMN.	53
TABELA 5: Valores individuais do número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético - Grupo Controle.	77
TABELA 6: Valores individuais do número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético - Grupos Tratados.	78
TABELA 7: Valores individuais do número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético - Grupo tratado com dexametasona 4,0mg/kg.	79
TABELA 8: Análise de variância dos dados do Teste de Contorções Abdominais induzidas pelo ácido acético.	79
TABELA 9: Teste de Tukey-Kramer HSD para o Teste de Contorções Abdominais induzidas pelo ácido acético.	80
TABELA 10: Teste de Dunnett para o método de contorções abdominais pelo ácido acético.	80
TABELA 11: Valores individuais do Teste da Formalina do grupo controle.	81
TABELA 12: Valores individuais dos tempos da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, grupo controle.	82

TABELA 13: Valores individuais do Teste da Formalina do grupo indometacina 2mg/kg.	83
TABELA 14: Valores individuais dos tempos da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, grupo indometacina 2,0mg/kg.	83
TABELA 15: Valores individuais do Teste da Formalina do grupo deflazacort 0,075mg/kg.	84
TABELA 16: Valores individuais dos tempos da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, grupo deflazacort 0,075mg/kg.	84
TABELA 17: Valores individuais do Teste da Formalina do grupo deflazacort 0,15mg/kg.	85
TABELA 18: Valores individuais dos tempos da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, grupo deflazacort 0,15mg/kg.	85
TABELA 19: Valores individuais do Teste da Formalina do grupo deflazacort 0,3mg/kg.	86
TABELA 20: Valores individuais dos tempos da primeira e segunda fases do Teste da Formalina do grupo deflazacort 0,3mg/kg.	86
TABELA 21: Valores individuais do Teste da Formalina, grupo deflazacort 0,6mg/kg.	87
TABELA 22: Valores individuais dos tempos da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, do grupo deflazacort 0,6mg/kg.	87
TABELA 23: Valores individuais do Teste da Formalina, grupo deflazacort 1,2mg/kg.	88

TABELA 24: Valores individuais dos tempos da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, do grupo deflazacort 1,2mg/kg.	88
TABELA 25: Valores individuais do teste da formalina, grupo deflazacort 2,4mg/kg.	89
TABELA 26: Valores individuais dos tempos da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, do grupo deflazacort 2,4mg/kg.	89
TABELA 27: Valores individuais do teste da formalina, grupo dexametasona 1,0mg/kg.	90
TABELA 28: Valores individuais dos tempos da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, do grupo dexametasona 1,0mg/kg.	90
TABELA 29: Valores individuais do teste da formalina, grupo dexametasona 2,0mg/kg.	91
TABELA 30: Valores individuais dos tempos da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, do grupo dexametasona 2,0mg/kg.	91
TABELA 31: Valores individuais do teste da formalina, grupo dexametasona 3,0mg/kg.	92
TABELA 32: Valores individuais dos tempos da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, do grupo dexametasona 3,0mg/kg.	92
TABELA 33: Valores individuais do teste da formalina, grupo dexametasona 4,0mg/kg.	93

TABELA 34: Valores individuais dos tempos da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, do grupo dexametasona 4,0mg/kg.	93
TABELA 35: Análise de Variância dos dados da segunda fase do Teste da Formalina.	94
TABELA 36: Teste de Tukey-Kramer HSD para o Teste da Formalina.	94
TABELA 37: Teste de Dunnett para o Teste da Formalina. em $p < 0,05$.	95
TABELA 38: Valores individuais do Teste de Migração Leucocitária à Cavidade Peritoneal de Camundonogos, induzida pela carragenina - Contagem Global.	96
TABELA 39: Valores individuais do Teste de Migração Leucocitária à Cavidade Peritoneal de Camundonogos, induzida pela carragenina - Contagem diferencial de PMN.	96
TABELA 40: Análise de Variância dos dados do Teste de Migração Leucocitária, para a contagem de leucócitos PMN.	97
TABELA 41: Teste de Tukey-Kramer HSD para o Teste da Migração Leucocitária, contagem de células PMN	97
TABELA 42: Teste de Dunnett para o modelo da Migração Leucocitária, contagem de leucócitos PMN.	98

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

ACE:	Enzima Conversora da Angiotensina
AINEs:	Antiinflamatorios Não Esteroidais
AMPc:	Adenosina monofosfato cíclico
ANOVA:	Análise de Variância
BK:	Bradicinina
°C:	Graus Celsius
Ca²⁺:	ons cálcio
CGRP:	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
COX₁:	Cicloxigenase constitutiva
COX₂:	Cicloxigenase indutível
CP 96,345:	Antagonista não peptídico de neurocininas
DAG:	Diacilglicerol
DL50:	Dose Letal 50%
DNA:	cido desoxirribonucléico
et al.:	Abreviatura de et alii
et alii:	E colaboradores
GMPc:	Guanidil-Monofosfato cíclico
GRE:	Elemento Responsivo aos Corticosteróides
HETE:	cido Hidrxi-eicosa-tetra-enico
HOE 140:	Antagonista competitivo da bradicinina nos seus receptores B ₂
5-HT:	5-Hidroxitriptamina, ou serotonina
IL-1:	Interleucina-1
IL-1:	Interleucina-1 beta
IL - 4:	Interleucina-4

IL - 6:	Interleucina-6
IL - 8:	Interleucina-8
ip :	Via intraperitoneal
IP₃:	Inositol trifosfato
kDa:	Quilo Dalton, medida de peso molecular
L-NMMA:	N ^G -Monometil-L-Arginina, inibidor da óxido nítrico sintase
LPS:	Lipopolissacarídeo, produto bacteriano
LTB₄:	Leucotrieno B ₄
LTC₄:	Leucotrieno C ₄
LTD₄:	Leucotrieno D ₄
LTE₄:	Leucotrieno E ₄
mg/kg:	Miligrama por quilograma de peso corporal
mg/mL:	Miligrama por mililitro
NEP:	Endopeptidase neutra
NGF:	Fator de crescimento neuronal
NKA:	Neurocinina A
NMDA:	N-metil-D-aspartato, receptor farmacológico
NO:	Óxido Nítrico
iNOS:	Óxido Nítrico Sintase induzida
PAF:	Fator de Ativação Plaquetária
PBS:	Solução salina 0,9%, tamponada com tampão fosfato
PG:	Prostaglandina
PGE:	Prostaglandina do tipo E
PGE₁:	Prostaglandina do tipo E ₁
PGE₂:	Prostaglandina do tipo E ₂
PGG₂:	Endoperóxido, produto intermediário, instável, na síntese de prostaglandinas.

PGH₂:	Produto da peroxidação do PGG ₂
PGHS:	Prostaglandina Endoperóxido Sintase
PGI₂:	Prostaciclina
PKC:	Proteína quinase C
PMN:	Leucócitos Polimorfonucleados
SEM:	Erro Padrão da Média
SP:	Substância P
ST-91:	Substância análoga à clonidina, mas sem efeitos sobre o sistema nervoso central
TNFα:	Fator de Necrose Tumoral
UFPR:	Universidade Federal do Paraná

RESUMO

RESUMO

O deflazacort é um antiinflamatório esteróide, que tem sido empregado em clínica médica, com a vantagem de apresentar uma menor incidência de alguns dos efeitos colaterais associados aos glicocorticóides (hiperglicemia, osteoporose). Não há dados, na literatura, a respeito de seu efeito antinociceptivo em modelos experimentais. Em vista disto, propusemo-nos estabelecer, em animais de laboratório, alguns parâmetros para a avaliação do seu efeito antinociceptivo. O deflazacort (0,075 a 2,4mg/kg, *ip*), foi administrado 60 minutos antes do estímulo nocivo, e seus efeitos comparados com um controle (solução salina 0,9%) ou com doses crescentes de dexametasona (1,0 a 4,0mg/kg, *ip*) ou indometacina 2,0mg/kg, *sc*. Foram empregados dois modelos para se avaliar a dor (teste de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético e teste da formalina), em camundongos, e outro método experimental para a avaliação da migração de leucócitos PMN à cavidade peritoneal, nesta mesma espécie animal. **Resultados:** o deflazacort diminuiu o número de contorções a partir da dose de 0,15mg/kg, enquanto que a dexametasona apresentou este efeito a partir da dose 2,0mg/kg, ambos de modo dose dependente (salina: $32,1 \pm 0,96$ contorções; deflazacort 0,15mg/kg: $18,8 \pm 3,39$ contorções; indometacina 2,0mg/kg: $13,3 \pm 3,32$ contorções, $p < 0,05$). No teste da formalina, o deflazacort diminuiu o tempo total da segunda fase a partir da dose 1,2 mg/kg, enquanto que a dexametasona foi eficaz a partir da dose de 2,0mg/kg, ambos não apresentando efeito dose dependente (salina: $246,5 \pm 18,90$ s; deflazacort 1,2mg/kg: $120,1 \pm 21,95$ s; dexametasona 2,0mg/kg: $134,9 \pm 39,38$ s; indometacina 2,0mg/kg: $153,0 \pm 19,21$ s, $p < 0,05$). Na migração leucocitária, o deflazacort inibiu a migração de PMN a partir da dose de 0,3mg/kg, enquanto que a dexametasona apresentou o mesmo efeito em dose igual ou superior a 3,0mg/kg (salina: $0,59 \pm 0,06 \times 10^6$ PMN/mL; deflazacort 0,3mg/kg: $0,31 \pm 0,04 \times 10^6$ PMN/mL; dexametasona 3,0mg/kg: $0,21 \pm 0,04 \times 10^6$ PMN/mL, $p < 0,05$). Estes resultados apontam para um potente efeito antinociceptivo do deflazacort nos modelos testados, além de uma significativa inibição da migração de leucócitos PMN.

Palavras-chave: Inflamação; analgesia; antiinflamatórios; corticosteróides.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Em odontologia, o uso sistêmico dos corticosteróides para controlar as manifestações inflamatórias decorrentes da exodontia de terceiros molares inclusos, tem se constituído numa área de discussão desde a introdução destes medicamentos no mercado farmacêutico, no início dos anos 50. Esta controvérsia pode ser atribuída a algumas interpretações confusas relacionadas aos riscos e benefícios desta modalidade terapêutica.

A eficácia dos glucocorticóides como agentes antiinflamatórios foi relatada inicialmente por Hench et al., em 1949, que empregaram a cortisona no tratamento da artrite reumatóide, sendo agraciados por isto com o Prêmio Nobel de Medicina em 1950. A partir desta descoberta, estes medicamentos têm sido utilizados em mais de 50 condições clínicas com manifestações inflamatórias e alérgicas.

A hidrocortisona é a droga padrão do grupo, com a qual as propriedades farmacológicas dos vários corticosteróides sintéticos são comparadas. Com respeito à duração da ação antiinflamatória, a hidrocortisona, prednisona, prednisolona e metilprednisolona são consideradas de curta duração. A triamcinolona é de ação intermediária, sendo a betametasona e a dexametasona consideradas de longa duração de ação.

Já em relação à potência de ação, a dose de 20 mg de hidrocortisona serve de parâmetro para comparação, dose esta equivalente à secreção média diária de cortisol em indivíduos normais. A prednisona e a prednisolona são cerca de 4 vezes mais potentes que a hidrocortisona, a metilprednisolona e a triamcinolona cerca de 5 vezes, enquanto a betametasona e a dexametasona apresentam uma potência 20 a 30 vezes maior que a hidrocortisona.

Estes agentes, além de atenuar os eventos da resposta inflamatória aguda, também são eficazes no tratamento de muitas doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatóide, deficiências dermatológicas, alérgicas e hematológicas, entre outras condições.

Contudo, devido ao seu envolvimento em diversos sistemas biológicos e à freqüente necessidade do uso prolongado destes agentes, os mesmos estão associados a uma incidência relativamente alta de efeitos colaterais que amiúde comprometem a qualidade de vida do paciente. Entre os efeitos colaterais mais sérios que limitam o uso destas drogas estão as alterações do metabolismo da glicose e osteoporose.

O Deflazacort, um novo agente corticosteróide, é uma droga racionalmente projetada para minimizar certas complicações potencialmente sérias da terapia a base deste grupo de medicamentos. Ele demonstra uma atividade terapêutica comparável a outros corticosteróides, constatada em estudos de certas doenças, apresentando efeitos menos deletérios na reabsorção e na formação de ossos, além de interferir com menos intensidade no metabolismo da glicose.

A farmacocinética do deflazacort parece estar bem definida, tanto em animais de laboratório como na espécie humana. Da mesma forma, seu modo de ação não difere dos demais corticosteróides. No que diz respeito à toxicidade em animais, já se encontram estabelecidas as doses letais (DL_{50}) em camundongos, ratos, cães e macacos.

Numerosos estudos clínicos com várias doenças demonstraram a atividade terapêutica do deflazacort como equivalente ou até mesmo superior à de outros glicocorticóides comparados, concluindo-se tratar de uma droga segura e eficiente, tanto em crianças quanto em adultos. Isto inclui doenças reumáticas e do colágeno, condições pulmonares como a

bronquite asmática e várias doenças dermatológicas, hematológicas e neoplásicas.

Se por um lado a literatura é rica em informações sobre os ensaios clínicos com o deflazacort, o mesmo não acontece com relação aos estudos experimentais sobre sua atividade antinociceptiva. Neste sentido, pode-se encontrar apenas alguns testes da atividade deste corticosteróide nos períodos iniciais da fase exsudativa da inflamação, tanto em edemas provocados pela carragenina como pela nistatina, ou outros métodos para testar os efeitos inibidores da formação de granulomas, induzidos por pellets de algodão.

Com base nos múltiplos mecanismos de ação atribuídos aos corticosteróides, pode-se deduzir que este grupo de medicamentos possui uma ação antiálgica ou antialgésica, já que experimentalmente eles são capazes de prevenir a hiperalgesia dos nociceptores (terminações nervosas livres), através da inibição da síntese de diversos mediadores químicos liberados no foco inflamado, como as prostaglandinas, leucotrienos e a interleucina-1. De fato, a utilização clínica destes compostos na área médica e odontológica confirmam tal assertiva.

Diante dessas considerações, procurou-se neste trabalho avaliar o grau de atividade antinociceptiva do deflazacort, em camundongos, comparando-o com aquele observado em animais tratados com um placebo (controle negativo) ou com outras duas drogas de potência antiálgica conhecida (dexametasona e indometacina), que fizeram o papel de controles positivos. Esperava-se com isto acrescentar alguma contribuição com relação ao uso clínico do deflazacort, como uma alternativa terapêutica aos demais corticosteróides, especialmente na prevenção e no controle da dor aguda de caráter inflamatório .

REVISTA DA LITERATURA

2. REVISTA DA LITERATURA

2.1. MECANISMOS DA DOR INFLAMATÓRIA

Entre as causas de sofrimento do homem, a dor figura entre as primeiras e mais importantes, e tem motivado a procura, durante toda a história, de meios de alívio, seja através de drogas, de rituais ou de preces.

A sensação de dor, assim como outras, pode ser modificada por experiências vividas ou não pelo indivíduo, sugerindo a participação importante de mecanismos neurais modulando as vias da dor e modificando a resposta emocional a ela. A sensação subjetiva da dor tem dois componentes distintos : a *nociceção* e a *dor*. A nociceção refere-se à recepção de sinais no sistema nervoso central provocados pela ativação de receptores (nociceptores) que transmitem informação sobre dano tecidual, e a dor é a percepção de sensação aversiva ou desagradável que se origina em local bem definido do organismo (RANG et al., 1995).

A dor associada a processos inflamatórios é resultante de mudanças funcionais em neurônios aferentes, e dá origem à *hiperalgesia* e *allodynia*. A hiperalgesia é definida como um aumento da sensibilidade a estímulos que normalmente causam dor. Após dano tecidual, a hiperalgesia primária refere-se à dor no local da lesão, enquanto que a hiperalgesia secundária ocorre fora do local da lesão. A allodynia é definida como dor resultante de estímulo que normalmente não é doloroso (HANDWERKER & REEH, 1992).

Estímulos nocivos com intensidade capaz de provocar dano tecidual ativam nociceptores, que são terminações periféricas de neurônios aferentes, cujos corpos celulares estão localizados no gânglio dorsal, perto da medula espinhal (BATTAGLIA & RUSTIONI, 1988). São dois os principais tipos de fibras nociceptivas aferentes que estão envolvidos na condução da dor: tipo A δ , de pequeno diâmetro, mielinizada, que responde a estímulos mecânicos e é associada à dor aguda; tipo C, de pequeno diâmetro, amielinizada, polimodal, que responde a estímulos mecânicos, químicos, ao calor (temperatura superior a 45°C) e ao frio. Embora estas fibras tenham limiar mecânico e de calor menor que o limiar de dor, não têm outra função conhecida que a de ser nociceptores (HANDWERKER & REEH, 1992).

McMAHON & KOLTZENBURG, em 1990, demonstraram que vários tecidos (pele, articulações, vísceras) contém receptores sensoriais associados a fibras amielínicas de neurônios sensoriais primários que não respondem a intensos estímulos mecânicos ou térmicos, mas respondem de forma crescente a modificações teciduais produzidas por reação inflamatória. Significa que, em presença de inflamação, existe um poderoso fator de recrutamento de uma população de fibras aferentes, que não responde a um estímulo nocivo em condições normais, mas em presença de reação inflamatória aumenta o fluxo de impulsos que penetra na medula espinhal.

A ativação de fibras aferentes do tipo C e A δ por estímulo de curta duração e alta intensidade, que induz pouco ou nenhum dano tecidual, resulta em dor transitória, que serve como um alarme para o organismo. No entanto, em inflamação produzida por dano tecidual ou por infecção microbiana, estas fibras são ativadas por estímulos de baixa intensidade, e a dor produzida difere qualitativamente e é persistente. Existem, na pele e em

víceras, algumas fibras aferentes que não respondem a estímulos, mesmo quando intensos. No entanto, em estados inflamatórios, estes nociceptores silenciosos são ativados ou sensibilizados, tornando-se responsivos a estímulos sensoriais (DRAY, 1995). Esta “up regulation” de nociceptores durante a inflamação é clinicamente conhecida como hiperalgesia, ou “dor anormalmente intensa, produzida por estímulos que normalmente produzem dor” (FERREIRA, 1993). Os mecanismos que promovem a hiperalgesia devem ser antigos, já que esta sensibilização é importante para a sobrevivência do organismo, pois amplifica os reflexos de proteção e promove a imobilização do local da lesão (CASEY, 1992).

A dor inflamatória pode ser produzida por fenômenos independentes ou interdependentes. Alguns podem agir através da estimulação direta de nociceptores, e outros dependem de mediadores que agem em tipos específicos de nociceptores ou então produzem modificações na via nociceptiva central. De qualquer maneira, o fenômeno da dor inflamatória parece depender de altas concentrações de AMPc e altos níveis de Ca^{++} intracelular (CASEY, 1992). Além disso, embora alguns mediadores atuem diretamente em canais iônicos (por exemplo a serotonina), a maior parte das interações faz-se através de receptores ligados à Proteína G ou segundos mensageiros, e a estimulação ou inibição das fibras nociceptivas dá-se por alteração na permeabilidade celular ao potássio (DRAY, 1995).

Quando há lesão tecidual e instala-se reação inflamatória, vários mediadores químicos são liberados, e muitos deles participam direta ou indiretamente na hiperalgesia.

2.2. MEDIADORES QUÍMICOS DA HIPERALGESIA

2.2.1. ATIVADORES DIRETOS DO NOCICEPTOR

HISTAMINA

A Histamina, composto derivado da histidina, é liberada pela degranulação de mastócitos causada por vários mediadores inflamatórios, como a substância P (SP), interleucina-1 (IL-1) e fator de crescimento neuronal (NGF). Quando presente, produz prurido em baixas concentrações e dor em altas concentrações. Seus efeitos são consequência da interação com receptores H_1 presentes em neurônios sensoriais. A estimulação destes receptores aumenta a permeabilidade da membrana neuronal ao cálcio, e provoca a liberação de neuropeptídeos e eicosanóides de células endoteliais, levando à hiperalgesia, fenômenos vasculares e degranulação de mastócitos (DRAY, 1995; DRAY et al., 1994).

CININAS

As cininas, bradicinina (nonapeptídeo) e calidina (decapeptídeo), são autacóides de origem plasmática sintetizados durante a reação inflamatória por ação da enzima calicreína sobre cininogênios plasmáticos. As cininas são substâncias algícas potentes, que causam dor intensa quando colocadas sobre ferimento, e dor pulsante e ardência quando injetadas na artéria braquial. A bradicinina (BK) estimula neurônios primários e provoca liberação de neuropeptídeos, como a SP, neurocinina A (NKA) e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) (BABE JR & SERAFIN, 1995).

Os efeitos das cininas são mediados por dois receptores, B₁ e B₂. Neurônios sensoriais contêm receptores B₂, que está acoplado à proteína G e induz ativação de Fosfolipase C, gerando segundos mensageiros IP₃ e diacilglicerol (DAG) seguido de clivagem de fosfolípides de membrana. IP₃ estimula liberação de cálcio de estoques intracelulares, enquanto DAG ativa a proteína quinase C (PKC) a fosforilar proteínas, incluindo receptores de membrana e canais iônicos. Receptores B₂ são responsáveis pela maioria das ações das cininas na ausência de inflamação; receptores B₁ existem em menor quantidade que o B₂ na maioria dos tecidos hígidos, mas a sua expressão aumenta muito durante reação inflamatória ou infecção, o que pode ser resultado da ação de interleucinas, como a IL-1 β (DRAY, 1995).

Na dor aguda, os receptores envolvidos são os B₂. Antagonistas de B₂ reduzem significativamente a dor, o que não ocorre com antagonistas B₁. Já a dor presente em inflamações crônicas envolve a participação de receptores B₁ (BABE & SERAFIN, 1995). No entanto, na prevenção da hiperalgesia induzida por interleucinas, antagonistas de B₁ são mais efetivos que antagonistas de B₂, mas são igualmente eficazes em reverter a hiperalgesia já instalada. Estes resultados sugerem uma maior importância de B₁ no desenvolvimento inicial da hiperalgesia induzida por interleucinas (DAVIS & PERKINS, 1994).

2.2.2. SENSIBILIZADORES DOS NOCICEPTORES

PROSTANÓIDES

Os prostanóides, produtos da metabolização do ácido aracônico pela cicloxigenase (prostaglandinas e prostaciclina) e lipoxigenase (leucotrienos e hidroxiácidos) estão entre os mais importantes

mediadores da hiperalgesia inflamatória. Todos os prostanóides, pelo que se sabe até agora, agem através de interação com receptores específicos acoplados à proteína G (CAMPBELL & HALUSHKA, 1995). Os receptores EP para PGE₂ e IP para PGI₂ são provavelmente os mais importantes relacionados ao seu efeito nos nociceptores. De fato, o subtipo EP₃ foi recentemente identificado na maioria dos neurônios sensoriais de pequeno calibre (DRAY, 1995).

Prostaglandinas, produtos da via cicloxigenase, não provocam dor quando injetadas intradermicamente em pele humana (CRUNKHORN & WILLIS, 1971), mas há relatos que descrevem que PGE₁ e PGI₂ aumentam a atividade de nociceptores diretamente (SCHAIBLE & SCHMIDT, 1988; BIRELL et al., 1991), e que PGE₂ libera SP de neurônios sensoriais em cultura. As prostaglandinas sensibilizam os nociceptores reduzindo o limiar de excitação e aumentando sua resposta a outros autacóides liberados durante a reação inflamatória, como a bradicinina e serotonina. A interação de PGs com receptores EP₃ produz estimulação da adenil ciclase, aumentando o acúmulo de AMPc citoplasmático.

A injeção intradérmica de leucotrieno B₄ (LTB₄), um produto da via 5-lipoxigenase, e 8R,15S-diHETE, produto da via 15-lipoxigenase diminuem o limiar de excitação em nociceptores. O LTB₄ deve atuar liberando 8R,15S-diHETE de leucócitos polimorfonucleares, que produz hiperalgesia diretamente, por diminuir o limiar para estímulos mecânicos e térmicos de fibras C (DRAY, 1995).

Foram identificados três receptores específicos para os leucotrienos em diversos tecidos: LTB₄, LTC₄ e LTD₄/LTE₄, sendo o mais importante, na hiperalgesia, o LTB₄. Todos ativam fosfolipase C, desta forma aumentam a formação de diacilglicerol e IP₃, o que aumenta a concentração de Ca²⁺ citoplasmático (CAMPBELL & HALUSHKA, 1995).

CININAS

As cininas, além de serem potentes algogênicos, induzem a liberação de mediadores de hiperalgesia. Há poucas evidências que a ativação direta de neurônios primários seja através de receptores B_1 , mas a hiperalgesia causada por estimulação de B_1 é mediada pela liberação de outras substâncias, como as prostaglandinas, de macrófagos e leucócitos (DRAY, 1995).

A bradicinina interage com prostaglandinas do grupo E (PGE) pela ativação da Fosfolipase A_2 , e portanto aumenta a síntese de PGEs, que sensibilizam os neurônios a ela. De fato, a potencialização do efeito da BK pelas PGEs foi descrita em vários estudos, embora as PGEs tenham pouco ou nenhum efeito excitatório sobre as fibras aferentes primárias (HANDWERKER e REEH, 1992). Além da interação com PGEs, existem evidências que a BK interage também com fibras simpáticas presentes no local. A manifestação comportamental de hiperalgesia, em animais, após injeção intradérmica de BK parece ser criticamente dependente da presença de fibras simpáticas pós-ganglionares, que liberam PGE_2 por ação da BK (LEVINE et al., 1986).

FATOR ATIVADOR DE PLAQUETAS (PAF)

O PAF é sintetizado por plaquetas, neutrófilos, monócitos, mastócitos, eosinófilos, células mesangiais, células da medula renal e células endoteliais. A estimulação da síntese de PAF produz liberação de liso-PAF (inativo) e PAF, com exceção das células endoteliais, onde o PAF exerce sua ação intracelularmente. Injeção intradérmica de PAF causa acúmulo de células, sensação de queimação e potencialização da hiperalgesia. O PAF age por estimulação de receptores ligados à proteína G, e causa estimulação de Fosfolipases C, D e A_2 com formação resultante de fosfatos de inositol,

diacilglicerol e aracdonato. O aumento do Ca^{2+} citoplasmático causado pelo PAF é devido ao influxo por canais de membrana e mobilização intracelular de Ca^{2+} secundário à formação de IP_3 (CAMPBELL & HALUSHKA, 1995).

SEROTONINA

A 5-Hidroxitriptamina (5-HT) é liberada por plaquetas e mastócitos, e produz dor forte e transitória por estimulação direta de fibras primárias via receptor 5-HT₃. 5-HT também produz hiperalgesia por estimulação de receptores 5-HT₁ e 5-HT₂. Um mecanismo possível para a sensibilização de nociceptores pela 5-HT, assim como BK e prostanóides, é a redução do potencial inibitório lento, que ocorre após potencial de ação destas fibras (DRAY et al., 1994). Os receptores 5-HT₁ e 5-HT₂ são acoplados à proteína G, e sua estimulação leva ao aumento de AMPc intracelular, diminuição da permeabilidade de íons potássio, diminuindo o limiar da fibra para estímulos térmicos e pressóricos. Processos dependentes do aumento do AMPc parecem ser necessários para a indução de hiperalgesia pela 5-HT, mesmo porque pode ser inibida por um inibidor de AMPc e aumentada por inibição da fosfodiesterase (DRAY, 1995).

INTERLEUCINAS

Algumas citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α) são liberadas por células fagocíticas e linfócitos durante a reação inflamatória, e podem induzir hiperalgesia intensa. Esta indução faz-se através de liberação de mediadores inflamatórios, expressão de receptores e NGF (DRAY, 1995; DRAY & BEVAN, 1993; FERREIRA, 1993). FERREIRA (1993) postula que a liberação de mediadores hiperalgésicos é secundária à liberação de citocinas na inflamação.

Durante inflamação induzida por lipopolissacárides (LPS), um antagonista específico da bradicinina (HOE140) previne hiperalgesia, sugerindo que a bradicinina é importante no início da cascata de eventos envolvendo a produção de citocinas. O uso de anticorpos específicos contra IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF α mostrou que a bradicinina estimula a liberação de TNF α , que, por sua vez, estimula a produção de il-1 β , IL-6 e IL-8. A IL-6 estimula a liberação de IL-1 β , que induz hiperalgesia por induzir aumento da síntese de PGs (induz COX2), aumentar expressão de receptores B₁ e aumentar a liberação de NGF. A IL-8 atua sobre fibras simpáticas estimulando a liberação de prostaglandinas por estas fibras (FERREIRA, 1993; DRAY & BEVAN, 1993).

FATOR DE CRESCIMENTO NEURONAL (NGF)

As neurotrofinas, especialmente NGF, são normalmente produzidas por células teciduais alvo de fibras aferentes. NGF é essencial para a sobrevivência e desenvolvimento de neurônios sensoriais e simpáticos, e para a manutenção de seu fenótipo. Age sobre um receptor específico ligado à tirosina quinase (trkA) para regular processos específicos de transcrição gênica (DRAY, 1995). Durante uma reação inflamatória, a produção de NGF está aumentada por ação de interleucinas (IL-1 β e TNF α). NGF aumenta a síntese, transporte axoplásmico e conteúdo neuronal de SP e CGRP, e regula várias proteínas, como o receptor para a capsaicina, canais de sódio de membrana e canais ativados de prótons (DRAY & BEVAN, 1993; DRAY e cols, 1994). A administração sistêmica de NGF produz hiperalgesia mecânica e térmica em ratos (DRAY & BEVAN, 1993).

NEUROPEPTÍDEOS

Durante uma reação inflamatória, os neuropeptídeos (SP, NKA e CGRP) contribuem direta e indiretamente para a inflamação neurogênica e hiperalgesia nos tecidos, e mudanças de excitabilidade no cordão espinhal associadas com sinais de dor (DRAY, 1995). CGRP sozinho produz vasodilatação arteriolar de longa duração e sensação de queimação após injeção intradérmica. Também potencializa edema induzido por BK, histamina e PAF. LTB_4 induz sensação de queimação na pele, resposta esta que, no seu início, pode ser parcialmente inibida por pré-tratamento local com capsaicina, conhecido alcalóide capaz de comprometer atividade de nociceptores. Esta inibição só atinge os primeiros momentos do efeito do LTB_4 , mas dá indício de que parte deste efeito tem a participação de componente neurogênico (DRAY & BEVAN, 1993). O antagonista não peptídico CP96,345 aboliu a hiperalgesia induzida por carragenina e no modelo da formalina, dando suporte à importância dos neuropeptídeos na hiperalgesia (DRAY, 1995).

A interação existente entre as fibras nociceptivas primárias e fibras simpáticas só ocorre durante reação inflamatória. De fato, durante a inflamação, nociceptores podem ser sensibilizados pela liberação de prostanóides e possivelmente SP pelas fibras simpáticas. Por outro lado, a estimulação do simpático ou a administração direta de noradrenalina é capaz de estimular nociceptores, estimulação esta bloqueada por antagonistas α -adrenérgicos, sugerindo a presença de receptores α -adrenérgicos nas fibras nociceptivas primárias (DRAY, 1995).

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO SIMPÁTICO

Como já foi dito, fibras simpáticas participam ativamente da hiperalgesia inflamatória, através da liberação de prostanóides e da presença de α_1 -receptores no nociceptor. O papel das fibras simpáticas na hiperalgesia é fundamental, pois interagem com vários sistemas e mediadores. Por exemplo, IL-8 estimula estas fibras à liberação de prostanóides (FERREIRA, 1993), a hiperalgesia causada por BK envolve a participação destas fibras (LEVINE et al., 1986), além da presença de α -receptores nas fibras nociceptivas primárias.

Em 1987, NAKAMURA & FERREIRA demonstraram a participação de fibras simpáticas na hiperalgesia em ratos, através de tratamento com agonistas e antagonistas adrenérgicos e dopaminérgicos. Em outro estudo, o mesmo grupo demonstrou a participação de fibras simpáticas no modelo de contorções abdominais em camundongos (DUARTE et al., 1988). Além de estudos experimentais, há estudos em humanos demonstrando que alguns estados dolorosos podem estar associados ao aumento da expressão de receptores α_1 -adrenérgicos em nociceptores. As interações entre alguns mediadores químicos da inflamação, que promovem hiperalgesia estão representadas na figura 1.

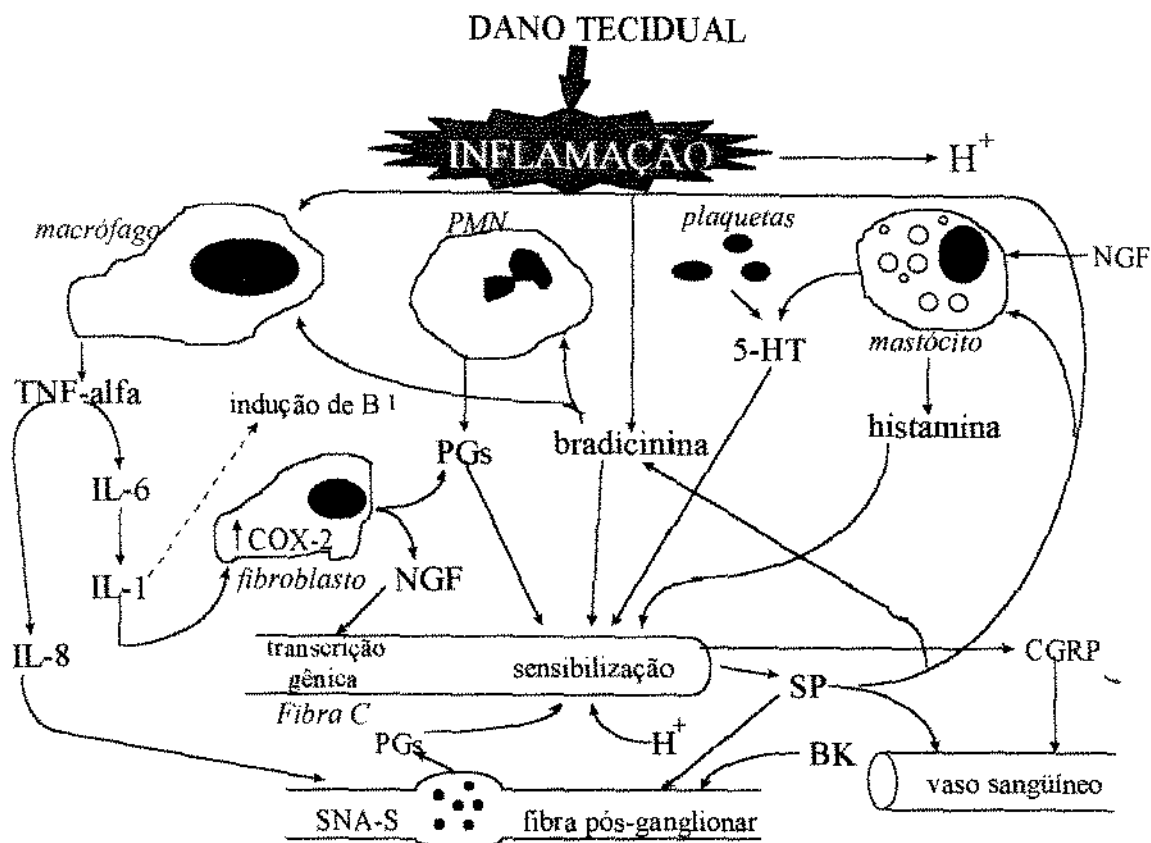


FIGURA 1. Esquema de algumas interações dos mediadores da inflamação envolvidos na hiperalgesia, segundo DRAY & BEVAN, 1993. CGRP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; COX-2, ciclooxigenase-2; 5-HT, serotonina; IL-1, IL-6, IL-8, interleucinas 1, 6 e 8; NGF, fator de crescimento neuronal; TNF-alfa, fator de necrose tumoral-alfa; SP, substância P.

2.3. CONTROLE DA DOR INFLAMATÓRIA

A dor inflamatória é, pois, resultado de uma complexa interrelação de sistemas que estão envolvidos na inflamação. Assim, sistemas enzimáticos (prostanóides, PAF e BK) interagem com fatores de crescimento (interleucinas, NGF), células (PMN, macrófagos, linfócitos e outras), produtos neuronais (neuropeptídeos) e fibras nervosas (pós-ganglionares do simpático e nociceptores) no sentido de proteger e imobilizar o tecido lesado, até que a causa da lesão seja definitivamente eliminada e o tecido restaurado. Deste modo, é lícito argumentar que a dor na inflamação representa um importante fator para a cura do tecido lesado, já que este evento amplifica reflexos protetores e imobiliza a parte agredida. CASEY, em 1992, cita vários estudos a respeito de sistemas parecidos com a hiperalgesia em animais invertebrados, e discute a importância deste processo na sobrevivência das espécies.

Dentro deste contexto, podemos afirmar que o controle da dor deve ser um processo que envolve vários sistemas, e o emprego de drogas que provoque a sua eliminação total nem sempre representa uma decisão terapêutica adequada.

O fato da dor inflamatória envolver vários sistemas, e a grande quantidade de agentes de ação analgésica, fazem com que a abordagem terapêutica do controle da dor seja um pouco mais complexa do que a simples escolha de um analgésico qualquer. No entanto, este conhecimento abre um leque bastante grande de possibilidades terapêuticas no tratamento mais individualizado, e portanto, com maior chance de sucesso.

FERREIRA (1990) propôs dividir as drogas analgésicas em três tipos, com base na sua forma de agir. Esta classificação é mais racional,

pois desvincula os analgésicos da classificação clássica dos antiinflamatórios:

Tipo I, drogas que são antagonistas de receptores excitatórios do nociceptor;

Tipo II, drogas que previnem a sensibilização do nociceptor;

Tipo III, drogas que bloqueiam a hiperalgesia.

2.4.1. DROGAS DO TIPO I

ANTI-HISTAMÍNICOS ANTI-H₁

Os antagonistas da histamina em receptores H₁ são os únicos recursos, deste grupo, que se encontram no mercado. Estas drogas são efetivas em tratamento de dor associada a prurido, mas são praticamente ineficazes na hiperalgesia inflamatória (VANE & BOTTING, 1987).

2.4.2. DROGAS DO TIPO II

Neste grupo está a maioria das drogas disponíveis para o tratamento da hiperalgesia. Grande parte deste arsenal terapêutico compreende os antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e os esteroidais (glicocorticóides).

AINEs

Fazem parte de um grande grupo heterogêneo quimicamente, mas que contém certas ações e efeitos adversos comuns. O protótipo do grupo é a aspirina, e tradicionalmente estas drogas são chamadas de antiinflamatórios do grupo da aspirina (INSEL, 1995).

O mecanismo de ação destas drogas foi estabelecido em 1971, por VANE, quando demonstrou que baixas concentrações de aspirina e indometacina inibem a produção enzimática de prostaglandinas. A primeira enzima que catalisa a síntese de prostaglandinas é a prostaglandina endoperóxido sintase (PGHS), ou ácido graxo cicloxigenase (COX). A COX converte o ácido aracdônico em endoperóxido intermediário instável PGG₂, que é reduzido em PGH₂ por uma peroxidase.

São conhecidas duas isoformas de cicloxigenase: cicloxigenase-1 (COX-1) e cicloxigenase-2 (COX-2), codificadas em genes diferentes, embora tenham o mesmo peso molecular e semelhantes sítios de ligação com o ácido aracdônico e AINEs, sendo que sítio ativo da COX-2 é, na verdade, um pouco maior que o da COX-1, permitindo a ligação com um espectro maior de substâncias (VANE & BOTTING, 1995). A COX-1 é uma isoforma constitutiva encontrada em vasos sanguíneos, estômago, rins e outros tecidos, e sintetiza PGs que regulam a atividade normal de células. Pouco ou nada de COX-2 é encontrado em tecidos normais, mas o contacto de células com LPS, forbol-ésteres, citocinas e fatores de crescimento aumentam a expressão de COX-2.

A maioria dos AINEs utilizados na terapêutica inibem não seletivamente COX-1 e COX-2, ou tem seletividade um pouco maior para COX-1 (INSEL, 1995). Felizmente, existem algumas exceções, em que a droga tem maior seletividade para COX-2, caso do diclofenaco e naproxeno (VANE & BOTTING, 1995), classicamente conhecidos pela baixa agressividade ao trato gastrointestinal. A descoberta da COX-2 levou muitos laboratórios à procura de novas drogas que fossem muito seletivas para esta enzima, e assim evitar o principal efeito adverso das drogas deste grupo, que é a agressividade ao trato gastrointestinal, principalmente o estômago. Muitos protótipos estão sendo estudados, e pelo menos uma droga com

estas características já foi lançada no mercado brasileiro: o meloxicam, que é três vezes mais seletivo para COX-2, e interfere muito pouco com a produção de PGs na mucosa estomacal (VANE & BOTTING, 1995).

Embora a pesquisa de inibidores seletivos da COX-2 tenha vistas aos seus efeitos antiinflamatórios e não analgésicos, estes acompanham naturalmente os primeiros. No entanto, a aspirina, que perde terreno nesta disputa quando o efeito procurado é antiinflamatório, como analgésico ela segue ainda como padrão, mesmo porque a dose analgésica da aspirina é pelo menos três vezes menor que a dose antiinflamatória, o que diminui bastante a incidência de acidentes gástricos. Não podemos esquecer, porém, que todas estas drogas inibem síntese de prostaglandinas, portanto são naturalmente eficazes em dor associada a processo inflamatório, e não têm ação sobre a dor já instalada, e sim previnem a hiperalgesia ainda não iniciada.

A indometacina é um AINE do grupo químico indol (INSEL, 1995), é cerca de 60 vezes mais potente para COX-1 (VANE & BOTTING, 1995), e figura entre as AINEs mais agressivas ao TGI. No entanto, é potente antiinflamatório, e atua em estados dolorosos em que outros AINEs são ineficazes. O mecanismo de ação analgésica para dor não inflamatória da indometacina ainda não está esclarecido. A inibição da COX pela indometacina segue o mesmo mecanismo irreversível da aspirina quando o ensaio é feito em com a enzima isolada, mas é reversível quando o ensaio é feito com células íntegras (RANG & DALE, 1993). A indometacina é utilizada como droga padrão na metodologia experimental de pesquisa de inflamação e drogas antiinflamatórias e analgésicas.

ANTIINFLAMATÓRIOS ESTEROIDAIIS

São derivados sintéticos e semi-sintéticos da hidrocortisona, glicocorticóide sintetizado e liberado pela córtex adrenal.

Os glicocorticóides, como antiinflamatórios, são, de longe, as drogas mais eficazes e que inibem mais completamente a reação inflamatória. Seus efeitos antiinflamatórios baseiam-se nas suas ações sobre as células sanguíneas que medeiam a inflamação, parede vascular e células do tecido conjuntivo. Podem inibir a liberação de enzimas lisossomais, a resposta de neutrófilos a agentes quimiotáticos, diminuem o edema e a interação de células sanguíneas com o endotélio vascular, diminuindo, portanto a leucodiapedese. Os glicocorticóides inibem também síntese de DNA em fibroblastos na pele e síntese protéica, especialmente a síntese de colágeno (JOHNSON et al., 1982). Suas ações incluem também inibição da liberação de citocinas e outros mediadores, inibição da migração de leucócitos, inibição da liberação de prostanóides e PAF, modulação de sistemas enzimáticos envolvidos na inflamação e efeito sinérgico ou de facilitação sobre moléculas endógenas, como as catecolaminas (SCHLEIMER, 1993).

Os glicocorticóides interagem com receptores citoplasmáticos, membros de uma família de supergenes que inclui receptores citosólicos para outros hormônios, como a progesterona e estrogênio, hormônio da tireóide, ácido retinóico e vitamina D. Os receptores para os glicocorticóides estão presentes em quase todas as células do organismo, mas a sua densidade varia de célula para célula, e sua estrutura já é conhecida. Uma vez que o glicocorticóide liga-se ao seu receptor, este ativa-se e alcança o núcleo, onde o complexo ativado liga-se ao DNA em um sítio chamado de Elemento Responsivo a Glicocorticóides (GRE). Isto muda o padrão de

transcrição, e o resultado é indução ou inibição do gene (BARNES & ADCOCK, 1993).

Os glicocorticóides podem controlar a reação inflamatória inibindo vários eventos da inflamação, através do aumento ou diminuição da transcrição gênica. Seu efeito sobre os prostanóides deve-se à indução de lipocortina 1, uma proteína de 37kDa que inibe a enzima fosfolipase A_2 , diminuindo assim a quantidade de prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos e PAF. Os glicocorticóides induzem também as enzimas ACE e NEP (enzima conversora de angiotensina e endopeptidase neutra), que degradam bradicinina. A indução da expressão de β_2 -adrenorreceptor, tem especial importância no controle da asma.

Por outro lado, a inibição da transcrição gênica de vários fatores envolvidos na reação inflamatória também faz parte das ações dos glicocorticóides. Assim, eles inibem a indução de COX_2 , de iNOS e de citocinas importantes na reação inflamatória, como IL- 1β , IL-2 e TNF α . O efeito dos glicocorticóides sobre a transcrição de citocinas deve-se à interação de receptores de glicocorticóides com GRE negativo, resultando na repressão da transcrição gênica (DI ROSA et al., 1985; BARNES & ADCOCK, 1993; SCHLEIMER, 1993; VANE & BOTTING, 1995).

A indução de certos elementos e a inibição de outros fazem com que os glicocorticóides sejam potentes antiinflamatórios, capazes de inibir vários fenômenos da inflamação, como por exemplo, o edema, acumulação de neutrófilos e a dor.

Sua eficácia seria, de longe, motivo para que estas drogas fossem praticamente as únicas a serem utilizadas como antiinflamatórios, não fossem seus efeitos adversos. Seus efeitos antiinflamatórios dependem do mesmo mecanismo de seus efeitos fisiológicos (DI ROSA et al., 1985), por isso, os glicocorticóides atuam sempre tanto sobre a inflamação como

sobre outras estruturas orgânicas que são alvo de ação destas substâncias. Os glicocorticóides exercem vários efeitos metabólicos importantes, que limitam o seu uso prolongado.

O metabolismo ósseo é afetado pela diminuição da absorção intestinal de Ca^{2+} , aumento de sua excreção renal e inibição da síntese proteica da matriz óssea, causando osteoporose cortisônica, que pode ser atenuada com um aumento na ingestão de cálcio e vitamina D.

Quanto ao metabolismo protéico, ocorre aumento da degradação de proteínas, inibição da síntese protéica periférica e hiperaminoacidúria, levando a um balanço negativo de nitrogênio. Conseqüentemente, há um desgaste das estruturas proteicas dos tecidos, levando à atrofia muscular, fragilidade vascular, atrofia de pele, estrias cutâneas e inibição do crescimento em crianças.

No metabolismo lipídico, os glicocorticóides inibem a lipogênese dos membros, mas a aumentam no abdômen e dorso, causando o quadro de obesidade típica da síndrome de Cushing.

Os glicocorticóides causam redução na captação e utilização de glicose e aumento da gliconeogênese, resultando em tendência à hiperglicemia. Há aumento concomitante do armazenamento de glicogênio, provavelmente decorrente da secreção de insulina em resposta ao aumento da glicemia. Em indivíduos predispostos, pode ocorrer diabetes cortisônico.

Em geral, os efeitos colaterais dos glicocorticóides ocorrem com maior freqüência em tratamentos prolongados. Tratamento com dose única, mesmo quando a dose empregada é alta, não costuma oferecer riscos ao paciente (SCHIMMER & PARKER, 1995).

O uso de glicocorticóides em inflamações crônicas, devido aos seus efeitos adversos, é complicado e oferece riscos ao paciente. No entanto, ainda não existe droga mais eficaz para o controle da reação

inflamatória, principalmente quando atinge um quadro crônico. Por isso, muito se investe para o desenvolvimento de novas drogas com os efeitos antiinflamatórios dos glicocorticóides, mas sem o leque de efeitos adversos que acompanham o tratamento prolongado com estas drogas.

2.3.3. DROGAS DO TIPO III

BLOQUEADORES DIRETOS DO NOCICEPTOR

Drogas como a dipirona e mircena (terpeno extraído da erva cidreira) têm ação analgésica, mas não inibem o desenvolvimento de edema nas doses terapêuticas. A dipirona, diferente dos inibidores de ciclooxigenase, é efetiva em inibir hiperalgesia já instalada, induzida experimentalmente por administração de PGE₂ ou isoprenalina (LORENZETTI & FERREIRA, 1985).

DUARTE et al., em 1992, demonstraram que estas drogas agem via estimulação de síntese de óxido nítrico (NO). O NO sintetizado estimularia a guanidil-ciclase, aumentando, portanto, o conteúdo de GMPc intracelular, e conseqüentemente diminuindo os níveis de Ca²⁺, causando uma “*down-regulation*” no nociceptor hiperreativo. Os autores propõem que este mecanismo, via arginina-NO-GMPc, seja o denominador comum para os analgésicos periféricos que bloqueiam diretamente a hiperalgesia.

Neste grupo estariam drogas como a dipirona, mircena, acetilcolina e drogas colinérgicas, derivados quaternários da morfina e a própria morfina, que parece agir, periféricamente, deste modo (FERREIRA et al., 1991; FERREIRA et al, 1991a).

Interessante citar que a síntese de óxido nítrico, em nível periférico, causa “*down-regulation*” no nociceptor. No sistema nervoso

central, mais especificamente no corno dorsal, está relacionado com o sistema de receptores NMDA. A estimulação destes receptores aumenta a síntese de NO a partir da arginina, e o NO é um importante mediador dos efeitos via NMDA, como a nocicepção. A administração intratecal, em animais de laboratório, de um antagonista de síntese de NO, o L-NMMA, produz antinocicepção dose dependente em diferentes testes nociceptivos. Estes resultados dão suporte à hipótese de que a biossíntese de NO no cérebro e na medula espinhal está envolvida na nocicepção, e que o uso de inibidores de síntese de NO poderia ser um novo mecanismo para induzir analgesia espinhal (GORDH et al., 1995).

BLOQUEADORES INDIRETOS DO NOCICEPTOR

As drogas deste grupo atuam bloqueando indiretamente o nociceptor, através da estimulação de liberação de substâncias semelhantes às encefalinas, via estimulação de α_2 -adrenoceptor. Fazem parte deste grupo a clonidina, um agonista α_2 -adrenoceptor de ação central importante, e uma substância chamada de St-91, que é análoga à clonidina, mas não atravessa barreira hematoencefálica, e tem ação antinociceptiva (NAKAMURA & FERREIRA, 1988).

2.4. DEFLAZACORT

O deflazacort é uma droga do grupo dos antiinflamatórios glicocorticóides, recebendo também as denominações genéricas de oxazacort ou azacortenol, sendo comercializado no Brasil e em outros países da América do Sul e da Europa com o nome fantasia de CALCORT®. É um pó cristalino fino e esbranquiçado, que dilui-se livremente em ácido acético e em diclorometano; pouco solúvel em metanol e em acetona. Sua estrutura química está ilustrada na Figura 1.

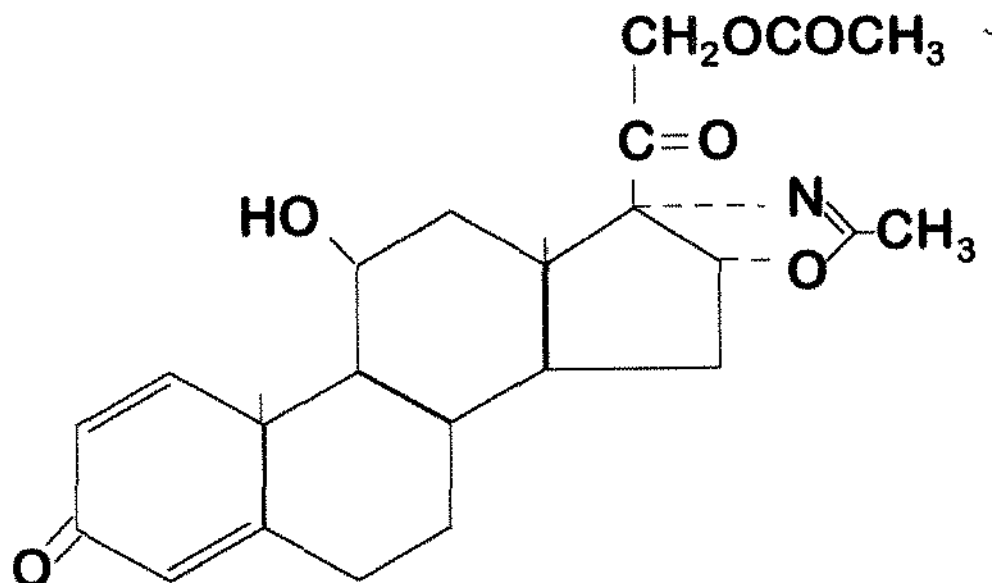


FIGURA 2. Estrutura química do deflazacort.

2.4.1. PERFIL FARMACOCINÉTICO

O perfil farmacocinético do deflazacort foi bem definido em alguns animais (ratos, cães e macacos) e em seres humanos. Em todas as espécies estudadas, o deflazacort sofre biotransformação logo que chega na corrente sanguínea, e é desacetilado a 21-desacetil-deflazacort (ASSANDRI

et al., 1986). Este metabólito ativo é bem distribuído pelo organismo, mas pobremente na pele, e a meia-vida plasmática para a primeira fase de eliminação foi de uma a duas horas em ratos. A absorção é rápida, com pico plasmático (após administração oral) em uma a duas horas, e a taxa de ligação a proteínas plasmáticas é de 62% em ratos. A eliminação é praticamente total após 24 horas (ASSANDRI et al., 1980).

A farmacocinética do deflazacort em seres humanos é consistente com aquela observada em animais. Em seres humanos, sua absorção ocorre rapidamente após a administração oral, com uma biotransformação quase imediata ao metabólito ativo 21-desacetil-deflazacort, que é responsável pela ação farmacológica da droga, distribuindo-se amplamente nos tecidos e sendo rapidamente eliminado do plasma, com uma meia-vida de aproximadamente 1,5 hora (MARTINELLI, et al., 1979.). A maior parte da dose administrada é excretada na urina sob a forma de metabólitos, ocorrendo principalmente durante as primeiras oito horas após a administração, e é quase completa após o período de vinte e quatro horas (ASSANDRI et al., 1982).

2.4.2. AÇÕES FARMACOLÓGICAS

O deflazacort, de maneira similar aos demais glicocorticóides, apresenta múltiplos mecanismos de ação antiinflamatória. Devido ao maior grau de conhecimento do sistema imunológico e seu papel complexo na fisiopatologia da inflamação, concentrou-se a atenção em componentes celulares específicos e mensageiros químicos envolvidos na resposta imunológica.

Quando um macrófago depara-se com um antígeno pela primeira vez, o corpo estranho é engolfado, processado e então finalmente apresentado na superfície para ser reconhecido pelos linfócitos-T auxiliares.

Neste instante, o macrófago produz a interleucina-1, uma potente citocina que ativa as células-T auxiliares (HANDSCHUMACHER, 1990).

De acordo com SNYDER & UNANUE (1982), o deflazacort, tal como os outros glicocorticóides, presumivelmente age neste estágio da resposta imunológica, ou seja, inibindo a atividade da IL-1 e sua produção pelos macrófagos, destarte impedindo a ativação dos linfócitos-T auxiliares e, portanto, interrompendo o restante da resposta imunológica.

Obviamente, o deflazacort e os outros glicocorticóides também apresentam outras modalidades adicionais de ação antiinflamatória. Eles estabilizam as membranas lisossômicas dos leucócitos, prevenindo a liberação de enzimas nocivas que possam danificar ou destruir tecidos viáveis do hospedeiro. Também inibem o acúmulo de macrófagos em áreas inflamadas e diminuem a permeabilidade das paredes capilares aos fluídos e células inflamatórias responsáveis pela formação de edemas (MARCOLONGO et al., 1984).

O deflazacort foi estudado em ratos após a administração por via oral e intravenosa em diversos testes de atividade antiinflamatória: edema de pata de rato induzido por carragenina e por nistatina, granuloma por *pellet* de algodão e artrite por adjuvante em ratos (SCHIATTI et al., 1980). Nestes estudos, ele foi comparado principalmente com a prednisolona e dexametasona. O deflazacort foi mais potente antiinflamatório que a prednisolona e menos que a dexametasona, mas teve duração maior que a dexametasona na inibição do edema induzido por nistatina.

Em estudos clínicos, o deflazacort mostrou-se pouco menos potente que a prednisona e metilprednisolona. Em 1987, LUND et al. definiram a potência relativa antiinflamatória do deflazacort e da prednisona em tratamento de polimialgia reumática. Seus resultados mostraram que a

potência do deflazacort foi de 0,83 e da prednisona foi de 0,66, em base de peso. AVIOLI (1993) estabeleceu que a razão de doses de deflazacort em relação à prednisona e metilprednisolona é 1,28:1 e 1,6:1 respectivamente.

2.4.3. EFEITOS ADVERSOS

O tratamento com glicocorticóides afeta o metabolismo de cálcio e fósforo, e formação e reabsorção ósseas, fatos que dependem de muitos fatores, ocorrendo mudanças com a idade e estados patológicos (HAHN, 1978). A osteoporose tem sido citada como o efeito adverso mais incapacitante da terapia a longo prazo com glicocorticóides. Isto tem sido reconhecido desde 1932, quando Cushing descreveu a descalcificação esquelética como uma ocorrência secundária da terapia a longo prazo com glicocorticóides (JOFFE, 1991).

Estudos clínicos indicam que o deflazacort pode ser o protótipo de glicocorticóide com bom desempenho na ação antiinflamatória, mas com baixa atividade sobre o metabolismo ósseo. HAHN et al., em 1980 demonstraram que o deflazacort, em doses de 12-60mg/dia, durante 10-30 dias, teve menor efeito sobre a excreção de cálcio e sobre a reabsorção óssea, e não apresentou inibição de absorção intestinal de cálcio tão grande quanto a que apresentaram a prednisona, triamcinolona e betametasona.

Em crianças, o deflazacort também interferiu menos no metabolismo ósseo que a prednisona, em estudo que envolveu artrite reumatóide juvenil, com tratamento de um ano. As crianças que receberam deflazacort, após um ano de terapia, foram mais capazes de manter o teor mineral de suas colunas dorsais em níveis adequados a sua altura e peso, do que as crianças que receberam prednisona (LOFTUS et al, 1991).

Outro estudo clínico, com mulheres na pré-menopausa, avaliou o desempenho do deflazacort e prednisona, durante um ano de tratamento. Os resultados mostraram que o tratamento com deflazacort provocou perda de 0,2% no conteúdo de minerais do organismo, e com prednisona a perda foi de 0,7% mas a diferença não foi significativa. Não houve diferença de densidade óssea nos dois tratamentos, mas o tratamento com deflazacort foi mais eficaz em diminuir os sinais da doença (CARUSO et al., 1993).

Outro efeito adverso causado por uso prolongado de glicocorticóides é a diabetes cortisônica, que ocorre devido ao aumento na produção hepática de glicose e a diminuição de sua captação pelos tecidos. O grau de intolerância à glicose, no entanto, parece depender não apenas da dose e da duração do tratamento, como também do glicocorticóide empregado (PAGANO et al., 1989).

Vários estudos, tanto em pacientes diabéticos (BRUNO et al., 1987), quanto em indivíduos normais (BUNIVA et al., 1979), mostraram que o deflazacort, quando comparado à prednisona e à betametasona, provocou menores variações na glicemia em indivíduos normais e menor incidência de perda do controle da glicose em pacientes diabéticos.

O tratamento prolongado com glicocorticóides ainda é um problema a ser resolvido, pois envolve perigo para o paciente, principalmente pelos efeitos metabólicos destas drogas. Como o mecanismo de ação antiinflamatória dos glicocorticóides está associado ao seu mecanismo de ação fisiológica, fica difícil o desenvolvimento de um glicocorticóide sem efeitos colaterais importantes, que tenha preservado, no entanto, sua atividade antiinflamatória. O caminho, talvez seja o desenvolvimento de uma droga que atue de maneira parecida aos glicocorticóides na inflamação, mas não tenham estrutura esteroideal, de modo a que escape dos efeitos adversos comuns a este grupo de drogas.

Enquanto isto não ocorre, a escolha do glicocorticóide deve se pautar não só pela sua potência e duração de ação antiinflamatória, mas pela incidência de efeitos adversos. Neste contexto, o deflazacort pode ser uma boa alternativa para pacientes diabéticos, crianças e idosos, pela menor capacidade de produzir osteoporose e menor incidência de efeitos deletérios sobre o balanço de glicose no organismo.

PROPOSIÇÃO

3. PROPOSIÇÃO

Este trabalho tem por objetivo avaliar experimentalmente as ações analgésica e antiinflamatória do deflazacort, estabelecendo alguns parâmetros.

Para isto, foram utilizados três modelos experimentais:

- I. Contorções induzidas pelo ácido acético em camundongos, conforme descrito por KOSTER et al, em 1959.
- II. Teste da Formalina, descrito por DUBUISSON & DENNIS em 1977.
- III. Migração leucocitária de PMN em cavidade peritoneal de camundongos, como descrito por FRUHMANN, em 1964.

MATERIAL E MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. MATERIAL

4.1.1. ANIMAIS

Foram utilizados, ao todo, 578 camundongos SWISS machos e fêmeas, pesando entre 22 e 30g. Os animais foram fornecidos pelo Biotério do Setor de Ciências Biológicas da UFPR, e mantidos em condições controladas de temperatura e luminosidade antes e durante o tempo experimental. A alimentação foi feita com ração balanceada e água “ad libitum”.

4.1.2. DROGAS E REAGENTES

Solução fisiológica injetável apirogênica (Endomed)

Dexametasona (Decadron®, injetável, solução 4mg/ml,
Prodome)

Deflazacort (Calcort®, comprimidos de 6mg, Merrell Lepetit)

Ácido acético P.A. (Reagen)

Indometacina (Sigma)

Formol líquido 40% (Biophar)

Carrageenan grade IV - Lambda carrageenan (Sigma)

Cristal Violeta (Sigma)

Éter etílico ()

4.1.3. MATERIAL DE LABORATÓRIO E EQUIPAMENTOS

Seringas descartáveis

Agulhas descartáveis

Funis de vidro

Pipetas

Material cirúrgico: tesouras e pinças

Tubos da ensaio

Tubos capilar

Lâminas e lamínulas

Cronômetros

Microscópio óptico

4.1.4. ALGUMAS SOLUÇÕES UTILIZADAS

Solução-mãe de Deflazacort: solução 1mg/mL, que foi feita pulverizando-se um comprimido de Calcort® em solução fisiológica apirogênica, em volume total de 6,0mL. A mistura foi então colocada em banho de ultra-som por 5 minutos, separada em alíquotas, e estas guardadas a -20°C.

Solução de uso de Deflazacort: a solução-mãe foi diluída com solução fisiológica apirogênica, sempre na hora do uso, e a concentração final dependia da dose a ser administrada. As concentrações utilizadas foram: 0,015mg/mL; 0,03mg/mL; 0,06mg/mL e 0,12mg/mL.

Veículo controle: solução fisiológica apirogênica.

Solução de uso de Dexametasona: a solução comercial (4,0mg/mL) foi diluída com solução fisiológica apirogênica em várias concentrações, dependendo da dose utilizada. Esta solução foi sempre feita na hora do uso. As concentrações foram: 0,2mg/mL; 0,3mg/ml e 0,4mg/mL.

Indometacina 0,2mg/mL: a indometacina foi dissolvida em NaHCO₃ 0,5%, na hora do uso.

Líquido de Türk: solução de cristal violeta 0,05% em ácido acético 30%. Esta solução foi feita e guardada em temperatura ambiente até a hora do uso.

Carragenina 10mg/mL: a carragenina foi dissolvida em solução fisiológica apirogênica, através de intensa agitação com a ajuda de uma seringa, e sempre feita na hora do uso.

PBS: Solução de NaCl M/15 tamponada com tampão fosfato M/15, pH7,2.

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Contorções abdominais pelo ácido acético (KOSTER et al., 1959). 278 camundongos machos, pesando de 23 a 30g foram tratados com solução fisiológica apirogênica (0,1ml/10g, *ip*), indometacina (2,0mg/kg, *sc*) e doses crescentes de dexametasona (1 a 4 mg/kg, *ip*) e

deflazacort (0,075 a 2,4mg/kg, *ip*). Após 60 minutos, receberam injeção intraperitoneal de solução 0,8% de ácido acético (80mg/kg).

Injetado o ácido acético, um cronômetro foi acionado e o animal foi colocado sob um funil de vidro (25 cm de diâmetro), onde ficou sob observação durante quinze minutos.

As contorções caracterizam-se por contração da musculatura abdominal seguida de extensão de uma ou das duas patas traseiras. O número de vezes que o animal apresentou o quadro descrito durante o período de observação foi considerado resposta álgica para os respectivos tratamentos.

4.2.2. Teste da Formalina (DUBUISSON & DENIS, 1977).

200 camundongos machos, pesando 23 a 30g, foram tratados com solução fisiológica apirogênica (0,1mL/10g, *ip*), indometacina (2,0mg/kg, *sc*) e doses crescentes de dexametasona (1 a 4 mg/kg, *ip*) e deflazacort (0,075 a 2,4mg/kg, *ip*). Após 60 minutos, receberam injeção *sc* de 0,02mL de solução aquosa 1% de formol na região dorsal da pata traseira esquerda.

Imediatamente após a injeção de formol, o animal foi colocado sob um funil de vidro (25cm de diâmetro), onde ficou sendo observado durante 60 minutos.

O teste da formalina é clássico quando se quer diferenciar a dor neurogênica da dor de origem inflamatória. Quando o animal é injetado, imediatamente após, e durante aproximadamente 5 minutos, demonstra claros sinais de que está sentindo dor: lambe, morde, treme e levanta a pata injetada. Esta fase é a Fase I, e a dor demonstrada pelo animal é decorrente da estimulação direta do formol sobre fibras nervosas. Decorrido este tempo, o animal cessa de demonstrar dor e volta-se para explorar o ambiente em que se encontra. Passados cerca de 30 minutos da injeção de formol, o

animal volta a demonstrar os sinais de dor já referidos. Esta é a Fase II, e a dor tem origem na reação inflamatória desenvolvida no local da injeção.

Os parâmetros de dor utilizados nesta metodologia foram: lambar, morder e levantar a pata injetada. Os resultados foram expressos como o tempo acumulado em cada fase que o animal passou lambendo, mordendo e levantando a pata injetada, em segundos.

4.2.3. Migração leucocitária em cavidade peritoneal de camundongos (FRUHMANN, 1964): 110 camundongos fêmeas, pesando de 22 a 26g, foram tratados com solução fisiológica apirogênica (0,1mL/10g, *ip*), indometacina (2,0mg/kg, *sc*) e doses crescentes de dexametasona (1 a 4 mg/kg, *ip*) e deflazacort (0,075 a 2,4mg/kg, *ip*). Após 60 minutos receberam injeção intraperitoneal de 1mg de carragenina. Decorridas 4 horas, os animais foram anestesiados com éter etílico e sacrificados. Em seguida, a pele do abdômen foi seccionada e o tecido muscular foi exposto. Com uma seringa e agulha de pequeno calibre, foi injetado 3,0mL de PBS contendo heparina (5UI/mL) no peritônio. Após, este foi delicadamente massageado, e o lavado peritoneal foi retirado com uma seringa de plástico e agulha de grosso calibre. O volume de lavado peritoneal retirado foi sempre 2,0mL, sendo que 0,9mL foi colocado em 0,1mL de líquido de Türk para posterior contagem das células. Foram feitas as contagens global (objetiva de 40x) e diferencial (objetiva de 100x) das células do exsudato peritoneal, e até o momento das contagens, o lavado peritoneal foi guardado em geladeira. Os lavados que, a olho nu mostraram-se hemorrágicos, foram desprezados.

Os resultados foram expressos em milhões de células totais e milhões de leucócitos polimorfonucleares (PMN)/mL de exsudato peritoneal.

4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram sempre expressos como média \pm erro padrão da média. Os dados foram submetidos à análise de variância e as médias serão comparadas através do teste de DUNNETT para estabelecimento de diferença do grupos experimentais em relação ao grupo controle, e do teste de TUKEY-KRAMER para o estabelecimento de diferença entre os tratamentos, em nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

O programa utilizado para a execução destes testes foi JUMP versão 3.1, SAS Institute Inc.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 CONTORÇÕES ABDOMINAIS

No teste de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, o deflazacort inibiu significativamente ($p < 0,05$) o número de contorções nas doses de 0,15mg/kg a 2,4 mg/kg; já o tratamento com a dexametasona provocou uma inibição estatisticamente significativa ($p < 0,05$) a partir da dose de 2,0mg/kg, o mesmo acontecendo com a indometacina ($p < 0,05$), na dose utilizada. As médias do número de contorções abdominais dos grupos experimentais estão na tabela 1. Os dados individuais encontram-se no Apêndice deste trabalho.

TABELA 1. Valores Médios do Número de Contorções Abdominais Induzidas pelo Ácido Acético

GRUPOS	SALINA 0,9%	INDOM 2mg/kg	DEFLAZACORT mg/kg						DEXAMETASONA mg/kg			
			0,075	0,15	0,30	0,60	1,2	2,4	1,0	2,0	3,0	4,0
Média	32,1	13,3*	26,3	18,8*	16,7*	14,7*	14,5*	9,6*	22,8	22,2*	14,8*	14,3*
SEM	0,96	2,99	2,57	3,39	3,22	2,20	2,73	1,96	4,54	3,58	1,86	1,55
N	91	11	12	12	12	18	18	12	6	11	12	48

SEM = Erro Padrão da Média

N = tamanho da amostra

* diferente do controle para $p < 0,05$ - Teste de Dunnett

A tabela 1 mostra que o tamanho da amostra dos grupos controle e dexametasona 4,0mg/kg diferem bastante do tamanho da amostra dos demais grupos. Isto ocorreu porque não foi possível executar todas as doses de cada metodologia em um mesmo dia. Assim, o teste foi feito durante vários dias, e em cada experimento os grupos controle e

dexametasona 4,0mg/kg acompanharam os grupos experimentais. No caso da dexametasona 4,0mg/kg, ela só serviu como controle a partir do início do emprego desta dose, após os experimentos com as doses menores, motivo pelo qual sua amostra é maior que a dos demais grupos experimentais, e menor que a do grupo controle.

Os valores obtidos neste modelo foram submetidos à análise de variância, e o valor de F foi de 16,633, significativo em nível de 5%. Para comparar os grupos tratados com o grupo controle (salina 0,9%), foi realizado o teste de Dunnett, que mostrou que os tratamentos com deflazacort, a partir da dose de 0,15mg/kg, dexametasona a partir de 2,0mg/kg e indometacina 2,0mg/kg diminuíram o número de contorções abdominais, em nível de significância de 5%. Para comparar as médias dos grupos tratados entre si, foi aplicado o teste de Tukey-Kramer. De acordo com os resultados, o tratamento com deflazacort 2,4mg/kg e com dexametasona 4,0mg/kg foram diferentes apenas quando comparados com o tratamento com deflazacort 0,075mg/kg ($p < 0,05$).

Embora as doses de deflazacort menores que 2,4mg/kg tenham sido diferentes do controle, o tratamento com este glicocorticóide não diferiu do tratamento com dexametasona nas doses de 2,0 a 4,0mg/kg ou indometacina 2,0mg/kg.

Os dados relativos à análise estatística encontram-se no Apêndice deste trabalho.

Para uma melhor avaliação da grandeza das médias obtidas no teste de contorções abdominais, observar o gráfico 1.

Contorções Abdominais

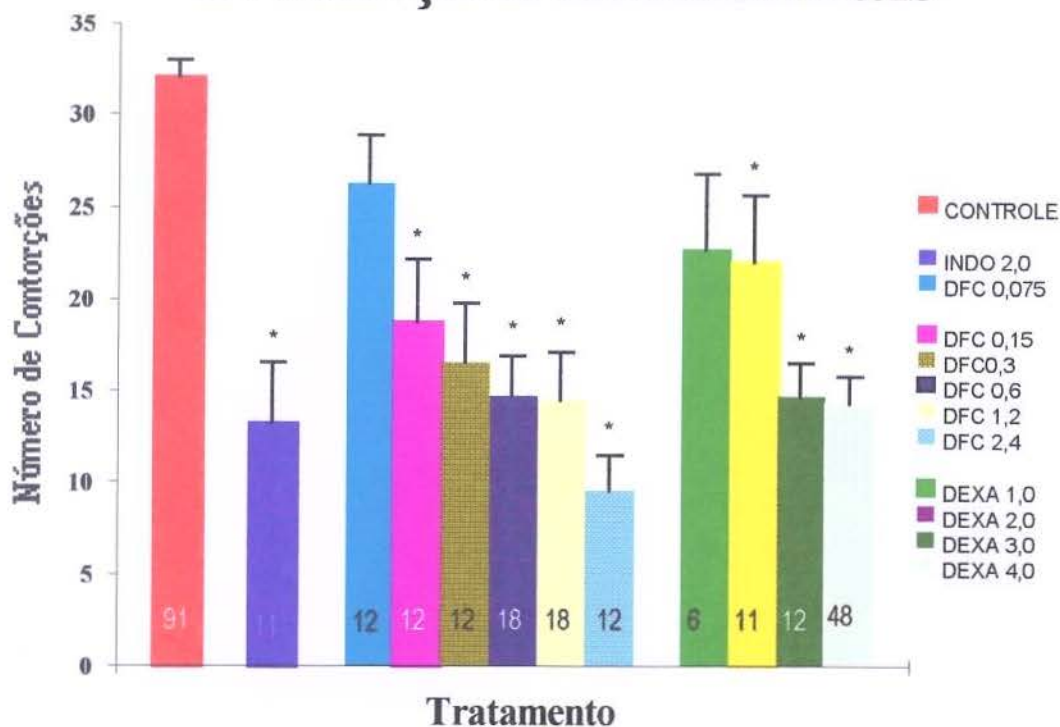


GRÁFICO 1. Valores médios do número de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, em função do tratamento.

Cada barra representa a média do número de contorções. Os números dentro das barras referem-se ao tamanho da amostra.

A marca * representa que o grupo foi diferente do controle ao nível de significância de 5% (Teste de Dunnett).

5.2 TESTE DA FORMALINA

No teste da formalina, nenhum dos tratamentos interferiu significativamente ($p < 0,05$), quando comparados ao grupo controle (salina 0,9%), na primeira fase da resposta, como mostram a tabela 2 e o gráfico 2.

TABELA 2. Valores Médios do Tempo (s) de Reação ao Teste da Formalina - Primeira Fase

GRUPOS	SALINA 0,9%	INDOM. 2,0mg/kg	DEFLAZACORT mg/kg						DEXAMETASONA mg/kg			
			0,075	0,15	0,3	0,6	1,2	2,4	1,0	2,0	3,0	4,0
MÉDIA	183,2	158,3	219,0	172,1	195,0	185,0	175,2	176,7	174,0	174,0	170,6	174,2
SEM	6,745	7,093	31,641	8,231	14,852	12,522	9,666	22,491	12,6	12,845	12,41	15,771
N	36	11	8	11	8	9	10	8	7	9	8	8

SEM = Erro Padrão da Média

N = Tamanho da amostra

Formalina - Primeira Fase

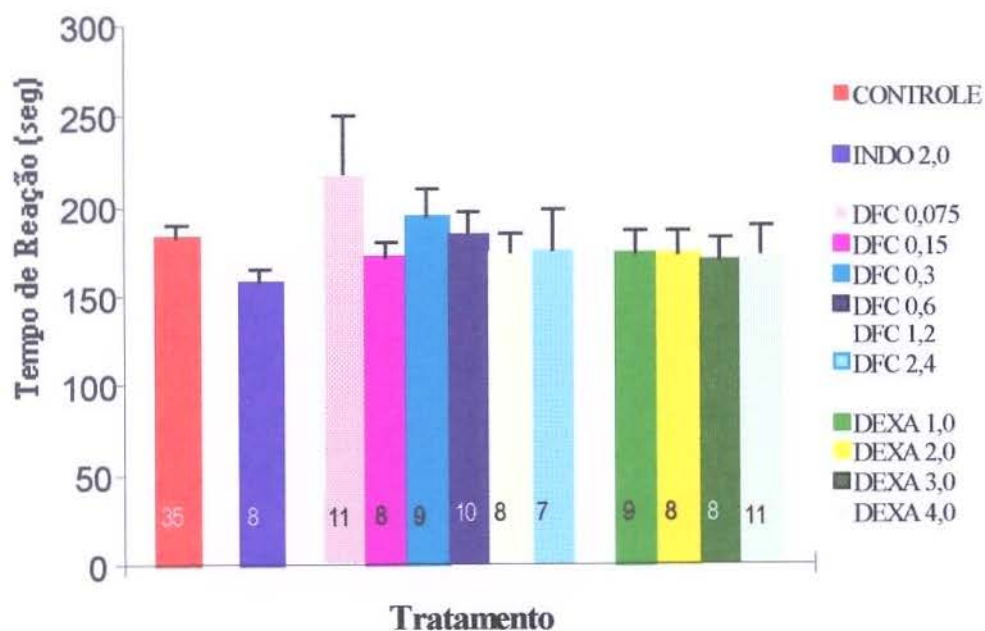


GRÁFICO 2. Valores Médios do Tempo de Reação à injeção de formalina, nos 10 primeiros minutos de resposta, de acordo com o tratamento.

- número dentro da barra refere-se ao tamanho da amostra do respectivo grupo.

A segunda fase da resposta à injeção *sc* de formalina na pata traseira dos camundongos, dez a sessenta minutos após o desafio, foi inibida pelo deflazacort, nas doses de 1,2mg/kg e 2,4mg/kg; dexametasona nas doses 2,0mg/kg, 3,0mg/kg e 4,0mg/kg, e indometacina 2,0mg/kg ($p < 0,05$).

As médias dos tempos da segunda fase de resposta ao teste da formalina encontram-se na tabela 3.

TABELA 3. Valores Médios do Tempo de Reação (s) ao Teste da Formalina - Segunda Fase

GRUPOS	SALINA 0,9%	INDOM. 2,0mg/kg	DEFLAZACORT mg/kg						DEXAMETASONA mg/kg			
			0,075	0,15	0,3	0,6	1,2	2,4	1,0	2,0	3,0	4,0
MÉDIA	246,5	153,0*	178,3	159,4	219,2	175,0	120,1*	135,4*	243,5	134,8*	139,6*	144,3*
SEM	18,90	19,21	39,05	22,77	14,31	22,42	21,95	29,89	29,09	39,38	22,72	10,26
N	36	11	8	11	8	9	10	8	7	9	8	8

SEM = Erro Padrão da Média

N = Tamanho da amostra

* diferente do controle, ao nível de significância de 5% - Teste de Dunnett

Os dados da tabela 3 foram submetidos à análise de variância, e o valor de F foi 3,492, significativa em nível de 5%. Para analisar os grupos tratados em relação ao grupo controle (salina 0,9%), foi realizado o teste de Dunnett, que indicou que o deflazacort, a partir da dose de 1,2mg/kg, a dexametasona (2,0mg/kg em diante) e a indometacina 2,0mg/kg diminuíram significativamente o tempo de segunda fase deste teste ($p < 0,05$). Para comparar as médias dos grupos tratados entre si, foi aplicado o teste de Tukey-Kramer. Os resultados apontam que os tratamentos que induziram resposta diferente do controle não foram diferentes entre si ($p < 0,05$). Assim, não houve diferença entre o tratamento com deflazacort, nas diversas doses, em relação ao tratamento com dexametasona ou indometacina.

Os dados individuais e da análise estatística encontram-se no Apêndice deste trabalho.

A representação gráfica das médias do tempo, em segundos, da segunda fase dos grupos experimentais está apresentada no gráfico 3.

Formalina - Segunda Fase

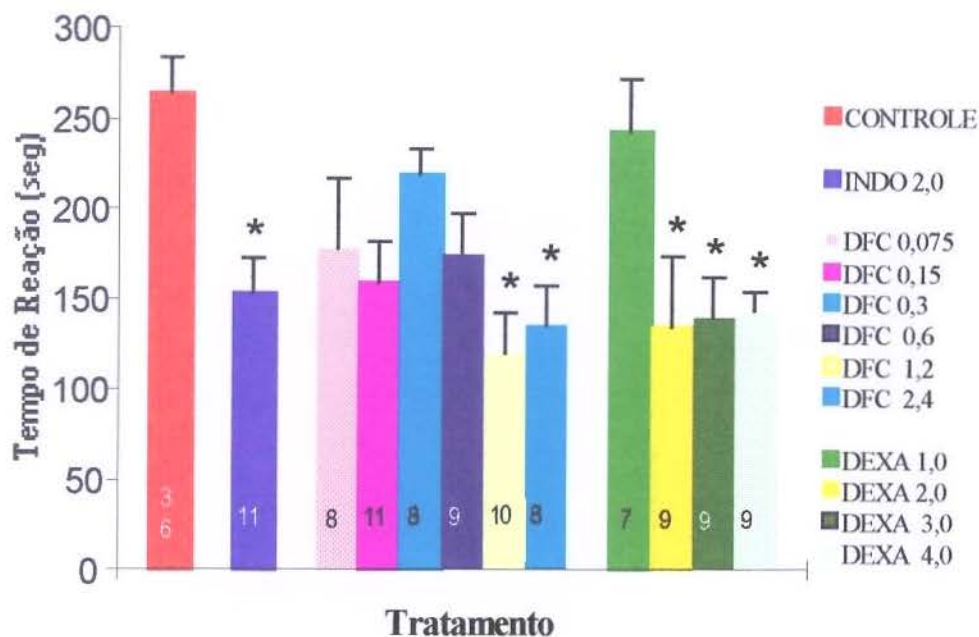


GRÁFICO 3. Tempo de Reação à injeção de formalina, entre 10 e 60 minutos após o desafio, de acordo com o tratamento.

Os números dentro da barra referem-se ao tamanho da amostra.

* diferente do controle, $p < 0,05$ (teste de Dunnett).

5.3. MIGRAÇÃO LEUCOCITÁRIA

No modelo de migração de leucócitos PMN à cavidade peritoneal de camundongos, induzida pela carragenina, o tratamento com deflazacort interferiu negativamente na cinética destas células, nas doses de 0,3mg/kg a 2,4mg/kg, enquanto que a dexametasona provocou o mesmo nas doses de 3,0 e 4,0mg/kg. As médias \pm SEM do número de leucócitos PMN/mL no peritônio dos animais, 4 horas após a indução da quimiotaxia, estão na tabela 4.

TABELA 4. Valores Médios ($\times 10^6/\text{mL}$) do Número de Leucócitos PMN no Peritônio Estimulado por Carragenina

GRUPOS	SALINA 0,9%	DEFLAZACORT mg/kg						DEXAMETASONA mg/kg			
		0,075	0,15	0,3	0,6	1,2	2,4	1,0	2,0	3,0	4,0
MÉDIA	0,59	0,45	0,58	0,31*	0,25*	0,31*	0,10*	0,43	0,37	0,21*	0,17*
SEM	0,058	0,062	0,089	0,044	0,046	0,106	0,02	0,049	0,035	0,044	0,038
N	8	10	8	9	8	8	10	10	8	9	8

SEM = Erro Padrão da Média

N = Tamanho da amostra

- significa diferente do controle em $p < 0,05$ (teste de Dunnett)

Os dados foram submetidos à análise de variância, cujo valor de F foi 7,767, que é significativa em nível de 5%. Para a comparação das médias dos grupos tratados com a do grupo controle (salina 0,9%), foi realizado o teste de Dunnett, que apontou que os tratamentos com deflazacort nas doses de 0,3mg/kg a 2,4mg/kg e dexametasona 3,0mg/kg e 4,0mg/kg diminuíram a migração de leucócitos PMN à cavidade peritoneal dos camundongos. O teste de Tukey-Kramer indicou que os tratamentos que foram diferentes do controle não diferiram entre si. Os dados individuais e da análise estatística encontram-se no Apêndice, e a representação gráfica das médias estão no gráfico 4.

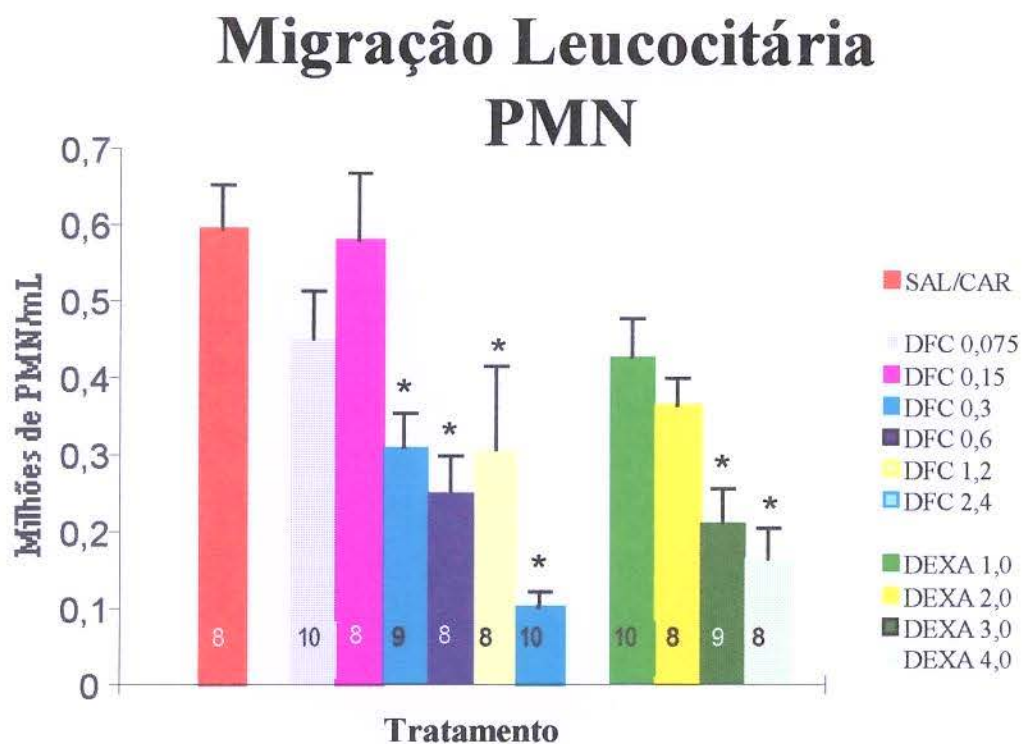


GRÁFICO 4. Número de leucócitos PMN x 10⁶/mL na cavidade peritoneal de camundongos, de acordo com o tratamento.

O número dentro de cada barra representa o tamanho da amostra.

* diferente de controle em nível de 5%, teste de Dunnett.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

6.1. Contorções abdominais induzidas pelo ácido acético

O modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, descrito por KOSTER et al, em 1959, ainda é um dos métodos mais utilizados atualmente para a avaliação do efeito antiálgico ou analgésico de fármacos (DUARTE et al, 1988). A injeção de ácido acético provoca a liberação de prostaglandinas pelas células residentes (macrófagos, por ex.), com pico após cinco minutos e manutenção de níveis altos até quinze minutos, retornando a valores basais noventa minutos após o desafio; paralelamente, ocorre uma diminuição do número de leucócitos na cavidade peritoneal, que alcança o mínimo no tempo de quinze minutos, voltando ao normal após noventa minutos do desafio. Neste modelo de estudo, a liberação de prostaglandinas parece ser independente do fenômeno de migração de leucócitos para a área inflamada (DERAEDT et al, 1980).

A injeção de ácido acético no peritônio de camundongos, também estimula a liberação de mediadores do sistema nervoso autônomo simpático (noradrenalina e talvez dopamina), como demonstraram DUARTE et al, em 1988.

A concentração e a dose de ácido acético empregadas no presente trabalho — respectivamente de 0,8% e 80 mg/kg —, foram escolhidas em virtude de terem sido as menores a provocar contorções, em 100% da amostra de animais que não receberam qualquer tratamento prévio.

Os valores individuais do número de contorções, encontrados no Apêndice deste trabalho, mostram que alguns animais tratados com deflazacort (doses acima de 0,075mg/kg) e dexametasona (doses 2,0 e

4,0mg/kg) não apresentaram nenhuma contorção abdominal durante o período de observação. Há várias possibilidades de explicação deste resultado: erro na administração do ácido acético, consequência do tratamento, ou variação individual. Diante da impossibilidade da certeza da ocorrência de um destes fatores, decidiu-se manter estes dados, admitindo-se que fazem parte da variação individual de resposta ao tratamento.

Os resultados do teste com o ácido acético indicaram uma inibição significativa ($p < 0,05$) das contorções abdominais pela indometacina e pelos corticosteróides estudados, quando comparados ao controle, sendo o efeito destes de forma dose dependente: dexametasona, a partir de 2mg/kg e deflazacort — 0,15 mg/kg em diante. Não houve diferença significativa do número de contorções abdominais entre os grupos de animais tratados com o deflazacort, dexametasona e indometacina.

A diminuição das contorções abdominais nos animais tratados com a indometacina já era esperada, devido a sua potente ação inibitória sobre a ciclooxigenase e, como consequência, da síntese de prostaglandinas no local inflamado, justificando seu emprego como droga-padrão ou controle positivo no presente estudo e em outros similares (DUARTE et al., 1988; BISSON, 1991). Ressalte-se apenas que a escolha da dose de indometacina foi baseada em experiências próprias laboratoriais e em dados da literatura, (TATSUO et al, 1994).

O mesmo pode-se dizer com relação ao observado nos animais tratados com o deflazacort ou com a dexametasona, considerando-se que os corticosteróides são potentes inibidores da Fosfolipase A₂ e, portanto, da liberação de vários mediadores químicos — formados durante a cascata metabólica do ácido araquidônico —, responsáveis pela sensibilização ou hiperalgesia dos nociceptores na cavidade peritoneal dos camundongos. Em outras palavras, a presença destes prostanóides teria causado uma “up

regulation” dos nociceptores locais, estimulados em seguida pela própria movimentação das alças intestinais, gerando os movimentos característicos de contorção mostrados pelo animal. Com a liberação destes prostanóides inibida pelo deflazacort ou pela dexametasona, conseqüentemente os movimentos de reação à dor também diminuíram.

Além da indução da síntese de proteínas inibitórias da Fosfolipase A₂, outro mecanismo adicional que poderia explicar a ação antinociceptiva do deflazacort e da dexametasona, diz respeito à indução da síntese de cininases pelos corticosteróides (DI ROSA et al., 1985; YARWOOD et al., 1993), acarretando uma diminuição do conteúdo de bradicinina no local, que se constitui num dos mediadores da dor, por sua habilidade de produzir dor quando injetada em seres humanos (FERREIRA, 1993).

Por outro lado, o que não estava previsto como resultado deste trabalho diz respeito à potência do efeito do deflazacort quando comparada à da dexametasona. Neste modelo de estudo, a dexametasona, na dose de 3 mg/kg, inibiu aproximadamente 50 % do número de contorções abdominais, enquanto que para o deflazacort o mesmo efeito foi observado quando se empregou uma dose **cinco vezes menor** (0,6 mg/kg).

Paradoxalmente, este resultado contradiz os ensaios laboratoriais de SCHIATTI et al (1980), que compararam os efeitos antiedematogênicos do deflazacort com a dexametasona, em ratas, demonstrando que 0,3 mg/kg de deflazacort, via *ip*, foi equipotente a 0,03 mg/kg de dexametasona, ou seja, uma dose **dez vezes maior** de deflazacort.

Outra importante observação foi que a indometacina (2 mg/kg) e os corticosteróides, nas maiores doses empregadas, não inibiram totalmente as contorções abdominais induzidas pela injeção de ácido acético. Este achado pode ser devido à participação do sistema simpático

neste modelo nociceptivo, de acordo com DUARTE et al (1988), que demonstraram a potenciação do efeito da indometacina pelo propranolol — uma droga beta-bloqueadora clássica —, neste mesmo modelo experimental.

6.2. Teste da formalina

O teste da formalina foi descrito inicialmente por DUBUISSON & DENNIS, em 1977, e tem sido utilizado na avaliação da atividade antinociceptiva dos AINEs e analgésicos opióides. É um modelo de estudo que envolve as fibras nervosas C, onde a injeção de formalina induz um estado que se aproxima das condições clínicas observadas quando se estimula a pele, tanto em termos de reflexo quanto em termos de limiar da dor (TJØLSEN, 1992).

Este modelo apresenta duas fases de resposta: a primeira, que ocorre precocemente, é resultado da estimulação direta das fibras locais, e a segunda, que ocorre por volta de 20 minutos após o desafio, é decorrente da reação inflamatória local (SHIBATA et al., 1986). Em virtude desta propriedade, o método abre possibilidades de estudo de agentes analgésicos e antiinflamatórios com diferentes mecanismos de ação.

Os experimentos foram realizados em sala aclimatada, com temperatura controlada entre 22-24°C, devido à interferência da mesma sobre a segunda fase da resposta, como demonstraram HOLE & TJØLSEN, em 1993.

Os resultados mostraram redução do tempo total da segunda fase, induzida pelos tratamentos com corticosteróides e indometacina. Esta redução pode ser devida aos mesmos mecanismos propostos para a ação

destas drogas no modelo anterior, ou seja, diminuição da síntese de mediadores hiperalgésicos no local.

Neste teste, o deflazacort também apresentou uma potência maior que a da dexametasona, quando comparados ao grupo controle, nas doses respectivas de 1,2 mg/kg e 2,0 mg/kg. Apesar do deflazacort apresentar inibição numa dose menor que a da dexametasona, a análise estatística não apontou diferença entre os tratamentos ($p < 0,05$). Da mesma forma, a administração de indometacina também não foi diferente dos resultados obtidos com o tratamento com corticosteróides.

NAKAMURA & FERREIRA (em 1987), argumentaram que o teste da formalina apresenta uma baixa sensibilidade para drogas do grupo da aspirina (“aspirin-like drugs”). Os resultados do presente trabalho parecem confirmar este relato, dada a observação de que a indometacina 2,0 mg/kg inibiu apenas em 38% o tempo de manifestação de dor na segunda fase do teste da formalina, enquanto que a mesma dose deste AINEs provocou uma inibição de 60 % das contorções abdominais induzidas pelo ácido acético.

6.3 Migração de leucócitos PMN na cavidade peritoneal.

O fenômeno da migração leucocitária ao foco inflamatório é conhecido desde a metade do século passado, e a função fagocítica de células polimorfonucleares e macrófagos foi descrita por Metchnikoff em 1892, que detalhou também sobre o tipo de leucócitos em vários exsudatos peritoneais (FRUHMANN, 1964).

Atualmente, a cavidade peritoneal de camundongos é bastante utilizada tanto para o estudo da inflamação, como para a avaliação de drogas antiinflamatórias. O modelo peritoneal, em camundongos, foi

defendido por FRUHMANN, em 1964, por razões que ainda são válidas atualmente: as células do fluido peritoneal são ideais para estudos morfológicos e quantitativos; o número de células no peritônio não estimulado é constante, e o número de leucócitos polimorfonucleares é muito baixo, o que facilita quantificar o influxo destas células, mesmo em pequeno número; substâncias injetadas no peritônio provocam primariamente uma resposta local, e os camundongos provavelmente dependem mais de mecanismos celulares do que humorais para a defesa de seu organismo. Estes fatores, aliados à dificuldade de se obter resultados semelhantes com células de secção de tecidos, tornou este modelo um dos mais utilizados, da mesma forma que aquele induzido na cavidade pleural de animais de laboratório.

Desta forma, a escolha do modelo experimental de migração leucocitária em cavidade peritoneal de camundongos, foi fundamentada nas razões anteriormente descritas e na facilidade de execução do método, que não requer equipamento sofisticado e fornece resultados confiáveis.

É necessário salientar que, neste trabalho, as células que foram nomeadas de mononucleadas e polimorfonucleadas (PMN), sem que se especificasse a classe exata de célula, devido à limitação de diferenciação das mesmas pelo método de coloração adotado. O corante cristal violeta é capaz de corar os núcleos das células, mas não o citoplasma, de modo que fica difícil identificar células cuja diferenciação depende da coloração do citoplasma, por exemplo os eosinófilos. Por este motivo, não se pode, baseando-se nas leituras feitas neste trabalho, afirmar que tipo de leucócito polimorfonucleado migrou para a cavidade peritoneal após o desafio com carragenina.

Analisando-se os resultados da presente pesquisa, pode-se notar que a migração leucocitária na cavidade peritoneal de camundongos,

induzida pela carragenina, foi inibida de modo dose dependente pelos dois corticosteróides estudados, inibição esta estatisticamente significativa ($p < 0,05$) quando comparada ao controle.

Estes achados encontram suporte nos experimentos conduzidos por autores como FRUHMANN, 1962; FOSTER & McCORMICK, 1985; YARWOOD et al, 1993 e SCHLEIMER, 1993, que empregando diferentes agentes indutores da migração leucocitária, neste mesmo modelo de estudo, conseguiram também demonstrar, *in vivo*, uma significativa redução do influxo de leucócitos PMN ao foco inflamatório, em animais tratados com corticosteróides.

Entretanto, de forma similar à observada nos testes de contorções abdominais provocadas pelo ácido acético e formalina, novamente o deflazacort inibiu a migração de leucócitos PMN em doses comparativamente **menores** que as da dexametasona, o que aparentemente constitui-se num paradoxo.

Acredita-se que a indução da síntese de lipocortina, que acarreta a inibição dos metabólitos do ácido aracônico — prostaglandinas e em especial o leucotrieno B_4 —, aliada à inibição da liberação das interleucinas e do fator de ativação plaquetária (PAF), parecem explicar a interferência negativa que estes e outros corticosteróides exercem na leucodiapedese e na quimiotaxia de leucócitos ao foco inflamatório, *in vivo* (VANE & BOTTING, 1995), embora este efeito nem sempre seja observado *in vitro* (SCHLEIMER, 1993).

O processo da migração leucocitária ao foco inflamatório é complexo, e vários mediadores químicos estão envolvidos, iniciando-se nos vasos sangüíneos e terminando no tecido. A liberação de interleucinas (IL-4, IL-1 e $TNF\alpha$) causa um maior acúmulo de leucócitos no foco inflamado. Algumas interleucinas induzem a expressão de receptores em leucócitos e

em células endoteliais, induzindo ao processo de marginação e diapedese destas células (SCHLEIMER, 1993). Ao mesmo tempo, a atividade de enzimas como a Fosfolipase A₂ produz mediadores quimiotáticos (PAF, LTB₄), e as células, entre elas os leucócitos PMN, movimentam-se pelo tecido, acumulando-se no foco inflamatório (FOSTER & McCORMICK, 1985).

Fica patente que a ação inibitória dos corticosteróides sobre a migração leucocitária é múltipla, pois estas drogas agem sobre vários eventos que influenciam este fenômeno. Por um lado, inibem a liberação de interleucinas atenuando a leucodiapedese, por outro, inibem a fosfolipase A₂, reduzindo drasticamente a quimiotaxia. O resultado destas ações só poderia ser a inibição da migração leucocitária ao local inflamado.

Os resultados deste trabalho mostraram que o deflazacort e a dexametasona, nos modelos estudados, induziram uma resposta inibitória sobre contorções abdominais induzidas pelo ácido acético e sobre a migração leucocitária induzida pela carragenina, de modo dose dependente. No teste da formalina, os corticosteróides estudados inibiram a segunda fase, mas não de maneira dose dependente. As doses de deflazacort e dexametasona que inibiram contorções abdominais foram mais baixas que as que foram inibitórias sobre a migração leucocitária e a segunda fase do teste da formalina, o que vai ao encontro com o que disse FRUHMANN (1962), sobre a diferença de dose de glicocorticóide necessária para se conseguir inibição de diferentes eventos da inflamação. Naquela oportunidade, o autor destaca que a dose de glicocorticóide necessária para inibir edema de pata de rato é menor que para inibir migração leucocitária. Nossos resultados confirmam esta observação, só que em relação a um modelo de dor inflamatória.

Em nosso trabalho, doses bem mais baixas de deflazacort que de dexametasona foram capazes de inibir tanto as contorções abdominais e a segunda fase do teste da formalina, quanto a migração de PMN no peritônio. No entanto, em outros modelos, isto não ocorreu.

SCHIATTI e cols, em 1980, avaliaram a ação antiinflamatória em ratos, seus efeitos inibidores sobre o tecido de granulação e a ação da redução de parâmetros de artrite induzida por adjuvante em ratos. O deflazacort foi comparado com a dexametasona e prednisolona, e foi mais potente que a prednisolona e menos potente que a dexametasona.

No entanto, não foi encontrado, na literatura, dados do deflazacort que permitam uma avaliação comparativa empregando-se os mesmos modelos experimentais utilizados no presente trabalho. No nosso entender, esta diferença de potência entre as duas drogas pode ser devida a alguns aspectos relacionados à farmacocinética destes glicocorticóides, em camundongos. De qualquer maneira, constatou-se que o deflazacort foi mais potente que a dexametasona nestes modelos experimentais, e pode se constituir numa droga a ser empregada como controle positivo, em futuros estudos comparativos com outros fármacos, nesta mesma metodologia.

Se compararmos a menor dose de dexametasona que inibe contorções com a dose utilizada de indometacina, elas são equipotentes, embora a indometacina tenha induzido uma inibição maior que a dexametasona na mesma dose. De fato, nossa experiência mostra que doses de indometacina bem menores que a utilizada neste trabalho são capazes de inibir contorções abdominais por ácido acético. O efeito de drogas do grupo da aspirina neste modelo é bastante conhecido, mas o de corticosteróides não. Embora todos os tratamentos tenham obedecido o mesmo protocolo, os glicocorticóides agem através de indução de expressão de enzimas, e a

indometacina atua diretamente em enzima já sintetizada, portanto devem precisar de tempos diferentes para estar aptas a causar inibição das contorções. Com estas considerações, presumimos que, neste modelo, os AINEs devem ser mesmo mais potentes que os glicocorticóides na inibição das contorções abdominais induzidas por ácido acético.

Com relação ao modelo experimental denominado teste da formalina, pode-se afirmar que sua execução é trabalhosa, apresentando um maior número de variáveis com relação à amostra e às condições ambientais, que dificultaram sobremaneira a interpretação dos resultados.

A dose de dexametasona que foi capaz de inibir a migração leucocitária está de acordo com a dose utilizada por YARWOOD et al., em 1993, em modelo de pele de coelhos. Em nosso trabalho, a dose que reduziu significativamente ($p < 0,05$) a migração foi de 3,0 mg/kg. Doses menores causaram diminuição do número das células, mas não foi estatisticamente significativa. Há que se considerar, no entanto, que utilizamos camundongos e não coelhos em nossos experimentos, mas a coincidência de doses utilizadas para o mesmo evento da inflamação não deixa de ter seu significado. Não utilizamos a indometacina neste experimento, pois esta droga é conhecida por não interferir na migração leucocitária de PMN ao foco inflamatório (VANE & BOTTING, 1987).

Neste trabalho, a avaliação da atividade antinociceptiva do deflazacort comparada com outro antiinflamatório esteróide e um AINE, cujas potências de ação são bem conhecidas, mostrou que em todos os modelos experimentais estudados, este medicamento foi mais potente que a dexametasona, um glicocorticóide de grande potência de ação. A relação de dados experimentais com a atuação clínica de uma droga não é direta, mesmo porque a situação experimental nem sempre reflete com fidelidade a

situação clínica. No entanto, nos diversos eventos estudados, o deflazacort teve um excelente desempenho.

Considerando-se que a farmacocinética do deflazacort em seres humanos já se encontra definida, permitindo sua ampla utilização clínica, e sobretudo por se constituir num corticosteróide menos diabetogênico e menos agressivo à matriz óssea quando comparado aos demais, sugere-se que novas pesquisas na área médica e odontológica devam ser estimuladas, especialmente quando se pretende minimizar os efeitos adversos como o aumento da glicemia e interferência negativa no metabolismo ósseo.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Com base nos resultados observados, e dentro das condições experimentais em que foi realizado este trabalho, é possível afirmar que:

1. O deflazacort, no modelo experimental de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, e na segunda fase do teste da formalina, em camundongos, demonstrou atividade antinociceptiva, em doses menores que aquelas empregadas com a dexametasona, quando comparado ao controle.

2. O deflazacort, no modelo de migração leucocitária à cavidade peritoneal de camundongos, induzida pela carragenina, diminuiu a migração de leucócitos PMN, em doses menores que as de dexametasona, quando comparado ao controle.

3. O deflazacort, a partir da dose de 0,6mg/kg. teve um desempenho similar ao da indometacina 2,0mg/kg, tanto na inibição do número de contorções induzidas pelo ácido acético, quanto na diminuição do tempo de segunda fase do teste da formalina.

4. O teste da formalina mostrou-se menos sensível para a interpretação do efeito antinociceptivo do deflazacort e da dexametasona, quando comparado ao teste de contorções induzidas pelo ácido acético. Embora os resultados apontem para a ação antinociceptiva destes glicocorticóides, a variação individual das respostas foi muito grande e estas não foram dose dependentes.

5. É precoce estabelecer-se uma teoria completa para o efeito antinociceptivo do deflazacort, mas os dados aqui apresentados podem contribuir para o aumento do conhecimento dos mecanismos de ação antiálgica e antiinflamatória deste fármaco, propiciando seu emprego clínico com mais racionalidade e segurança.

APÊNDICE

APÊNDICE

I. CONTORÇÕES ABDOMINAIS INDUZIDAS PELO ÁCIDO ACÉTICO

GRUPO CONTROLE

ANIMAL	NÚMERO DE CONTORÇÕES	ANIMAL	NÚMERO DE CONTORÇÕES	ANIMAL	NÚMERO DE CONTORÇÕES	ANIMAL	NÚMERO DE CONTORÇÕES
1	38	24	22	47	37	70	24
2	27	25	34	48	29	71	33
3	23	26	26	49	34	72	42
4	40	27	30	50	23	73	32
5	16	28	21	51	33	74	40
6	17	29	24	52	17	75	23
7	54	30	29	53	25	76	39
8	45	31	23	54	24	77	36
9	17	32	30	55	33	78	30
10	36	33	23	56	28	79	36
11	46	34	32	57	29	80	37
12	32	35	28	58	39	81	35
13	30	36	33	59	31	82	24
14	40	37	34	60	40	83	58
15	18	38	34	61	46	84	46
16	28	39	21	62	35	85	25
17	36	40	26	63	36	86	21
18	50	41	25	64	28	87	44
19	45	42	36	65	41	88	49
20	27	43	39	66	27	89	52
21	13	44	19	67	38	90	31
22	37	45	19	68	31	91	30
23	36	46	40	69	28		

TABELA 5: Contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, valores individuais do grupo que foi tratado com solução salina 0,9% (0,1mL/10g) uma hora antes do desafio. Cada valor representa o número de contorções abdominais induzidas por injeção *ip* de solução de ácido acético 0,8% (80mg/kg), contado durante os primeiros quinze minutos após a injeção.

GRUPOS EXPERIMENTAIS

Animal	Indo 2mg/kg	Deflazacort mg/kg						Dexametasona mg/kg		
		0,075	0,15	0,3	0,6	1,2	2,4	1,0	2,0	3,0
1	25	23	11	32	24	3	0	10	21	12
2	29	23	20	17	0	0	5	34	1	19
3	0	34	20	19	11	0	11	25	28	18
4	18	22	0	0	15	12	7	31	0	17
5	6	31	10	41	31	33	14	8	28	18
6	25	6	19	3	10	11	2	29	26	4
7	19	41	30	12	8	19	18	-	29	5
8	17	26	37	15	12	13	1	-	23	11
9	0	26	30	20	24	9	11	-	21	9
10	7	21	28	16	14	12	17	-	40	18
11	0	27	21	14	0	28	20	-	27	23
12	-	36	0	11	28	6	9	-	-	23
13	-	-	-	-	21	14	-	-	-	-
14	-	-	-	-	11	32	-	-	-	-
15	-	-	-	-	11	35	-	-	-	-
16	-	-	-	-	12	24	-	-	-	-
17	-	-	-	-	28	0	-	-	-	-
18	-	-	-	-	5	10	-	-	-	-

TABELA 6: Valores individuais dos grupos experimentais do Teste de Contorções Abdominais pelo ácido acético, com excessão dos grupos: controle e dexametasona 4mg/kg, que estão em tabelas separadas. Cada valor corresponde ao número de contorções apresentado pelo animal após injeção *ip* de solução de ácido acético 0,8% (80mg/kg), nos primeiros quinze minutos após o desafio.

DEXAMETASONA 4,0mg/kg

ANIMAL	CONTORÇÕES	ANIMAL	CONTORÇÕES	ANIMAL	CONTORÇÕES
1	28	17	3	33	5
2	1	18	9	34	15
3	27	19	25	35	8
4	4	20	8	36	9
5	19	21	23	37	20
6	32	22	11	38	20
7	2	23	6	39	3
8	21	24	9	40	25
9	32	25	6	41	0
10	6	26	23	42	15
11	1	27	2	43	13
12	32	28	0	44	1
13	28	29	36	45	9
14	6	30	4	46	20
15	26	31	29	47	10
16	27	32	7	48	21

TABELA 7: Dados individuais do Teste de Contorções Abdominais pelo ácido acético, grupo que foi tratado com dexametasona 4,0mg/kg. Cada valor representa o número de contorções abdominais apresentado pelo animal após injeção *ip* de solução de ácido acético 0,8% (80mg/kg), durante os quinze minutos seguintes ao desafio.

ANOVA

Causas de Variação	GL	SQ	QM	F
Tratamentos	11	17999.557	1636.32	16.6330
Resíduos	251	24692.846	98.38	
Total	262	42692.403		

TABELA 8: Análise de Variância dos dados do Teste de Contorções Abdominais induzidas pelo ácido acético. O valor de F é significativo em nível de 5%.

TESTE DE TUKEY-KRAMER HSD

	DFC 0.075	DEXA 1.0	DEXA 2.0	DFC 0.15	DFC 0.3	DEXA 3.0	DFC 0.6	DFC 1.2	DEXA 4.0	INDO 2	DFC 2.4
DFC .075	-13,36	-12,86	-9,51	-5,86	-3,69	-1,78	-0,58	-0,36	1,46	-0,60	3,39
DEXA 1.0	-12,86	-18,89	-15,96	-12,36	-10,20	-8,28	-7,32	-7,09	-5,65	-7,05	-3,11
DEXA 2.0	-9,51	-15,95	-13,95	-10,31	-8,14	-6,23	-5,06	-4,84	-3,07	-5,04	-1,06
DFC 0,15	-5,86	-12,36	-10,31	-13,36	-11,19	-9,28	-8,08	-7,86	-6,04	-8,10	-4,11
DFC 0,3	-3,69	-10,19	-8,14	-11,19	-13,36	-11,44	-10,25	-10,03	-8,21	-10,27	-6,28
DEXA 3.0	-1,78	-8,27	-6,23	-9,28	-11,44	-13,36	-12,17	-11,95	-10,12	-12,18	-8,19
DFC 0,6	-0,58	-7,32	-5,06	-8,08	-10,25	-12,17	-10,91	-10,69	-8,63	-11,07	-7,06
DFC 1,2	-0,36	-7,09	-4,84	-7,86	-10,03	-11,95	-10,69	-10,91	-8,86	-11,30	-7,28
DEXA 4.0	1,46	-5,65	-3,07	-6,04	-8,21	-10,12	-8,63	-8,86	-6,68	-9,90	-5,83
INDO 2,0	-0,60	-7,05	-5,04	-8,10	-10,27	-12,18	-11,07	-11,30	-9,90	-13,95	-9,97
DFC 2,4	3,39	-3,11	-1,06	-4,11	-6,28	-8,19	-7,06	-7,28	-5,83	-9,97	-13,36

TABELA 9: Teste de Tukey-Kramer HSD para o Teste de Contorções Abdominais induzidas pelo ácido acético. Valores positivos indicam que o par de médias correspondente é diferente em nível de significância de 5%. Cada valor indica a diferença absoluta das médias menos o valor da LSD. O valor encontrado de q^* foi de 3,29924.

TESTE DE DUNNETT

	d 2,84848
ctr	-4,1885
dfc .075	-2,9444
dexa 1	-2,6757
dexa 2	0,8654
dfc .15	4,5556
dfc .3	6,7223
dexa 3	8,6390
dfc .6	10,0556
dfc 1.2	10,2778
dexa 4	12,7135
indo 2	9,7745
dfc 2.4	13,8056

TABELA 10: Teste de Dunnett para o teste de contorções abdominais pelo ácido acético. Valores positivos significam que o par de médias são significativamente diferentes, em $p < 0,05$.

II. TESTE DA FORMALINA

GRUPO CONTROLE

ANIMAL	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60
1	177,65	0	195,40	63,00	0	0
2	287,20	0	0	254,1	91,20	0
3	212,71	26,09	151,14	4,67	0	0
4	159,75	0	0	216,37	12,62	0
5	214,37	0	52,80	68,07	10,03	0
6	178,41	0	67,71	190,66	21,30	0
7	117,5	0	0	0	0	134,70
8	172,85	0	67,60	164,90	135,40	0
9	175,57	0	129,50	0	0	0
10	158,34	0	45,80	145,07	16,50	0
11	218,40	0	0	28,21	237,37	72,76
12	117,48	0	0	64,92	58,18	127,29
13	169,10	58,80	107,70	106,04	0	0
14	160,26	0	243,82	1,57	65,21	0
15	235,84	4,67	233,00	181,19	131,83	9,29
16	172,12	85,80	29,33	58,76	2,26	0
17	137,69	108,75	40,09	38,48	0	0
18	175,60	0	50,68	135,82	42,04	0
19	165,78	0	154,54	88,88	37,05	35,52
20	232,23	18,49	70,97	43,71	0	0
21	198,97	33,95	30,70	39,18	0	0
22	160,98	91,44	107,82	61,00	74,52	0
23	223,50	0	0	197,51	204,14	74,53
24	197,67	75,48	117,42	33,98	76,25	0
25	196,53	0	64,78	18,49	42,38	62,55
26	135,55	48,60	104,48	62,37	75,69	0
27	160,18	7,37	50,48	44,36	3,09	159,42
28	226,60	10,20	1,60	0	87,10	0
29	140,29	0	0	0	12,11	42,82
30	221,65	0	0	40,01	14,03	11,93
31	142,41	0	0	0	96,91	0
32	277,15	105,84	180,43	53,22	53,24	0
33	194,30	0	107,85	127,91	2,49	0
34	185,70	0	298,00	58,89	5,27	0
35	124,94	41,89	138,32	147,01	1,57	0
36	169,62	58,80	166,67	99,41	11,38	0

TABELA 11: Dados individuais do Teste da Formalina, do grupo que foi tratado com solução salina 0,9% (0,1mL/10g) uma hora antes do desafio. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal manifestou algum sinal de dor durante um intervalo de 10 minutos após injeção *sc* de 0,02mL de formol 1% na pata trezeira esquerda. O tempo total de observação foi de 60 minutos.

**GRUPO CONTROLE - TEMPO ACUMULADO
DE CADA FASE**

ANIMAL	1ª FASE (s)	2ª FASE (s)
1	177,7	258,4
2	287,2	345,3
3	212,7	181,9
4	159,8	229,0
5	214,4	130,9
6	178,4	279,7
7	117,5	134,7
8	172,9	367,9
9	175,6	129,5
10	158,3	207,4
11	218,4	338,3
12	117,5	250,4
13	169,1	272,9
14	160,3	310,6
15	235,8	560,0
16	172,1	176,2
17	137,7	187,3
18	175,6	228,5
19	165,8	315,9
20	232,2	133,2
21	199,0	103,8
22	161,0	334,8
23	223,5	476,2
24	197,7	303,1
25	196,5	188,2
26	135,6	291,1
27	160,2	264,7
28	277,2	392,8
29	236,8	98,9
30	140,3	54,9
31	221,7	66,0
32	142,4	96,9
33	194,3	238,3
34	185,7	362,2
35	124,9	287,6
36	169,6	277,5

TABELA 12: Dados individuais dos tempos (s) acumulados da primeira e segunda fases do Teste da Formalina. Grupo que recebeu tratamento com solução salina 0,9%, uma hora antes do desafio. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal manifestou algum sinal de dor durante a primeira — primeiros 10 minutos após o desafio — e a segunda — valor acumulado de 10 a 60 minutos após o desafio — fases do Teste da Formalina. O desafio foi uma injeção intraplantar de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda do camundongo.

INDOMETACINA 2,0mg/kg

ANIMAL	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60
1	161,71	0	54,74	0	17,19	9,32
2	147,72	44,01	0	47,31	8,42	64,54
3	204,10	78,81	36,31	0	0	9,09
4	149,27	73,63	107,72	0	0	0
5	149,57	0	98,97	0	0	0
6	191,09	79,88	0	6,52	10,88	0
7	123,47	33,09	64,14	30,57	8,61	23,53
8	176,17	39,08	91,67	0	65,20	0
9	137,76	79,74	88,87	0	47,36	31,33
10	149,59	6,00	69,52	0	0	0
11	150,99	41,32	109,57	11,57	94,87	0

TABELA 13: Dados individuais do grupo que recebeu tratamento com indometacina 2mg/kg, uma hora antes do desafio, no Teste da Formalina. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal apresentou algum sinal de dor durante um intervalo de 10 minutos após injeção intraplantar de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. O tempo total de observação foi de 60 minutos.

INDOMETACINA 2,0mg/kg TEMPO ACUMULADO DE CADA FASE

ANIMAL	1ªFASE (s)	2ªFASE (s)
1	161,7	81,3
2	147,7	164,3
3	204,1	124,2
4	149,3	181,4
5	149,6	99,0
6	191,1	97,3
7	123,5	159,9
8	176,2	196,0
9	137,8	247,3
10	149,6	75,5
11	151,0	257,3

TABELA 14: Dados individuais dos tempos (s) acumulados da primeira e segunda fases do Teste da Formalina. Grupo que recebeu tratamento com indometacina 2,0mg/kg, uma hora antes do desafio. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal manifestou algum sinal de dor durante a primeira (primeiros 10 minutos após o desafio) e a segunda (valor acumulado de 10 a 60 minutos após o desafio) fases do Teste da Formalina. O desafio foi uma injeção intraplantar de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda do camundongo.

DEFLAZACORT 0,075mg/kg

ANIMAL	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60
1	215,20	121,20	34,50	0	6,00	2,50
2	215,2	0	0	0	4,80	0
3	204,61	15,13	135,66	69,14	0	56,46
4	131,53	1,28	48,33	0,89	0	0
5	163,90	149,60	31,90	60,00	0	0
6	419,30	47,00	96,70	29,00	13,60	11,80
7	154,3	99,72	37,30	19,85	0	0
8	247,9	0	130,02	90,18	110,30	3,71

TABELA 15: Dados individuais do grupo que recebeu tratamento com deflazacort 0,075mg/kg, uma hora antes do desafio, no Teste da Formalina. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal apresentou algum sinal de dor durante um intervalo de 10 minutos após injeção intraplantar de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. O tempo total de observação foi de 60 minutos.

DEFLAZACORT 0,075 - TEMPO ACUMULADO DE CADA FASE

ANIMAL	PRIMEIRA FASE	SEGUNDA FASE
1	215,2	164,2
2	215,2	4,8
3	204,6	276,4
4	131,5	50,5
5	163,9	241,5
6	419,3	198,1
7	154,3	156,9
8	247,8	334,2

TABELA 16: Dados individuais dos tempos (s) acumulados da primeira e segunda fases do Teste da Formalina. Grupo que recebeu tratamento com deflazacort 0,075mg/kg, uma hora antes do desafio. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal manifestou algum sinal de dor durante a primeira (primeiros 10 minutos após o desafio) e a segunda (valor acumulado de 10 a 60 minutos após o desafio) fases do Teste da Formalina. O desafio foi uma injeção intraplantar de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda do camundongo.

DEFLAZACORT 0,15mg/kg

ANIMAL	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60
1	151,80	20,20	0	85,00	0	0
2	166,88	43,39	149,85	0	0	0
3	179,69	0	51,92	37,94	10,49	0
4	152,11	0	104,73	110,5	31,23	0
5	177,00	0	120,70	19,10	0	0
6	137,12	130,54	139,71	0	0	0
7	131,55	51,06	0	0	139,80	0
8	204,27	0	1,50	26,45	74,34	0
9	213,10	0	61,79	68,89	4,07	14,77
10	202,51	98,59	135,92	0	0	0
11	177,03	0	20,67	0	0	0

TABELA 17: Dados individuais do grupo que recebeu tratamento com deflazacort 0,15mg/kg, uma hora antes do desafio, no Teste da Formalina. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal apresentou algum sinal de dor durante um intervalo de 10 minutos após injeção intraplantar de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. O tempo total de observação foi de 60 minutos.

DEFLAZACORT 0,15mg/kg - TEMPO ACUMULADO DE CADA FASE

ANIMAL	PRIMEIRA FASE	SEGUNDA FASE
1	151,8	105,2
2	166,9	193,2
3	179,7	100,4
4	152,1	246,5
5	177,0	139,8
6	137,1	270,2
7	131,6	190,9
8	204,3	102,3
9	213,1	149,5
10	202,5	234,5
11	177,0	20,7

TABELA 18: Dados individuais dos tempos (s) acumulados da primeira e segunda fases do Teste da Formalina. Grupo que recebeu tratamento com deflazacort 0,15mg/kg, uma hora antes do desafio. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal manifestou algum sinal de dor durante a primeira (primeiros 10 minutos após o desafio) e a segunda (valor acumulado de 10 a 60 minutos após o desafio) fases do Teste da Formalina. O desafio foi uma injeção intraplantar de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda do camundongo.

DEFLAZACORT 0,3mg/kg

ANIMAL	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60
1	172,30	0	117,20	51,60	12,42	0
2	168,51	0	136,48	114,36	0	0
3	207,84	0	185,95	30,00	0	0
4	229,33	0	101,23	79,08	0	12,37
5	148,83	61,79	58,17	73,33	0	0
6	157,50	78,53	171,80	40,72	0	0
7	201,69	21,02	95,79	77,35	0	5,02
8	273,8	0	100,92	139,93	5,80	0

TABELA 19: Dados individuais do grupo que recebeu tratamento com deflazacort 0,3mg/kg, uma hora antes do desafio, no Teste da Formalina. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal apresentou algum sinal de dor durante um intervalo de 10 minutos após injeção intraplantar de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. O tempo total de observação foi de 60 minutos.

DEFLAZACORT 0,3mg/kg - TEMPO ACUMULADO EM CADA FASE

ANIMAL	PRIMEIRA FASE	SEGUNDA FASE
1	172,3	168,8
2	168,5	250,8
3	207,8	216,0
4	229,3	192,7
5	148,8	193,3
6	157,5	291,1
7	201,7	194,2
8	273,8	246,7

TABELA 20: Dados individuais dos tempos (s) acumulados da primeira e segunda fases do Teste da Formalina. Grupo que recebeu tratamento com deflazacort 0,3mg/kg, uma hora antes do desafio. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal apresentou algum sinal de dor durante a primeira (primeiros 10 minutos após o desafio) e a segunda (valor acumulado de 10 a 60 minutos após o desafio) fases. O desafio foi na injeção intraplantar de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda do animal.

DEFLAZACORT 0,6mg/kg

ANIMAL	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60
1	211,79	38,75	182,5	14,02	0	0
2	145,50	48,00	60,40	24,20	26,80	0
3	191,90	155,74	0	132,07	0	0
4	154,15	0	81,40	30,06	0	0
5	229,24	83,33	104,50	52,68	0	0
6	230,00	60,68	72,20	0	0	0
7	151,04	22,86	61,03	7,02	0	0
8	138,83	60,74	55,05	0	11,92	0
9	212,30	73,20	28,10	32,50	0	55,10

TABELA 21: Dados individuais do grupo que recebeu tratamento com deflazacort 0,6mg/kg, uma hora antes da injeção intraplantar de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal apresentou algum sinal de dor durante um intervalo de 10 minutos após o desafio. O tempo total de observação foi de 60 minutos.

DEFLAZACORT 0,6mg/kg - TEMPO ACUMULADO EM CADA FASE

ANIMAL	PRIMEIRA FASE (s)	SEGUNDA FASE (s)
1	211,8	235,3
2	145,5	159,4
3	191,9	287,8
4	145,2	111,5
5	229,2	240,5
6	230,0	132,9
7	151,0	90,9
8	138,8	127,7
9	212,3	188,9

TABELA 22: Dados individuais do tempos (s) acumulado da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, do grupo que recebeu tratamento com deflazacort 0,6mg/kg uma hora antes da injeção intraplantar de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda do animal. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal apresentou algum sinal de dor durante a primeira (primeiros 10 minutos após o desafio) e a segunda (valores acumulados de 10 a 60 minutos após o desafio) fases.

DEFLAZACORT 1,2mg/kg

ANIMAL	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60
1	209,16	0	0	0	0	60,15
2	181,42	0	83,15	18,53	15,22	59,97
3	193,77	12,61	18,45	15,69	23,75	10,59
4	141,85	38,22	80,12	10,83	0	0
5	208,31	0	0	0	0	61,03
6	139,31	4,72	0	21,67	95,32	123,22
7	128,03	0	18,99	1,83	0	25,57
8	178,89	12,71	32,33	70,75	72,63	0
9	207,11	0	51,35	15,96	0	91,06
10	164,37	21,26	0	33,18	0	0

TABELA 23: Dados individuais do grupo que recebeu tratamento com deflazacort 1,2mg/kg, uma hora antes da injeção intraplantar de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal apresentou algum sinal de dor durante um intervalo de 10 minutos após o desafio. O tempo total de observação foi de 60 minutos.

DEFLAZACORT 1,2mg/kg - TEMPO ACUMULADO EM CADA FASE

ANIMAL	PRIMEIRA FASE (s)	SEGUNDA FASE (s)
1	209,2	60,2
2	181,4	176,9
3	193,8	81,1
4	141,9	129,2
5	208,3	61,03
6	139,3	244,9
7	128,0	46,4
8	178,9	188,4
9	207,1	158,4
10	164,4	54,4

TABELA 24: Dados individuais do tempo acumulado da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, do grupo que recebeu tratamento com deflazacort 1,2mg/kg, uma hora antes da injeção sc de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda do animal. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o camundongo demonstrou algum sinal de dor durante a primeira (primeiros 10 minutos após o desafio) e a segunda (valores acumulados de 10 a 60 minutos após o desafio) fases.

DEFLAZACORT 2,4mg/kg

ANIMAL	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60
1	214,09	0	0	0	0	0
2	211,17	80,85	57,78	28,40	25,59	0
3	302,58	54,97	16,52	29,80	103,89	0
4	135,17	95,57	0	32,73	21,93	15,87
5	150,62	0	0	0	0	0
6	124,13	0	0	19,81	72,77	79,70
7	108,73	19,47	55,98	44,04	50,51	0
8	106,99	23,78	61,07	92,16	0	0

TABELA 25: Dados individuais do grupo que recebeu tratamento com deflazacort 2,4mg/kg, uma hora antes do desafio, no Teste da Formalina. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal demonstrou algum sinal de dor durante intervalos de 10 minutos após injeção *sc* de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. O tempo total de observação foi de 60 minutos.

DEFLAZACORT 2,4mg/kg - TEMPO ACUMULADO EM CADA FASE

ANIMAL	PRIMEIRA FASE	SEGUNDA FASE
1	214,1	0
2	211,2	192,6
3	302,6	205,2
4	135,2	116,1
5	150,6	0
6	124,1	172,3
7	108,7	170,0
8	167,0	177,0

TABELA 26: Dados individuais do tempo acumulado da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, do grupo que recebeu tratamento com deflazacort 2,4mg/kg, uma hora antes da injeção *sc* de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o camundongo mostrou algum sinal de dor durante a primeira (primeiros 10 minutos após o desafio) e a segunda (valor acumulado de 10 a 60 minutos após o desafio) fases.

DEXAMETASONA 1,0mg/kg

ANIMAL	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60
1	189,0	23,3	150,3	37,1	9,0	15,3
2	209,3	44,6	110,0	18,1	80,3	101,8
3	132,4	128,9	6,1	1,8	0	47,1
4	150,3	72,7	49,5	0	0	0
5	209,3	91,5	219,8	0	0	0
6	191,0	26,7	79,8	0	70,9	80,7
7	137,0	72,5	32,7	115,5	2,6	16,0

TABELA 27: Dados individuais do grupo que recebeu tratamento com dexametasona 1,0mg/kg, uma hora antes do desafio, no Teste da Formalina. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal manifestou pelo menos um sinal de dor durante intervalos de 10 minutos após injeção sc de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. O tempo total de observação foi de 60 minutos.

DEXAMETASONA 1,0mg/kg - TEMPO ACUMULADO DE CADA FASE

ANIMAL	PRIMEIRA FASE (S)	SEGUNDA FASE (S)
1	189,0	235,0
2	209,3	354,8
3	132,4	183,9
4	150,3	122,2
5	209,3	311,3
6	191,0	258,1
7	137,0	239,3

TABELA 28: Dados individuais do tempo acumulado da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, do grupo que recebeu tratamento com dexametasona 1,0mg/kg, uma hora antes da injeção sc de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o camundongo mostrou algum sinal de dor durante a primeira (primeiros 10 minutos após o desafio) e a segunda (valor acumulado de 10 a 60 minutos após o desafio) fases.

DEXAMETASONA 2,0mg/kg

ANIMAL	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60
1	128,90	0	0	14,57	0	46,16
2	160,12	0	2,87	0	101,57	8,64
3	133,70	0	0	0	0	23,20
4	192,13	10,10	59,61	2,90	0	0
5	146,59	0	0	180,00	0	0
6	175,10	0	54,90	18,,30	0	38,80
7	240,4	0	11,45	0	0	0
8	165,72	0	39,20	236,99	5,67	0
9	223,66	142,79	156,52	58,96	0	0

TABELA 29: Dados individuais do grupo que recebeu tratamento com dexametasona 2,0mg/kg, uma hora antes do desafio, no Teste da Formalina. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal manifestou pelo menos um sinal de dor durante intervalos de 10 minutos após injeção *sc* de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. O tempo total de observação foi de 60 minutos.

DEXAMETASONA 2,0mg/kg - TEMPO ACUMULADO DE CADA FASE

ANIMAL	PRIMEIRA FASE (s)	SEGUNDA FASE (s)
1	128,9	60,7
2	160,1	113,1
3	133,7	23,2
4	192,1	72,6
5	146,6	180,0
6	175,1	112,0
7	240,4	11,5
8	165,7	281,9
9	223,7	358,3

TABELA 30: Dados individuais do tempo acumulado da primeira e segunda fases do Teste da Formalina, do grupo que recebeu tratamento com dexametasona 2,0mg/kg, uma hora antes da injeção *sc* de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o camundongo mostrou algum sinal de dor durante a primeira (primeiros 10 minutos após o desafio) e a segunda (valor acumulado de 10 a 60 minutos após o desafio) fases.

DEXAMETASONA 3,0mg/kg

ANIMAL	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60
1	184,36	0	157,4	0	0	0
2	229,00	31,83	13,31	76,97	0	44,44
3	162,20	8,07	20,38	44,13	40,9	0
4	134,48	43,93	6,98	70,41	0	0
5	136,28	0	0	7,82	8,36	0
6	137,17	0	110,15	0	0	109,32
7	173,93	0	0	0	114,50	0
8	207,30	64,10	95,30	47,96	0	0

TABELA 31: Dados individuais do grupo que recebeu tratamento com dexametasona 3,0mg/kg, uma hora antes do desafio, no Teste da Formalina. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal manifestou pelo menos um sinal de dor durante intervalos de 10 minutos após injeção *sc* de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. O tempo total de observação foi de 60 minutos.

DEXAMETASONA 3,0mg/kg - TEMPO ACUMULADO DE CADA FASE

ANIMAL	PRIMEIRA FASE (s)	SEGUNDA FASE (s)
1	184,4	157,4
2	229,0	166,6
3	162,2	113,5
4	134,5	121,3
5	136,3	16,2
6	137,2	219,5
7	173,9	114,5
8	207,03	207,4

TABELA 32: Dados individuais do tempo acumulado da primeira e segunda fases do Teste da Formalina. Este grupo de animais recebeu tratamento com dexametasona 3,0mg/kg, uma hora antes da injeção *sc* de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o camundongo apresentou algum sinal de dor durante a primeira (primeiros 10 minutos após o desafio) e a segunda (valor acumulado de 10 a 60 minutos após o desafio) fases.

DEXAMETASONA 4,0mg/kg

ANIMAL	0 - 10	10 - 20	20 - 30	30 - 40	40 - 50	50 - 60
1	119,23	0	47,38	0	0	44,15
2	140,87	99,91	0	9,73	7,46	12,99
3	173,03	50,41	54,78	30,43	28,61	13,04
4	215,76	39,14	0	101,41	41,98	0
5	165,84	0	0	15,51	136,80	0
6	160,01	54,42	23,24	20,27	0	44,43
7	260,09	0	56,24	47,18	46,78	0
8	172,56	9,93	56,62	27,46	33,17	0

TABELA 33: Dados individuais do grupo que recebeu tratamento com dexametasona 4,0mg/kg, uma hora antes do desafio, no Teste da Formalina. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o animal manifestou pelo menos um sinal de dor durante intervalos de 10 minutos após injeção *sc* de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. O tempo total de observação foi de 60 minutos.

DEXAMETASONA 4,0mg/kg - TEMPO ACUMULADO DE CADA FASE

ANIMAL	PRIMEIRA FASE (s)	SEGUNDA FASE (s)
1	119,2	91,8
2	140,9	130,1
3	173,0	177,3
4	215,8	182,5
5	165,8	152,3
6	160,0	142,7
7	260,1	150,2
8	172,6	127,2

TABELA 34: Dados individuais do tempo acumulado da primeira e segunda fases do Teste da Formalina. O grupo de animais recebeu tratamento com dexametasona 4,0mg/kg, uma hora antes da injeção *sc* de 0,02mL de formol 1% na pata traseira esquerda. Cada valor representa o tempo, em segundos, em que o camundongo apresentou algum sinal de dor durante a primeira (primeiros 10 minutos após o desafio) e a segunda (valor acumulado de 10 a 60 minutos após o desafio) fases.

ANOVA

Causas de Variação	GL	SQ	QM	F
Tratamento	11	303558,2	27596,2	3,4922
Resíduo	121	956180,6	7902,3	
Total	132	1259738,8		

TABELA 35: Análise de Variância dos dados da segunda fase do Teste da Formalina. O valor de F é significante em nível de 5%.

TESTE DE TUKEY-KRAMER HSD

	DEXA 1,0	DFC 0,3	DFC 0,075	DFC 0,6	DFC 0,15	INDO 2,0	DEXA 4,0	DEXA 3,0	DFC 2,4	DEXA 2,0	DFC 1,2
DEXA 1,0	-158,4	-129,0	-88,2	-80,8	-59,1	-52,8	-54,1	-49,4	-45,2	-40,6	-22,6
DFC 0,3	-129,0	-148,1	-107,3	-99,8	-77,8	-71,3	-73,2	-68,5	-64,4	-59,6	-41,5
DFC 0,075	-88,2	-10,73	-148,1	-140,3	-118,7	-112,4	-114,1	-109,4	-105,2	-100,4	-82,3
DFC 0,6	-80,8	-99,8	-140,6	-139,7	-117,6	-111,2	-113,2	-108,5	-104,4	-99,5	-81,2
DFC 0,15	-58,1	-77,9	-118,7	-117,6	-126,3	-119,9	-122,6	-117,8	-113,7	-108,6	-90,2
INDO 2,0	-52,8	-71,5	-112,4	-111,2	-120,0	-126,3	-128,9	-124,1	-120,0	-114,9	-96,5
DEXA 4,0	-54,1	-73,2	-114,1	-113,2	-122,6	-128,9	-148,1	-143,4	-139,3	-134,5	-116,4
DEXA 3,0	-49,4	-68,5	-109,4	-108,5	-117,8	-124,2	-143,4	-148,1	-144,0	-139,2	-121,1
DFC 2,4	-45,2	-64,4	-105,2	-104,4	-113,7	-120,0	-139,3	-144,0	-148,1	-143,4	-125,2
DEXA 2,0	-40,6	-59,6	-100,4	-99,5	-108,6	-114,9	-134,5	-139,2	-143,4	-139,7	-121,4
DFC 1,2	-22,6	-41,5	-82,3	-81,2	-90,2	-96,5	-116,4	-121,0	-125,2	-121,4	-132,5

TABELA 36: Teste de Tukey - Kramer HSD para o Teste da Formalina. Valores positivos indicam que o par de médias correspondente é diferente em nível de significância de 5%. Cada valor indica a diferença absoluta das médias menos o valor da LSD. O valor encontrado de q^* foi de 3,33305.

TESTE DE DUNNETT

Abs(Dif)-LSD	controle
	-60,089
	-102,298
	-72,299
	-31,446
	-23,473
	-0,685
	5,656
	2,616
	7,329
	11,479
	16,716
	35,305

TABELA 37: Teste de Dunnett para o Teste da Formalina. Valores positivos significam que o par de médias são significativamente diferentes, em $p < 0,05$.

III. MIGRAÇÃO DE LEUCÓCITOS PMN

CONTAGEM GLOBAL DE LEUCÓCITOS

ANIMAL	SALINA 0,9%	DEFLAZACORT mg/kg						DEXAMETASONA mg/kg			
		0,075	0,15	0,3	0,6	1,2	2,4	1,0	2,0	3,0	4,0
1	2,27	2,94	2,60	2,00	2,58	2,51	2,08	2,28	2,20	1,80	1,63
2	2,89	3,05	3,35	3,52	2,08	1,76	2,06	2,45	1,85	1,95	1,58
3	2,67	2,20	3,12	1,77	1,97	2,72	1,05	1,82	1,98	1,73	1,82
4	1,89	2,85	3,6	3,3	2,06	2,48	1,17	2,22	2,47	1,52	1,97
5	2,95	2,79	3,37	4,05	1,64	1,50	1,64	2,58	1,58	1,90	1,55
6	3,05	3,63	2,21	3,6	2,43	1,82	1,82	1,81	2,82	1,81	1,48
7	2,98	2,94	1,99	3,23	1,66	1,95	1,91	1,98	3,10	2,53	1,32
8	2,85	2,68	2,18	2,58	2,30	2,43	1,53	2,28	2,00	1,65	1,72
9	-	3,06	-	2,22	-	-	2,51	2,43	-	1,68	-
10	-	2,08	-	-	-	-	2,25	2,32	-	-	-

TABELA 38: Valores individuais dos grupos experimentais do Teste de Migração Leucocitária à Cavidade Peritoneal de Camundongos, induzida pela injeção *ip* de 1mg de carragenina. Cada valor corresponde ao número de células totais, em milhões/mL, contadas no exudato peritoneal retirado após 4 horas do desafio.

CONTAGEM DE LEUCÓCITOS PMN

ANIMAL	SALINA 0,9%	DEFLAZACORT mg/kg						DEXAMETASONA mg/kg			
		0,075	0,15	0,3	0,6	1,2	2,4	1,0	2,0	3,0	4,0
1	0,27	0,56	0,68	0,42	0,08	0,18	0,08	0,59	0,33	0,22	0,16
2	0,58	0,34	1,00	0,28	0,08	0,18	0,08	0,61	0,37	0,19	0,41
3	0,75	0,29	0,41	0,12	0,24	1,0	0,05	0,33	0,20	0,09	0,13
4	0,64	0,31	0,65	0,46	0,41	0,47	0,01	0,27	0,37	0,05	0,10
5	0,62	0,45	0,71	0,49	0,23	0,1	0,08	0,23	0,35	0,25	0,17
6	0,77	0,80	0,51	0,32	0,44	0,2	0,07	0,54	0,34	0,27	0,18
7	0,45	0,68	0,13	0,26	0,25	0,18	0,13	0,44	0,56	0,51	0,04
8	0,66	0,38	0,55	0,34	0,28	0,15	0,12	0,64	0,40	0,15	0,14
9	-	0,55	-	0,13	-	-	0,18	0,29	-	0,18	-
10	-	0,15	-	-	-	-	0,22	0,35	-	-	-

TABELA 39: Valores individuais dos grupos experimentais do Teste de Migração Leucocitária à Cavidade Peritoneal de Camundongos, induzida pela injeção *ip* de 1mg de carragenina. Cada valor corresponde ao número de leucócitos PMN, em milhões/mL, contadas no exudato peritoneal retirado após 4 horas do desafio.

ANOVA - PMN

Causas de Variação	GL	SQ	QM	F
Tratamento	10	2,2110284	0,221103	7,7671
Resíduo	85	2,4196706	0,028467	
Total	95	4,6306990		

TABELA 40: Análise de Variância dos dados do Teste de Migração Leucocitária, para a contagem de leucócitos PMN. O valor de F é significativo em nível de 5%.

TESTE DE TUKEY-KRAMER HSD - PMN

	DFC 0,15	DFC 0,075	DEXA 1,0	DEXA 2,0	DFC 0,3	DFC 1,2	DFC 0,6	DEXA 3,0	DEXA 4,0	DFC 2,4
DFC 0,15	-0,27	-0,14	-0,11	-0,06	-0,005	-0,007	0,05	0,10	0,13	0,21
DFC 0,075	-0,14	-0,25	-0,23	-0,18	-0,12	-0,12	-0,06	-0,02	0,02	0,1
DEXA 1,0	-0,11	-0,23	-0,25	-0,20	-0,14	-0,14	-0,09	-0,04	-0,001	0,08
DEXA 2,0	-0,06	-0,18	-0,20	-0,28	-0,22	-0,22	-0,17	-0,12	-0,08	-0,001
DFC 0,3	-0,00	-0,12	-0,14	-0,22	-0,26	-0,27	-0,21	-0,16	-0,12	-0,05
DFC 1,2	-0,01	-0,12	-0,14	-0,22	-0,27	-0,28	-0,22	-0,18	-0,14	-0,06
DFC 0,6	0,05	-0,06	-0,09	-0,17	-0,21	-0,22	-0,28	-0,23	-0,19	-0,12
DEXA 3,0	0,10	-0,02	-0,04	-0,12	-0,16	-0,18	-0,23	-0,26	-0,23	-0,15
DEXA 4,0	0,13	0,02	-0,001	-0,08	-0,12	-0,14	-0,19	-0,23	-0,28	-0,20
DFC 2,4	0,21	0,1	0,08	-0,001	-0,05	-0,06	-0,12	-0,15	-0,20	-0,25

TABELA 41: Teste de Tukey-Kramer HSD para o Teste da Migração Leucocitária, contagem de células PMN. Valores positivos indicam que o par de médias correspondente é diferente em nível de significância de 5%. Cada valor indica a diferença absoluta das médias menos o valor da LSD. O valor encontrado de q^* foi de 3,30801.

TESTE DE DUNNETT - PMN

Abs(Dif)-LSD	CONTROLE
CONTROLE	-0,23332
DFC 0,15	-0,22082
DFC 0,075	-0,07985
DEXA 1,0	-0,05785
DEXA 2,0	-0,00582
DFC 0,3	0,052417
DFC 1,2	0,051676
DFC 0,6	0,107926
DEXA 3,0	0,153528
DEXA 4,0	0,192926
DFC 2,4	0,269150

TABELA 42: Teste de Dunnett para o Teste da Migração Leucocitária, contagem de leucócitos PMN. Valores positivos significam que o par de médias são significativamente diferentes, em $p < 0,05$.

SUMMARY

SUMMARY

The aim of this work is to establish parameters for experimental assay to deflazacort, a glucocorticoid which has few side effects on bone and glycemia. Two nociceptive and one of PMN accumulation experimental models were done in order to evaluate the antinociceptive and antiinflammatory effects of deflazacort, when compared with dexamethasone and indometacin. SWISS male mice were treated with crescent doses of deflazacort (Calcort®, 0.075mg/kg to 2.4mg/kg), or dexamethasone (Decadron®, 1.0 to 4.0mg/kg), or saline 0.9% or indometacin 2.0mg/kg, 60 minutes before the nocive challenge. Acetic acid writhing test showed that slow doses of deflazacort inhibit the acetic acid-induced stretching and writhing movements. In fact, deflazacort were more potent than dexamethasone in this test (saline: 32.1 ± 0.96 movements in 15 minutes; deflazacort 0.15mg/kg: 18.8 ± 2.86 movements; dexamethasone 2.0mg/kg: 22.2 ± 3.53 movements; indometacin 2.0mg/kg: 13.3 ± 3.32 movements, $p < 0.05$). Deflazacort also were more potent in inhibit the late phase of Formalin test (saline: 246.5 ± 18.90 s; deflazacort 1.2mg/kg: 120.1 ± 21.95 s; dexamethasone 2.0mg/kg: 134.9 ± 39.38 s; indometacin 2.0mg/kg: 153.0 ± 19.21 s, $p < 0.05$). In the model of leukocyte PMN migration, treatment with deflazacort, doses equal to or higher than 0.3mg/kg inhibited the PMN accumulation, while dexamethasone showed the same effect with doses equal to or higher than 3.0mg/kg (saline: $0.59 \pm 0.06 \times 10^6$ PMN/mL; deflazacort 0.3mg/kg: $0.31 \pm 0.04 \times 10^6$ PMN/mL; dexamethasone 3.0mg/kg: $0.21 \pm 0.04 \times 10^6$ PMN/mL, $p < 0.05$). These results point to a potent antinociceptive effect of deflazacort, when compared to dexamethasone, in the tested experimental models.

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

ASSANDRI, A. et al. Disposition and metabolism of a new glucocorticoid, deflazacort, in rats, dogs, monkeys and man. **Calcified Tissue International**, 34[suppl]: 49, 1982.

_____. et al. Pharmacokinetics and metabolism of deflazacort in the rat, dog, monkey and man. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, 171: 9-23, 1986.

_____. et al. Disposition and a new steroid anti-inflammatory agent, deflazacort, in rat, dog and man. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, 5: 207-15, 1980.

AVIOLI, L.V. Potency ratio: A brief sunopsis. **British Journal of Rheumatology**, 32(SUPPL. 2): 24-6, 1993.

BABE JUNIOR., K.S. & SERAFIN, W.E. Histamine, bradykinins, and their antagonists. In: **Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**, Hardman, J.G. & Limbird, L.E. 9 ed., New York, McGraw-Hill, 1995. p. 579-600.

BARNES, P.J. & ADCOCK, I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. **Trends in Pharmacological Sciences**, 14: 436-40, 1993.

- BATTAGLIA, G. & RUSTIONI, A. Coexistence of Glutamate and Substance P in Dorsal Root Ganglion Neurons of the Rat and Monkey. **The Journal of Comparative Neurology**, **227**: 302-12, 1988.
- BIRELL, G.J et al. PGI₂-induced activation and sensitization of articular mechanonociceptors. **Neuroscience Letters**, **124**: 5-8, 1991.
- BISSON, M.P. **Estudo dos efeitos analgésicos do paracetamol em diferentes modelos experimentais**. Piracicaba, 1991. 93p. [Tese (Mestrado) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba - Unicamp].
- BRUNO, A. et al. Deflazacort vs prednisone: effect on blood glucose control in insulin - treated diabetics. **Archives of Internal Medicine**, **147**: 679-80, 1987.
- BUNIVA, G; DUBINI, A. SASSELLA, D. Human bioassay of corticotropin-suppressing, eosinopenic and hyperglycaemic potencies of deflazacort and prednisone. **Current Therapy Research**, **26**: 69-81, 1979.
- CAMPBELL, W.B. & HALUSHKA, P.V. Lipid-Derived Autacoids - Eicosanoids and Platelet-Activating Factor. In: **Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**, Hardman, J.G. & Limbird L.E. 9 ed., New York, McGraw-Hill, 1995. p. 601-16.

- CARUSO, I. et al. Deflazacort versus prednisone in connective tissue disease: A single-blind study of bone mineral density and symptoms in premenopausal women. **Advances in Therapy**, 10(4): 175-81, 1993.
- CASEY, K.L. Nociceptors and their sensitization - Overview. In: **Hyperalgesia and Allodynia**. W.D. Willis Junior, New York, Raven Press Ltd, 1992. p. 13-15.
- CRUNKHORN, P. & WILLIS, A.L. Cutaneous reaction to intradermal prostaglandins. **British Journal of Pharmacology**, 41: 49-56, 1971.
- DAVIS, A.J. & PERKINS, M.N. The involvement of bradykinin B₁ and B₂ receptor mechanisms in cytokine-induced mechanical hyperalgesia in the rat. **British Journal of Pharmacology**, 113: 63-8, 1994.
- DERAEDT, R. et al. Release of prostaglandins E and F in an algogenic reaction and its inhibition. **European Journal of Pharmacology**, 61: 17-24, 1980.
- DI ROSA, M. et al. Multiple control of inflammation by glucocorticoids. **Agents and Actions**, 17: 284-9, 1985.
- DRAY, A. Inflammatory mediators of pain. **British Journal of Anaesthesia**, 75: 125-131, 1995.
- DRAY, A. & BEVAN, S. Inflammation and hyperalgesia: highlighting the team effort. **Trends in Pharmacological Sciences**, 14: 287-90, 1993.

- DRAY, A.; URBAN, L.; DICKENSON, A. Pharmacology of chronic pain. **Trends in Pharmacological Sciences**, **15**: 190-97, 1994.
- DUARTE, I.D.G. et al. Analgesia by direct antagonism of nociceptor sensitization involves the arginine-nitric oxide-cGMP pathway. **European Journal of Pharmacology**, **217**: 225-27, 1992.
- DUARTE, I.D.G.; NAKAMURA, M.; FERREIRA, S.H. Participation of sympathetic system in acetic acid-induced writhing in mice. **Brasiliam Journal of Medicine and Biology Research**, **21**: 341-43, 1988.
- DUBUISSON, D. & DENIS, S.G. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. **Pain**, **4**: 161-71, 1977.
- FERREIRA, S.H. A classification of peripheral analgesics based upon their mode of action. In: **Migraine: spectrum of ideas**. Sandler, M.; Collins, G.M., Oxford University Press, 1990. p. 59-72
- _____. The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics. **Drugs**, **46** (suppl.1), 1-9, 1993.
- FERREIRA, S.H.; DUARTE, I.D.G.; LORENZETTI, B.B. Molecular basis of acetylcholine and morphine analgesia. **Drugs in Inflammation**, **32**: 101-05, 1991.

- FERREIRA, S.H.; DUARTE, I.D.G.; LORENZETTI, B.B. The molecular mechanism of action of peripheral morphine analgesia: stimulation of the cGMP system via nitric oxide release. **European Journal of Pharmacology**, **201**: 121-22, 1991a.
- FOSTER, S.J. & McCORMICK, M.E. The mechanism of the antiinflammatory activity of glucocorticoids. **Agents and Actions**, **16**: 58-9, 1985.
- FRUHMANN, G.J. Adrenal steroids and neutrophil mobilization. **Blood**, **20(3)**: 355-63, 1962.
- FRUHMANN, G.J. Extravascular Mobilization of Neutrophils. **Annals of New York Academy of Sciences**, **113**: 968-1002, 1964.
- GORDH, T.; KARISTEN, R.; KRISTENSEN, J. Intervention with spinal NMDA, adenosine, and NO systems for pain modulation. **Annals of Medicine**, **27**: 229-34, 1995.
- HAHN, T.J. Corticosteroid-induced osteopenia. **Archives of Internal Medicine**, **138**: 882-85, 1978.
- HAHN, T.J.; HALSTEAD, L.R.; STRATES, B. Comparison of subacute effects of oxazacort and prednisone on mineral metabolism in man. **Calcified Tissue International**, **31**: 109-15, 1980.

- HANDSCHUMACHER, R.E. Agentes Imunossupressores. In: **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica**. Goodman, L.L. & Gilman, A. 8 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1990. p.1431-62.
- HANDWERKER, H.O. & REEH, P.W. Chemosensitivity and Sensitization by Chemical Agents. In: **Hyperalgesia and Allodynia**, W.D. Willis Jr, New York, Raven Press Ltd, 1992. p. 107-15.
- HENCH, P.S. et al. Effect of a hormone of the adrenal cortex (17hydroxi-11-dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. Preliminary report. **Proceeding Staff Meeting Mayo Clinic**, **24**: 181, 1949.
- HOLE, K. & TJØLSEN, A. The tail-flick and formalin tests in rodents: changes in skin temperature as a confounding factor. **Pain**, **53**: 247-54, 1993.
- INSEL, P.A. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed the treatment of gout. In: **Goodman & Gilman: The pharmacology basis of therapeutic**. Gilman, A. & Goodman, L.S. 9 ed., New York, MacGraw-Hill, 1995. p. 617-56.
- JOFFE, I. & EPSTEIN, S. Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: pathogenesis and management. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, **20**: 256-72, 1991.

- JOHNSON, L.K. et al. Glucocorticoid action: a mechanism involving nuclear and non-nuclear pathways. **British Journal of Dermatology**, **107**[suppl 23]: 6-23, 1982.
- KOSTER, R.; ANDERSON, M.; TUCKAHOE, N.Y. Acetic acid for analgesic screening. **Federation Proceeding**, **18**: 412, 1959.
- LEVINE, J.D. et al. Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. **Nature**, **323**: 158-60, 1986.
- LOFTUS, J. et al. Randomized, double-blind trial of deflazacort versus prednisone in juvenile chronic (or rheumatoid) arthritis: a relatively bone-sparing effect of deflazacort. **Pediatrics**, **88**: 428-36, 1991.
- LORENZETTI, B.B. & FERREIRA, S.H. Mode of analgesic action of dipyrene: direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. **European Journal of Pharmacology**, **114**: 375-81, 1985.
- LUND, B. et al. Establishment of the relative antiinflammatory potency of deflazacort and prednisone in polymyalgia rheumatica. **Calcified Tissue International**, **41(6)**: 316-20, 1987.
- MARCOLONGO, R. et al. In vitro and ex vivo effects of different corticosteroids on polymorphonuclear leucocyte functions. **Advanced Experimental Medicine and Biology**, **171**: 321-33, 1984.

MARTINELLI, E. et al. Disposition of a new steroidal anti-inflammatory agent, deflazacort, in rat, dog and man. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, 7(5): 335-39, 1979.

McMAHON, S.B. & KOLTZENBURG, M. Novel classes of nociceptors: beyond Sherrington. **Trends in Neurosciences**, 13: 199-201, 1990.

NAKAMURA, M & FERREIRA, S.H. A peripheral sympathetic component in inflammatory hyperalgesia. **European Journal of Pharmacology**, 135: 145-53, 1987.

_____ & _____. Peripheral analgesic action of clonidine: mediation by release of endogenous enkephalin-like substances. **European Journal of Pharmacology**, 146: 223-28, 1988.

PAGANO, G. et al. Glucose intolerance after short-term administration of corticosteroids in healthy subjects: prednisone, deflazacort and betamethasone. **Archives of Internal Medicine**, 149: 1098-100, 1989.

RANG, H.P. & DALE, M.M. Drogas usadas em supressão de reações inflamatórias e imunológicas. In: **Rang & Dale: Farmacologia**, Rang, H.P. & Dale, M.M. 2 ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1993. p. 175-89.

- RANG, H.P. et al. Local hormones, inflammation and allergy. In: **Pharmacology**, Rang, H.P. & Dale, M.M. 1 ed, New York, Churchill Livingstone Inc, 1995. p. 214-45.
- SCHAIBLE, H-G. & SCHMIDT, R.F. Escitation and sensitization of fine articular afferents from cat's knee joint by prostaglandin E₂. **Journal of Physiology**, **403**: 91-104, 1988.
- SCHIATTI, P. et al. Antiinflammatory and other pharmacological properties of 11,21-dihydroxi-2'-methyl-5' H-pregna-1,4-dieno[17-16-d] oxazole-3,20-dione-21-acetae (Deflazacort). **Arzneimittel-Forschung Drug Research**, **30(II)**: 1543-49, 1980.
- SCHIMMER, B.P. & PARKER, K.L. Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: **Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics**, Hardman, J.G. & Limbird, L.E. 9 ed., New York, McGraw-Hill, 1995. p. 1459-85.
- SCHLEIMER, R.P. An overview of glucocorticoid anti-inflammatory actions. **European Journal of Clinical Pharmacology**, **45**[suppl 1]: S3-S7, 1993.
- SHIBATA, M. et al. Studies of inflammatory pain response: Related pain producing substance and endogenous opioid system. **Folia Pharmacologica (Japan)**, **84(7)**: 405-15, 1986.

- SNYDER, D.S. & UNANUE, E.R. Corticosteroids inhibit murine macrophage la expression and interleukin 1 production. **Journal of Immunology**, **129**: 1803-05, 1982.
- TATSUO, M.A.K.F. et al. Analgesic and antiinflammatory effects of dipyron in rat adjuvant arthritis model. **Inflammation** **18**(4): 399-405, 1994.
- TJØLSEN, A. et al. The formalin test: an evaluation of the method. **Pain**, **51**: 5-17, 1992.
- VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. **Nature New Biology**, **231**: 232-39, 1971.
- VANE, J.R. & BOTTING, R.M. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. **FASEB Journal**, **1**: 89-96, 1987.
- _____; _____. New insights into the mode of action of antiinflammatory drugs. **Inflammation Research**, **44**: 1-10, 1995.
- YARWOOD, H. et al. Effect of dexamethasone on neutrophil accumulation and oedema formation in rabbit skin: an investigation of site of action. **British Journal of Pharmacology**, **108**: 959-66, 1993.

