

DÓRIS APARECIDA ANTÔNIO DE SOUZA MARTINS

EFEITOS DO PARACETAMOL NA PERMEABILIDADE CAPILAR

E MIGRAÇÃO LEUCOCITÁRIA. ESTUDO EXPERIMENTAL

EM CAMUNDONGOS (M. musculus)

*Este exemplar foi
devolvido corrigido
conforme resolução
CCPG 1036/83
Discuto, 05/02/90
[Assinatura]*

Tese apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba
da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do
Título de Mestre em "Ciências"
(FARMACOLOGIA)

PIRACICABA - SP

- 1989 -

DÓRIS APARECIDA ANTÔNIO DE SOUZA MARTINS

EFEITOS DO PARACETAMOL NA PERMEABILIDADE CAPILAR

E MIGRAÇÃO LEUCOCITÁRIA. ESTUDO EXPERIMENTAL

EM CAMUNDONGOS (M. muscularis)

Tese apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba
da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do
Título de Mestre em "Ciências"
(FARMACOLOGIA)

PIRACICABA - SP

- 1989 -

Aos meus pais, **RUBENS e VALÉRIA**, que através de exemplos de integridade e coragem, e com muito amor, incentivo e compreensão, me proporcionaram mais essa oportunidade;

... aos meus avós pelo carinho;

... à minha irmã pelo despreendimento;

... ao meu esposo **TOMAZ** , ao meu filho **FELIPE** e ao bebê que está para chegar por tudo que representam em minha vida;

... ofereço este trabalho.

... ao Prof. Dr. **EDUARDO DIAS DE ANDRADE,**

pela orientação segura e objetiva
contribuindo diretamente na minha
formação científica.

... o meu reconhecimento e consideração.

A G R A D E C I M E N T O S

- ' Ao Prof. Dr. **Paulo Renato Costa Souza**, Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas, pelo estímulo dispensado a todos que se dedicam ao ensino e a pesquisa.

- ' Ao Prof. Dr. **Simonides Consani**, Digníssimo Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba pela atenção dada aos cursos de Pós-Graduação.

- ' Ao Prof. Dr. **Oslei Paes de Almeida**, Digníssimo Coordenador dos Cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela atenção e apoio.

- ' Ao Prof. Dr. **Thales Rocha de Mattos Filho**, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela compreensão, disposição e interesse demonstrado.

- ' Ao Prof. Dr. **Samir Tufic Arbex**, pela oportunidade oferecida e pela confiança.

- ' Ao Prof. Dr. **José Ranali**, pelo auxílio e sugestões na elaboração e montagem da documentação deste trabalho.

- ' Ao Prof. Dr. **Jaime Aparecido Cury**, pelas valiosas sugestões.

- ' Ao Prof. **Ronaldo Seichi Wada**, pela orientação e correção dos estudos estatísticos.

- ' Aos Professores da área de Farmacologia pelo constante apoio.
- ' A Sra. **Sueli Aparecida de Oliveira Soliani**, bibliotecária da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela organização da revisão bibliográfica.
- ' Aos colegas **Ana Maria S. de Arruda** e **Pedro Duarte Novaes**, pela orientação na metodologia empregada.
- ' Aos colegas do curso de Pós-Graduação pela amizade em todos os momentos.
- ' Ao Técnico de Laboratório Sr. **José Carlos Gregório**, por todo o auxílio laboratorial.
- ' Ao Sr. **Moisés José Maria da Silva**, pelos cuidados para com os animais utilizados nesta pesquisa.
- ' Ao Sr. **Elias Paulino de Souza**, pelo excelente trabalho de da tilografia desta tese.
- ' A Sra. **Ana Maria Cossa de Arruda Silveira**, secretária da Coor denadoria de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Pi racicaba, pela extrema atenção e eficiência demonstrada.
- ' A Sra. **Vilma Bizuti dos Santos**, secretária do curso de Pós-Graduação de Farmacologia, pela dedicação ao longo de todos esses anos.
- ' Ao Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) cujo auxílio permitiu a realização do curso de Pós-Graduação.

' À Universidade Estadual de Campinas, pela concessão de Bol
sas de Incentivo e Monitoria II.

' A todos que de uma forma ou de outra contribuíram para a real
lização deste trabalho.

	página
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	6
3. PROPOSIÇÃO.....	19
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	21
4.1. SELEÇÃO DOS ANIMAIS.....	22
4.2. DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	22
4.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	22
4.3.1. PERMEABILIDADE CAPILAR.....	22
4.3.1.1. MATERIAL EMPREGADO.....	22
4.3.1.2. PROCEDIMENTOS.....	23
4.3.2. MIGRAÇÃO LEUCOCITÁRIA.....	27
4.3.2.1. MATERIAL EMPREGADO.....	27
4.3.2.2. PROCEDIMENTOS.....	28
5. RESULTADOS.....	32
5.1. PERMEABILIDADE CAPILAR.....	33
5.2. MIGRAÇÃO LEUCOCITÁRIA.....	39
6. DISCUSSÃO.....	43
7. CONCLUSÕES.....	58
8. SINOPSE.....	60
9. ABSTRACT.....	62
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
APÊNDICE.....	72

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A capacidade de responder defensivamente a estímulos lesivos configura uma propriedade muito importante dos seres vivos, diferenciada de acordo com o nível de especialização biológica alcançado por estes. Um dos exemplos mais simples observados na natureza é aquele dos invertebrados marinhos, que fagocitam ou dígerem as substâncias consideradas nocivas. Já os vertebrados apresentam uma resposta muito mais complexa, caracterizada por uma seqüência de manifestações humorais e celulares, denominada inflamação.

Os médicos da Grécia antiga consideravam esse fenômeno como um processo patológico devido as suas características clínicas. Tal pensamento persistiu por muito tempo, até aparecerem os trabalhos clássicos de VIRCHOW, COHNHEIM e METCHNIKOFF, entre outros, no final do século XIX. As investigações desses cientistas forneceram os primeiros dados descritivos sobre as alterações celulares que ocorrem no processo inflamatório.

Fundamentalmente, sabemos que esse processo é causado por agentes que modificam o equilíbrio homeostático em uma determinada área do organismo. Eles podem ser de natureza química, física ou biológica, mas independentemente da natureza do estímulo lesivo aplicado, o organismo responde localmente com hiperemia, exsudação de plasma e de células sanguíneas, com conseqüente aumento local de temperatura, edema e dor, com prejuízo ou não da função normal.

A lesão tecidual induz à liberação de substâncias endógenas cuja soma de efeitos farmacológicos leva à manifestação do quadro observado. Em geral, todos esses efeitos visam a eliminação da causa primária, seguida da cura e restauração

ção da função. Entretanto, se o estímulo lesivo não puder ser erradicado, os vários mediadores da inflamação acentuam os danos do tecido e aumentam a lesão produzida. Como consequência disso, a inflamação se perpetua, tornando-se crônica, podendo causar perda da função permanente.

Segundo BEVAN (1979), o tratamento de uma doença inflamatória deveria ser dirigido para quatro alvos:

- a) Prevenção da lesão inicial do tecido, evitando-se os eventos de uma resposta inflamatória normal. Neste caso não se espera a cura da doença, podendo haver uma disseminação maior da causa primária;
- b) Erradicação da causa primária que proporcionará o processo de reparação tecidual;
- c) Moderação das respostas inflamatórias, de forma a atenuar pelo menos algumas de suas manifestações;
- d) Criar condições para acelerar a reparação dos tecidos.

Os medicamentos antiinflamatórios usados clinicamente constituem-se num grupo químico e farmacológico bem diferenciado. Dentro desse grupo podemos encontrar os antiinflamatórios esteróides que são capazes de atenuar ou inibir os fenômenos iniciais, bem como as manifestações tardias da inflamação; os antiinflamatórios enzimáticos (animais e vegetais) representados por certas enzimas proteolíticas, empregadas para acelerar a dissolução das matérias purulentas e dos exsudatos que acompanham os processos inflamatórios; os antiinflamatórios não esteróides e não enzimáticos que são capazes também de moderar a resposta inflamatória, sendo efetivos apenas enquanto mantiverem-se os níveis sanguíneos dos mesmos.

Dentro desse último subgrupo, encontram-se os derivados do ácido salicílico, da pirazolona, ácido antranílico, ácido propiônico, diclofenacos (sódico e potássico), piroxicam, entre mui-

tos outros.

O paracetamol, denominado anteriormente por acetaminofen, é classificado como um analgésico-antipirético de ação periférica, devido às suas propriedades em atenuar a dor e a febre.

A ampla publicidade conferida aos efeitos tóxicos do ácido acetilsalicílico vem levando um número crescente de médicos e dentistas a substituir este medicamento pelo paracetamol, na prevenção e tratamento da dor pós-operatória.

Segundo COOPER (1983), o paracetamol não é considerado um medicamento antiinflamatório como a "aspirina". Entretanto, existe ainda muita controvérsia quanto a existência ou não de tal efeito. Prova disto é que dois estudos independentes, comparando os dois fármacos em sua capacidade de aliviar a dor após a extração de terceiros molares mandibulares, dor esta de caráter eminentemente inflamatório, comprovaram a igualdade de eficácia do paracetamol e ácido acetilsalicílico. (COOPER & BEAVER, 1976).

Até 15 anos atrás, acreditava-se que o paracetamol manifestasse o mesmo platô ou teto que o ácido acetilsalicílico em doses de 650 mg, mas foi descoberto que o paracetamol apresentava uma curva dose-resposta analgésica linear até doses de 1000 mg (HOPKINSON e cols, 1974). Com base neste informe, alguns clínicos têm recomendado o emprego de 1000 mg de paracetamol ao invés da dose habitual de 500 mg.

A maioria dos ensaios clínicos em odontologia, objetivando estudar as propriedades de fármacos antiinflamatórios, usam como metodologia para avaliação da dose pós-operatória, o consumo de analgésicos. Dentre eles, o mais empregado é o paracetamol.

Desde que ainda existe controvérsia sobre a ação antiinflamatória do paracetamol, até que ponto poderia se

confiar nos resultados destes trabalhos, quando este medicamento foi empregado.

Este foi o maior motivo para iniciarmos a presente pesquisa, na tentativa de trazer alguma contribuição ao assunto.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

Segundo SMITH (1958), o paracetamol, derivado do para-aminofenol, foi introduzido na terapêutica médica por VON MERING (1893) quando a acetofenetidina estava sendo intensamente investigada como um agente antipirético. Só ganhou popularidade muitos anos depois, quando demonstrou ser um dos principais metabólitos da acetanilida (GREENBERG & LESTER, 1946; BRODIE & AXELROD, 1948, a b) e da acetafenetidina (BRODIE & AXELROD, 1948, C, 1949).

O paracetamol é quase completamente absorvido no trato gastrointestinal. A concentração no plasma atinge um máximo em 30 a 60 minutos e a meia vida plasmática é de 1 a 4 horas após doses terapêuticas (GOODMAN & GILMAN, 1987). Segundo os mesmos autores, sua distribuição nos líquidos corporais é relativamente uniforme. Após doses terapêuticas, 90 a 100% da substância pode ser recuperada na urina dentro do primeiro dia. Praticamente nenhum paracetamol pode ser encontrado não modificado. Geralmente sofre conjugação hepática com o ácido glucurônico, ácido sulfúrico ou cisteína, sendo eliminado pela urina.

Também em doses terapêuticas, habitualmente é muito bem tolerado. Somente em altas doses podem provocar a cianose devido a metemoglobinemia associada a sulfemoglobinemia, anemia hemolítica e necrose hepática.

O paracetamol não interfere no tempo de coagulação sanguínea e não causa irritação gástrica. Doses terapêuticas únicas ou repetidas parecem não interferir sobre o aparelho cardiovascular e na excreção de ácido úrico, também não causando modificações ácido-básicas (CORBETT, 1982; GOODMAN &

GILMAN, 1987).

Quanto às suas ações farmacológicas, a analgesia e a antipirese estão bem relatadas (SMITH, 1958; RANDALL, 1963) mas as suas propriedades antiinflamatórias não são comumente conhecidas ou consideradas.

Segundo GOODMAN & GILMAN (1987), o paracetamol constitui-se numa alternativa eficiente para a aspirina como analgésico-antipirético, entretanto, de modo diferente da aspirina, a atividade antiinflamatória desses compostos é fraca e pouco útil clinicamente.

É muito comum se instruir os estudantes de Farmacologia que a acetanilida, acetofenetidina e paracetamol são isentos de propriedades antiinflamatórias e antireumáticas (MANDEL & DAVIDSON, 1965).

De acordo com CAMERON (1965), qualquer lesão dos tecidos iniciaria a liberação de mediadores químicos locais, que funcionariam como estímulo para as modificações teciduais na reação inflamatória. Esses agentes espalhar-se-iam nos tecidos, originando a vasodilatação das arteríolas que ocorreria minutos após a lesão. A dilatação capilar apareceria após breve intervalo, possivelmente dependendo do efeito direto dos agentes humorais. Na primeira hora após a lesão, a área inflamatória iria apresentar vasodilatação e rubor intenso. A permeabilidade vascular também aumentaria devido a modificações do revestimento endotelial, ocorrendo assim quase que imediatamente após a lesão, uma transudação lenta do líquido vascular para a área agredida, tendo como consequência o edema.

Segundo RANDALL e cols (1957), os analgésicos e antipiréticos do tipo da aminopirina mostraram um efeito analgésico, antitérmico e redução do edema induzido em pata de ratos, quando empregados nas doses de 25, 50 e 100 mg/kg via sub

cutânea.

No ano seguinte, 1958, RANDALL & SELITTO utilizando o mesmo modelo de estudo, demonstraram a atividade anti-inflamatória do paracetamol. Neste caso, empregaram doses de 100, 200 e 400 mg/kg.

LANGFORD e cols (1972), verificaram que o paracetamol na dose única de 300 mg/kg, não se mostrou eficaz em inibir o edema em orelhas de camundongos.

Em 1974, HOPKINSON e cols, realizaram um estudo duplo-cego em pacientes no pós-parto, comparando a efetividade analgésica de uma única dose de uma grama (1 g) de paracetamol com uma única dose de seiscentos e vinte e cinco miligramas - (625 mg).

Foi observado que a dose 1g produziu um alívio muito maior da dor.

MILLS (1974) relatou a não eficácia do paracetamol como agente antiinflamatório, apesar de reconhecer suas propriedades analgésicas e antipiréticas. Esse resultado foi lamentado por ele, visto que o paracetamol apresentou uma boa tolerância gástrica.

Ainda em 1974, FLOWER & VANE concordaram com MILLS e sugeriram que o paracetamol só seria capaz de inibir a ação da enzima prostaglandina sintetase no cérebro e não em outros tecidos, daí a sua ação antipirética.

Em 1975, SVEEN & GILHIEUS-MOE realizaram uma associação do paracetamol mais codeína (doses de 350 mg e 20 mg, respectivamente) e compararam-na com o AAS (500 mg), verificando que além dessa associação ter uma atividade analgésica e anti-inflamatória melhor que o AAS, também não provocava incidência de hemorragia secundária.

VINEGAR e cols, em 1976, através de uma comparação quantitativa da atividade analgésica e antiinflamatória

da aspirina e do paracetamol (360 mg/kg), em roedores, sugeriram que a analgesia produzida por essas drogas é uma consequência da atividade antiinflamatória e não da atividade sobre o S.N.C., portanto, essas duas drogas inibiram o desenvolvimento da inflamação. Uma outra conclusão sugerida pelos autores é que o paracetamol possuiria as mesmas propriedades analgésicas e antiinflamatórias da aspirina, sendo, entretanto, menos potente que esta.

HIGGS e cols (1976), demonstraram que em ratos o paracetamol tinha capacidade de reduzir o nível de prostaglandinas em exsudatos inflamatórios.

Em 1977, SKJELBRED e cols, através de um estudo clínico duplo-cego, compararam os efeitos do ácido acetilsalicílico e do paracetamol, na redução das manifestações inflamatórias, decorrentes da remoção de terceiros molares mandibulares retidos.

Os medicamentos foram empregados através de dois esquemas posológicos distintos. O primeiro, caracterizado por doses de 500 mg, 4 vezes ao dia, durante 3 dias, iniciando-se o tratamento 2 horas após a intervenção cirúrgica. O segundo, empregando-se as mesmas doses de 500 mg, sendo a primeira administrada 1 hora antes da operação e as subsequentes, 4 vezes ao dia, também por 3 dias.

Os autores verificaram que, em ambos os esquemas estudados, o paracetamol foi mais eficaz que o AAS na redução do edema e alívio da dor, como também na inibição da formação de hematomas ou equimoses.

Devido talvez a estes tipos de ensaios clínicos, onde se sugere uma ação antiinflamatória do paracetamol, surgiram outras pesquisas, com o objetivo primordial de se tentar explicar os mecanismos de ação deste medicamento.

Para uma melhor compreensão dos resultados dos trabalhos que se seguem, seria interessante consultar inicialmente a FIGURA 1.

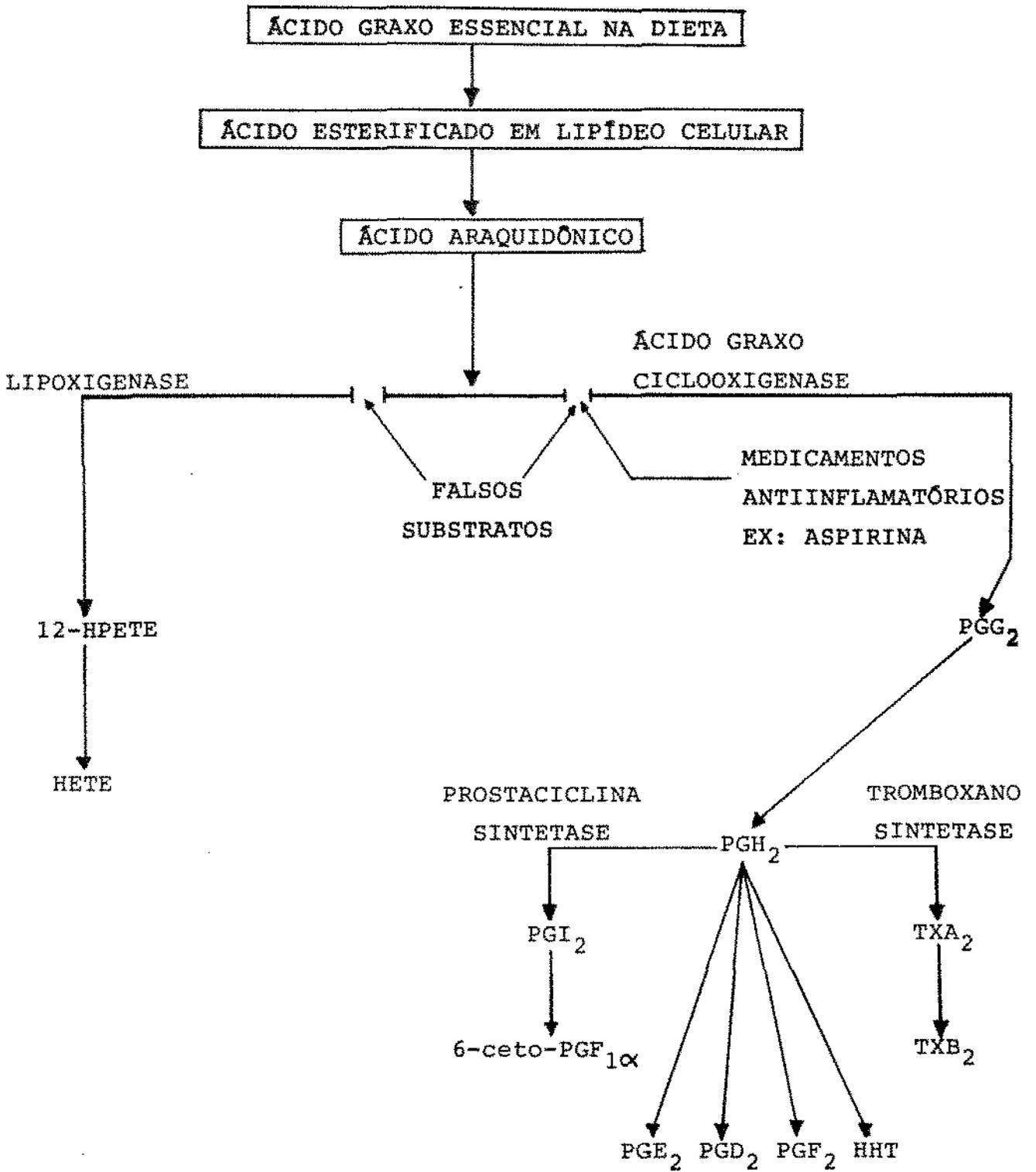


FIGURA 1 - Biossíntese dos produtos do ácido araquidônico (de acordo com GOODMAN & GILMAN, 1987)

Segundo FLOWER e cols (1987), as famílias das prostaglandinas, dos leucotrienos e de compostos correlatos são oriundas de moléculas de ácidos graxos essenciais de 20 carbonos, contendo 3, 4 ou 5 ligações duplas. No ser humano, o ácido araquidônico livre (quatro ligações duplas) é o mais abundante, originando-se do ácido linoléico presente na dieta ou ingerido como constituinte da carne. O araquidonato sofre, então, esterificação, tornando-se um componente dos fosfolipídeos das membranas celulares, ou sendo encontrado numa ligação do tipo éster em outros lipídeos complexos. Uma vez liberado (pela ação de diversas acilidrolases), o ácido araquidônico e seus congêneres são rapidamente metabolizados, originando produtos oxigenados, por meio de diversos sistemas enzimáticos distintos. As duas principais vias de metabolização do ácido araquidônico são as da ciclooxigenase que leva aos endoperóxidos cíclicos (PGG_2 e PGH_2) e seus subseqüentes produtos metabólicos; e as vias da lipoxigenase que conduzem ao 12-HPETE e ao 12-HEPE, bem como ao 5-HPETE e aos leucotrienos.

O endoperóxido PGH_2 (via ciclooxigenase) também sofre metabolização, gerando dois compostos instáveis e altamente ativos. Um desses é o tromboxano A_2 (TXA_2), formado pela enzima tromboxano sintetase. O TXA_2 transforma-se, não enzimaticamente, no tromboxano B_2 (TXB_2), que é um composto estável.

A outra via metabólica para o PGH_2 é a que leva à prostaciclina (PGI_2), formado pela prostaciclina sintetase. Este composto sofre hidrólise não enzimática, originando a 6-ceto- $PGF_{1\alpha}$.

KUEHL e cols, (1977), utilizando o edema induzido na orelha de camundongos, verificaram que a droga MK-447 (2 aminometil-4-t-butil-6-iodofenol) e seus análogos que possuem fenol (paracetamol) estimulariam a síntese de prostaglandinas

por facilitar a conversão de PGG_2 para PGH_2 .

O estudo através da ressonância eletrônica paramagnética, mostrou que o fenol agiria como um radical livre varredor nesta reação, causando estimulação da síntese de prostaglandinas por seqüestrar o radical destrutivo, oxigênio central, liberado na conversão de PGG_2 para PGH_2 . A remoção deste radical pelo fenol não somente facilitaria a conversão de PGG_2 para PGH_2 , mas também aumentaria a mudança do ácido araquidônico por reduzir a inativação oxidativa de ciclooxigenase pelos mesmos radicais livres destrutivos. Uma outra sugestão dada por esses autores seria que o endoperóxido instável PGG_2 não seria o agente gatilho na inflamação aguda, mas sim o precursor de tal substância.

Segundo GLENN e cols (1977), o paracetamol inibiu o edema de patas de ratos induzido pela carragenina. Os autores não acreditaram que o efeito antiinflamatório dessa droga pudesse ser explicado com base na inibição da síntese de prostaglandinas. Inclusive sugeriram o mesmo mecanismo proposto no trabalho de KUEHL e cols (1977), descrito no parágrafo anterior.

Dois anos mais tarde, portanto em 1979, MC DONALD-GIBSON & COLLIER sugeriram que o paracetamol em baixas concentrações estimularia a síntese de prostaglandinas enquanto em altas concentrações inibiria a sua síntese. Um outro aspecto observado foi que o paracetamol potenciaria a inibição da síntese de prostaglandinas pelo AAS, talvez porque agindo como um cofator fenólico estimularia a síntese de prostaglandinas, ocasionando uma maior vulnerabilidade da ciclooxigenase. O paracetamol também antagonizaria a toxicidade da mucosa gástrica pelo AAS. Estes achados parecem confirmar o trabalho de HAMBERG & SAMUELSSON (1974), os quais propuseram que os inibidores da ci

ciclooxigenase semelhante a aspirina podem estimular o caminho alternativo da lipoxigenação do ácido araquidônico, resultando em peróxido de lipídeo e radicais livres. Esses produtos poderiam concorrer para o dano gástrico. A redução desses peróxidos e a varredura desses radicais livres pelo paracetamol poderia explicar a interação antagonista entre o paracetamol e aspirina sobre o dano gástrico em ratos.

ROBAK e cols (1980), através da comparação in vitro e in vivo entre o PPD-6-(beta-piridil)-3-hidroxi pirazol (3, 4b)-pirina, MK-447 (2 aminometil-4-t-butil-6 iodofenol) e o paracetamol sobre a atividade da ciclooxigenase, confirmaram a opinião de muitos pesquisadores de que o paracetamol parecia estimular a interconversão de PGG_2 para PGH_2 , porque possuiria um radical fenólico. Foi sugerido também que o fenol facilitaria a biossíntese de prostaglandinas por remoção dos radicais livres. Parece também que o paracetamol inibiria somente a segunda fase da inflamação, a qual é mediada por prostaglandinas. As doses empregadas de paracetamol foram de 5 mg/kg, 15 mg/kg e 45 mg/kg.

Já em 1981, VAN KOLFSCHOTEN e cols, através da interação entre aspirina e paracetamol sobre a produção de prostaglandinas na mucosa gástrica de ratos, também observaram que o paracetamol parecia facilitar a interconversão do PGG_2 para PGH_2 . Durante essa conversão, radicais livres não oxidados eram produzidos e inibiam essa reação além de promover dano gástrico. O paracetamol agiria como um varredor desses radicais e promoveria a geração de PGH_2 . A dose empregada foi de 250 mg/kg.

Em 1983, VAN KOLFSCHOTEN e cols, realizaram um outro estudo, onde tanto o paracetamol como a indometacina dose-dependente diminuíram o edema de pata de rato. Segundo estes, o paracetamol possui uma atividade anti-oxidante, reduzindo

do ou varrendo os radicais livres. As doses empregadas foram de 75, 150, 300 e 600 mg/kg.

BRUNE (1983), observou o modo de ação de drogas analgésicas-antipiréticas sobre as prostaglandinas. Verificou que os salicilatos inibiam a síntese de prostaglandinas, particularmente no tecido periférico. Já o paracetamol parecia inibir somente a síntese de prostaglandinas no S.N.C.. Relatou ainda ser desconhecido o mecanismo de ação do paracetamol.

HARVISON e cols (1986), através de um estudo experimental in vitro, sugeriram que o paracetamol pode funcionar como um cosubstrato para PHS (prostaglandina H sintetase), que por sua vez seria oxidado para um radical livre.

DANON e cols (1983), observaram o efeito do paracetamol sobre a produção de prostaglandinas no estômago e na papila renal do rato, tanto in vivo (800 mg/kg) como in vitro (500 mg/kg). O paracetamol aumentou a produção de prostaglandina E no estômago e na papila renal tanto in vivo quanto in vitro.

Um outro importante fenômeno da inflamação, que interessa sobremaneira à presente pesquisa, é a migração de leucócitos, especialmente os neutrófilos, ao local inflamado. De acordo com FERREIRA (1980), estas células teriam por finalidade a remoção do estímulo injuriante, através da propriedade de fagocitar corpos estranhos. As partículas fagocitadas formariam os vacúolos fagocitários intracelulares.

Durante a fagocitose haveria um pico de consumo de oxigênio, promovendo paralelamente a formação do radical superperóxido (O_2^-), que seria gerado por uma enzima localizada na membrana celular. A função aparente deste radical seria ajudar a neutralizar o agente agressor ou diluir os produtos de lesão. Todavia, a produção excessiva deste radical citotóxico

poderia levar os fagócitos à sua destruição e a destruição do próprio tecido.

Além do radical superperóxido acima referido, haveria liberação de enzimas lisossomais e de proteinases neutras. Estas enzimas seriam responsáveis também pela lise do tecido no qual a resposta inflamatória ocorreria. Portanto, uma intensa migração de fagócitos e, conseqüentemente, uma fagocitose exagerada poderia se constituir num mecanismo PRÓ-INFLAMATÓRIO DESTRUTIVO, e não PROTETOR.

Pode-se deduzir de tudo isso que foi dito por FERREIRA(1980), que é tentador se estudar a ação de medicamentos antiinflamatórios sobre a migração de neutrófilos.

Em 1984, MATZNER e cols, através de uma verificação in vitro, usando doses terapêuticas do paracetamol, sugeriram que essa droga não provocava uma inibição quimiotática potente e que também não possuía significativa potência antiinflamatória, mas que conservava excelentes propriedades analgésicas e antipiréticas.

SHOOR e cols (1985), observaram in vitro o efeito do paracetamol e seus análogos sobre a agregação plaquetária humana e a síntese de tromboxano B₂. O que se verificou foi que a pré-incubação com 1mM de paracetamol por dois minutos inibia a agregação plaquetária e a síntese de tromboxano B₂.

BOURNE (1980), comparou ibuprofen com o paracetamol no tratamento de traumatismos agudos em atletas. A dose empregada foi de 3,6 g de paracetamol diariamente. Concluiu que o paracetamol não apresentava ação antiinflamatória.

WONG & GARDOCKI (1983), procuraram demonstrar a atividade antiartrítica e antiinflamatória do paracetamol em artrite adjuvante em rato. As doses empregadas de paracetamol foram de 50, 200 e 800 mg/kg/dia. A dose mínima efetiva para suprimir o volume da pata foi de 200 mg/kg/dia. Os dados obti-

dos nos cinco dias de estudo demonstraram a atividade antiinflamatória e antiartrítica do paracetamol.

Em 1980, LOKKEN & SKJELBRED, através da realização de ensaios clínicos, verificaram que o paracetamol reduzia significativamente a resposta inflamatória depois da intervenção cirúrgica, utilizando diferentes posologias (1 g quatro vezes ao dia por dois dias e 500 mg quatro vezes ao dia também por dois dias). O que se observou foi que o paracetamol atenuou o edema inflamatório e essa redução foi maior do que aquela observada quando o ibuprofen e oxifenbutazona eram empregados. O paracetamol também diminuiu a temperatura do local da inflamação e promoveu um bom alívio da dor. Esses autores também sugeriram que o paracetamol teria essa ação por estimular a conversão de PGG₂ para PGH₂.

OLSTAD & SKJELBRED (1986), realizaram um estudo duplo-cego com cirurgia oral bilateral, onde compararam os efeitos do paracetamol e indoprofen sobre o inchaço, dor, sangramento, abertura da boca, temperatura oral, hematomas e equimoses. A dose empregada de paracetamol foi de dois comprimidos de 500 mg, de três em três horas, após a cirurgia. Os autores observaram uma preferência dos pacientes pelo indoprofen, sugerindo assim uma melhor efetividade deste em relação ao paracetamol.

Em 1986, MORE e cols, através da extração de terceiros molares inclusos, testaram alguns regimes posológicos analgésicos e verificaram que dos regimes testados, houve uma preferência dos pacientes por aquele contituido de uma dose única pré-operatória de 1 g de paracetamol e a mesma dose no pós-operatório, quando houvesse o sintoma de dor.

3. PROPOSIÇÃO

3. PROPOSIÇÃO

No intuito de contribuir para o esclarecimento de alguns aspectos com relação à possível ação antiinflamatória do paracetamol, propõe-se neste trabalho experimental, em camundongos:

1. Verificar os efeitos do paracetamol sobre a permeabilidade capilar, através do teste edemogênico com azul de Evans.

2. Observar a possível influência deste mesmo medicamento, na migração de leucócitos na cavidade peritoneal.

4. MATERIAL e MÉTODOS

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. SELEÇÃO DE ANIMAIS

Foram utilizados para esta pesquisa, 72 camundongos (M. muscularis) adultos, machos, pesando em média 27 g, provenientes do Biotério Central da UNICAMP. Os animais foram escolhidos ao nascimento e alimentados com ração balanceada padrão (PRODUTAR ANDERSON CLAYTON) e água "ad libitum". Atingido o peso desejado, os animais foram divididos em grupos e subgrupos distintos e submetidos aos procedimentos experimentais.

4.2. DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram distribuídos em dois grupos principais, denominados GRUPO 1 e GRUPO 2, cada um contendo 48 e 24 camundongos, respectivamente. Estes, por sua vez, foram subdivididos em dois subgrupos, chamados de SUBGRUPO A e SUBGRUPO B, cada um contendo 24 animais para o GRUPO 1 e 12 animais para o GRUPO 2.

Feita esta distinção, os animais de cada grupo (1 e 2) foram submetidos aos seguintes procedimentos experimentais, obedecendo a objetivos e modelos de estudo distintos.

4.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS - MÉTODOS DE ESTUDO

4.3.1. PERMEABILIDADE CAPILAR - TESTE EDEMOGÊNICO COM AZUL DE EVANS

4.3.1.1. MATERIAL EMPREGADO

- câmara anestésica

- 2 bekers de 50 ml
- tubos de ensaio grandes com tampa
- pinça reta para dissecação
- tesoura curva
- seringas hipodérmicas de 1 ml
- seringas hipodérmicas (1.5 x 3)
- prancha de madeira grossa
- régua milimetrada
- balança tipo MARTE, modelo 1001
- estufa marca FANEM
- espectrofotômetro marca BAUSCH & LOMB
- gaze e algodão hidrófilo
- éter sulfúrico (INDAFARMA, Ind. e Com. Prod. Químicos)
- azul de Evans (E. MERCK, Darmstadt)
- formol a 10% (MERCK S.A. Químicas)
- formamida (Grupo MONTEDISON - (CARLO ERBA DIVISIONE CHIMICA/Milano/Itália)
- Cloreto de Sódio (MERCK S.A. Ind. Químicas)
- paracetamol (ERALDOR[®], Ind. Química e Farmacêutica SCHERING S.A.)
- água destilada

4.3.1.2. PROCEDIMENTOS

Após pesados, os 24 animais do SUBGRUPO B, do GRUPO 1, foram injetados intraperitonealmente com o paracetamol, na dose de 15 mg/kg de peso corporal, constituindo-se portanto no SUBGRUPO MEDICAMENTOSO. Através da mesma via de administração, os animais do SUBGRUPO A do GRUPO 1 foram injetados com volume equivalente de solução salina a 0,9%, caracterizando

desta forma o SUBGRUPO CONTROLE.

Quinze minutos após a administração do paracetamol ou salina, os animais foram anestesiados com éter sulfúrico. Uma vez estabelecida a anestesia geral, os camundongos foram injetados intravenosamente com 0,1ml da solução de corante de Evans a 1%, através da veia caudal. (Vide FIGURA 2)



FIGURA 2. Injeção da solução de corante (azul de Evans),
através da veia caudal do camundongo.

Imediatamente após a injeção de corante, 0,5 ml de formol a 10% foi injetado, por via intradérmica, na região dorsal dos camundongos, unilateralmente, até conseguir-se um botão intradérmico de 1 cm de diâmetro. É importante salientar-se que a região dorsal dos animais foi devidamente tricotomizada (tesoura curva) no dia anterior, com o intuito de evitar que o pequeno traumatismo provocado por este procedimento pudesse, eventualmente, interferir nos resultados da presente pesquisa.

Atingidos os tempos de uma (1) hora e três (3) horas após a aplicação do agente flogógeno, tempos estes correspondentes respectivamente às fases imediata e tardia do aumento de permeabilidade capilar (ALLE, 1985), foram sacrificados 12 animais de cada subgrupo, para cada tempo de estudo, através da inalação de éter sulfúrico. Após o sacrifício, o halo azul demarcatório formado pela exudação do complexo líquido plasmático-corante, induzido pelo formol, foi removido usando-se uma tesoura curva e pinça reta. Os fragmentos da pele foram então estendidos sobre uma prancha de madeira e, com o auxílio de uma tesoura, procedeu-se o recorte cuidadoso da região permeada pelo corante e a realização das medidas lineares do halo (régua milimetrada).

Em seqüência, os tecidos obtidos de cada animal foram retalhados em fragmentos menores e colocados em frascos contendo 4 ml de formamida, com o objetivo de extrair-se o corante dos tecidos. Os frascos foram identificados e colocados em estufa, numa temperatura de 45°C, por 72 horas. A seguir o conteúdo dos frascos foi filtrado e colhido em tubos de ensaio que foram fechados e também identificados.

Numa segunda etapa, determinou-se então a densidade ótica de cada amostra com o auxílio de um espectrofotôme-

tro. A leitura das absorvâncias foi realizada num comprimento de onda de 630 nm, o qual representa o pico máximo representado pelo SUBGRUPO CONTROLE e, subseqüentemente, comparado com as leituras obtidas no GRUPO MEDICAMENTOSO.

4.3.2. MIGRAÇÃO LEUCOCITÁRIA NA CAVIDADE PERITONEAL

4.3.2.1. MATERIAL EMPREGADO

- câmara anestésica
- 2 bekers de 50 ml
- tubos de ensaio com tampa
- pipetas de 1 ml
- lâminas para cortes histológicos
- lamínulas
- pinça para dissecação
- tesoura de ponta romba
- câmara de Newbawer in proved dupla e espelhada
- seringas hipodérmicas (1 ml)
- agulhas hipodérmicas (40 x 12)
- suporte de cortiça
- microscópio Zeiss
- balança tipo MARTE, mod. 1001
- gaze, algodão, papel toalha
- éter sulfúrico (INDAFARMA, Ind. e Com. Prod. Químicos)
- ovoalbumina (RIEDEL-de-HAENAG)
- heparina sódica (ROCHE Quím. e Farmc. S.A.)
- monofosfato de potássio (KHPO_4) (QUÍMICA MOURA BRASIL S.A.)

- difosfato de potássio (KH_2PO_4) (QUÍMICA MOURA BRASIL S.A.)
- cloreto de sódio (MERCK S.A. Ind. Química)
- álcool 99^ogl
- ácido acético a 30%
- violeta de genciana
- paracetamol (ERALDOR[®] - Ind. Quím. e Farm. SCHERING S.A.)

4.3.2.2. PROCEDIMENTOS

Após pesados, os 12 animais do SUBGRUPO B do GRUPO 2 foram injetados por via intraperitoneal com paracetamol, na dose de 15 mg/kg de peso corporal. Pela mesma via de administração, os 12 animais do SUBGRUPO A do GRUPO 2 receberam o volume equivalente de solução salina, constituindo-se, desta forma, no SUBGRUPO CONTROLE.

Uma hora mais tarde, todos os animais (SUBGRUPOS A e B) foram injetados com 0,1 ml de solução de ovoalbumina (10 mg/ml) intraperitonealmente.

Passadas duas horas da administração de ovoalbumina, os animais do SUBGRUPO B receberam uma segunda dose de paracetamol (15 mg/kg), enquanto os animais do SUBGRUPO A eram injetados com o volume equivalente de salina.

Quatro horas após a segunda dose de paracetamol ou salina, os camundongos foram anestesiados e sacrificados através da inalação de éter sulfúrico. Em seguida, a cavidade peritoneal foi exposta cirurgicamente e irrigada com 3 ml de solução de PBS ($\text{KHPO}_4 - \text{KH}_2\text{PO}_2$) mais heparina. Foi feita uma leve massagem nos limites desta cavidade. A seguir foi aspirado 1 ml do líquido peritoneal, utilizando-se uma seringa de

plástico, com o intuito de se evitar a aderência das células no vidro. A agulha utilizada foi de grosso calibre para que não ocorresse o entupimento da mesma. Para ilustração vide FIGURA 3.

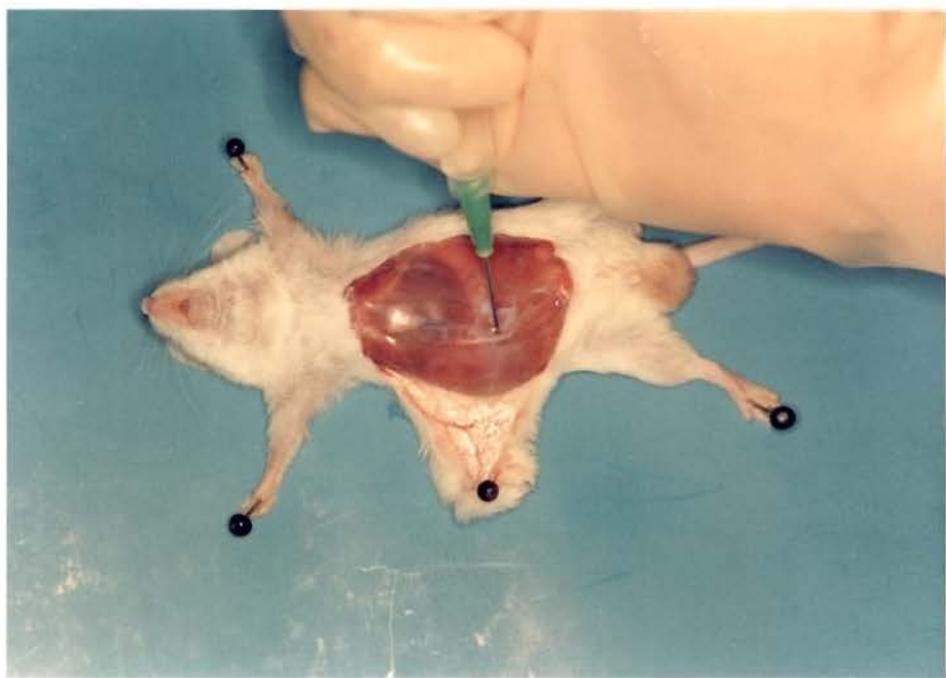


FIGURA 3. Aspiração do exsudato inflamatório formado na cavidade peritoneal do camundongo .

Feito isso, colocou-se 0,9 ml do líquido peritoneal recolhido em 0,1 ml de solução de TURK (ácido acético a 30% acrescido de violeta de genciana). Em seguida, com o auxílio da Câmara de Newbawer in proved e do microscópio Zeiss, foi realizada a contagem dos leucócitos. Para a contagem global , foi empregada a ocular de 10 X e a objetiva de 40 X, proporcionando um aumento de 400 X. Já para a contagem diferencial destas células, foi empregada a mesma ocular e a objetiva de 100 X, proporcionando um aumento de 1000 X.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. PERMEABILIDADE CAPILAR - TESTE EDEMOGÊNICO COM AZUL DE EVANS

5.1.1. MEDIDAS LINEARES DOS HALOS FORMADOS PELA EX SUDAÇÃO DO COMPLEXO PLASMA-CORANTE

Como era esperado, após injeção intravenosa do corante e a imediata indução do botão intradérmico, através do agente flogógeno, observou-se nitidamente a exsudação do complexo plasma-corante, conforme mostra a FIGURA 4.

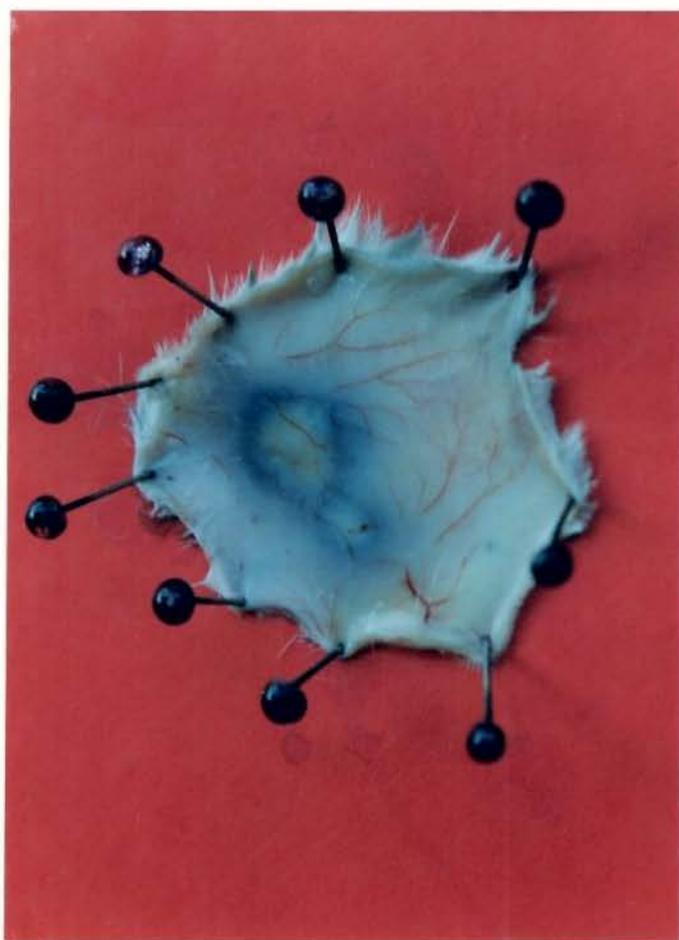


FIGURA 4. Halo formado pela exsudação do complexo plasma-coagulante.

Os valores médios, em cm, das medidas lineares dos halos formados, dentro de cada subgrupo, nos tempos de observação propostos (1 e 3 horas após o trauma), estão expressos na TABELA 1.

As medidas desses halos demarcatórios, por animal estudado, encontram-se no apêndice deste trabalho.

TABELA 1. Valores médios, em cm, das medidas obtidas dos halos, em cada subgrupo do GRUPO 1, nos tempos de 1 a 3 horas após a injeção do agente flogógeno.

GRUPO 1		
	SUBGRUPO A (CONTROLE)	SUBGRUPO B (MEDICAMENTOSO)
1 HORA	2,050	1,885
3 HORAS	2,016	1,775

Esses resultados podem ser melhor comparados, observando-se o GRÁFICO 1.

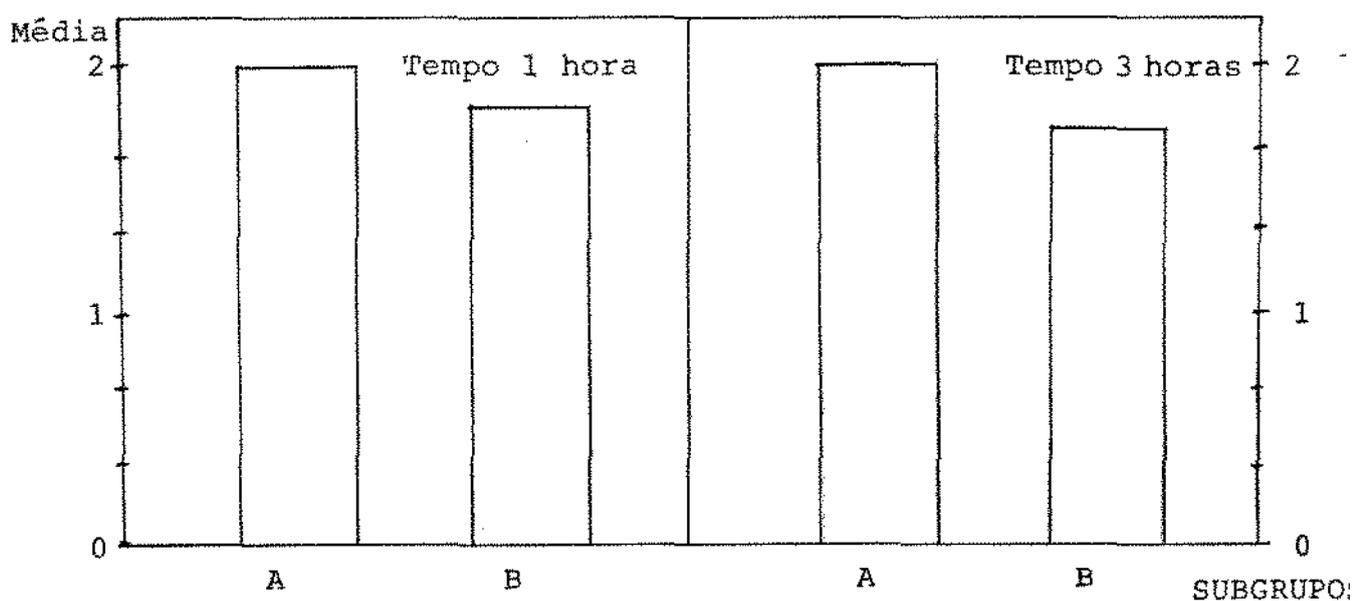


GRÁFICO 1. Valores médios das medidas obtidas dos halos, em cm, por subgrupo, em função dos tempos de observação.

Esses valores foram então submetidos à análise estatística, através da aplicação do teste t de STUDENT, conforme mostram as TABELAS 2 e 3.

TABELA 2. Análise estatística dos valores médios expressos na TABELA 1, obtidos no tempo de 1 HORA.

	SUBGRUPO A	SUBGRUPO B
MÉDIA	2,050	1,885
DESVIO PADRÃO	0,370	0,247
n	8	7

$$t = 0,993 \quad (t \text{ crit} = 2,160)$$

Com base neste resultado, pode-se afirmar que, em média, não houve diferença significativa, a nível de 5%, nas medidas lineares dos halos formados pela exsudação do complexo plasma--corante, em ambos os subgrupos estudados, no tempo de 1 hora.

TABELA 3. Análise estatística dos valores médios expressos na TABELA 1, obtidos no tempo de 3 HORAS.

	SUBGRUPO A	SUBGRUPO B
MÉDIA	2,016	1,775
DESVIO PADRÃO	0,265	0,413
n	12	8

$$t = 1,599 \quad (t \text{ crit} = 2,100)$$

Esse resultado também permite afirmar que, em média, não houve diferença significativa, a nível de 5%, no tamanho dos halos formados pela exsudação do complexo plasma-corante, em ambos os subgrupos estudados, no tempo de 3 horas.

5.1.2. MEDIDAS DA QUANTIDADE DE CORANTE EXTRAVASADO.

Conforme descrito no capítulo anterior, o corante extravasado no dorso dos animais foi extraído do tecido e quantificado através de leitura com auxílio de um espectrofotômetro.

Os valores médios das leituras, expressas em absorvância de luz, obtidos nos tempos de observação propostos (1 e 3 horas), estão expressos na TABELA 4.

As medidas das leituras, por animal de cada subgrupo do GRUPO 1, encontram-se ao final, no apêndice deste trabalho.

TABELA 4. Valores médios das leituras espectrofotométricas, expressas em absorvância de luz, em função do tempo de observação.

GRUPO 1		
	SUBGRUPO A (CONTROLE)	SUBGRUPO B (MEDICAMENTOSO)
1 HORA	0,092	0,114
3 HORAS	0,079	0,101

Esses resultados podem ser melhor comparados, observando-se o GRÁFICO 2.

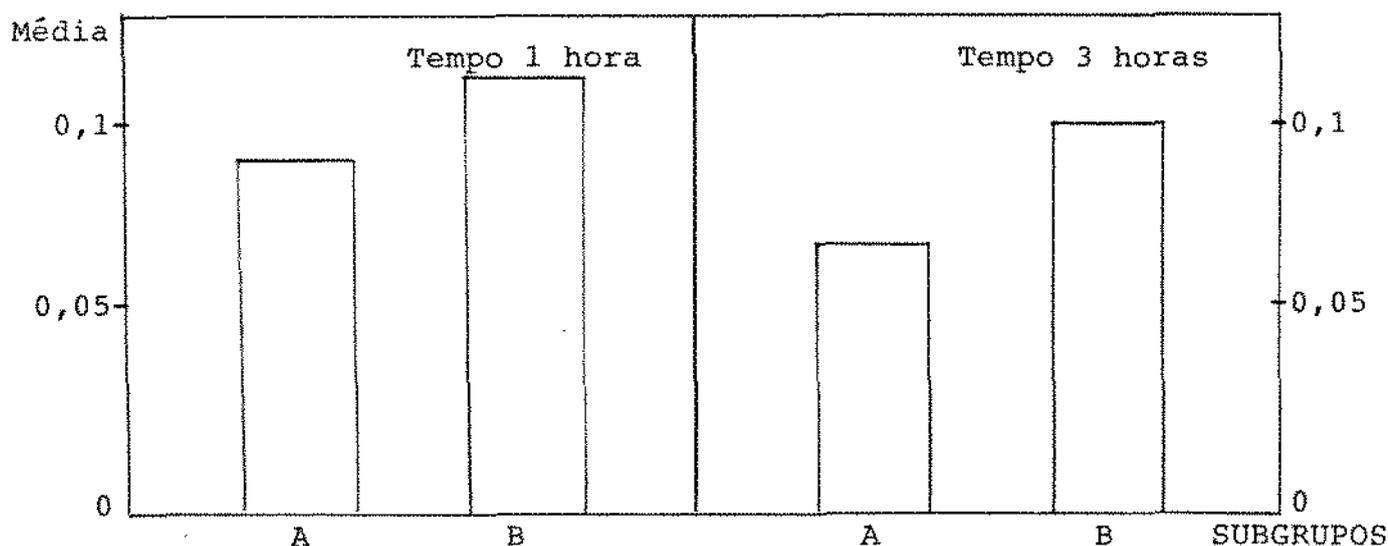


GRÁFICO 2. Valores médios das leituras espectrofotométricas, expressa em absorvância de luz por subgrupo, em função dos tempos de observação.

Esses valores foram submetidos à análise estatística, através da aplicação do teste t de STUDENT, conforme mostram as TABELAS 5 e 6.

TABELA 5. Análise estatística dos valores médios expressos na TABELA 4, obtidos no tempo de 1 hora.

	SUBGRUPO A	SUBGRUPO B
MÉDIA	0,092	0,114
DESVIO PADRÃO	0,065	0,077
n	8	7

$$t = 0,589 \quad (t \text{ crit} = 2,160)$$

Com base neste resultado, pode-se afirmar que, em média não houve uma diferença estatisticamente significativa, a nível de 5% , na quantidade de corante extravasado e extraído dos tecidos dos animais dos subgrupo A e B, no tempo de 1 HORA.

TABELA 6. Análise estatística dos valores médios expressos na TABELA 4, obtidos no tempo de 3 horas.

	SUBGRUPO A	SUBGRUPO B
MÉDIA	0,079	0,101
DESVIO PADRÃO	0,039	0,056
n	12	8

$$t = -1,054 \quad (t \text{ crit} = 2,100)$$

Baseando-se nesse resultado, pode-se afirmar que, em média, não houve uma diferença estatisticamente significativa, a nível de 5%, com relação à quantidade de corante extravasado e extraído dos tecidos dos animais dos subgrupos A e B, no tempo de 3 HORAS.

5.2. MIGRAÇÃO LEUCOCITÁRIA NA CAVIDADE PERITONEAL

5.2.1. CONTAGEM GLOBAL DOS LEUCÓCITOS

A contagem global dos leucócitos que migraram para a região injuriada, acumulando-se na cavidade peritoneal, foi realizada obedecendo as técnicas discutidas no capítulo anterior.

Os resultados obtidos para cada animal, dentro dos subgrupos A e B do GRUPO 2, encontram-se no apêndice deste trabalho.

Os valores médios desta contagem, dentro de cada grupo experimental, estão expressos na TABELA 7.

TABELA 7. Valores médios da contagem global de leucócitos, nos animais dos subgrupo A e B, do GRUPO 2.

GRUPO 2		
	SUBGRUPO A (CONTROLE)	SUBGRUPO B (MEDICAMENTOSO)
MÉDIA	177,600	185,700

Com a finalidade de uma melhor interpretação dos resultados, estes dados foram representados no GRÁFICO 3.

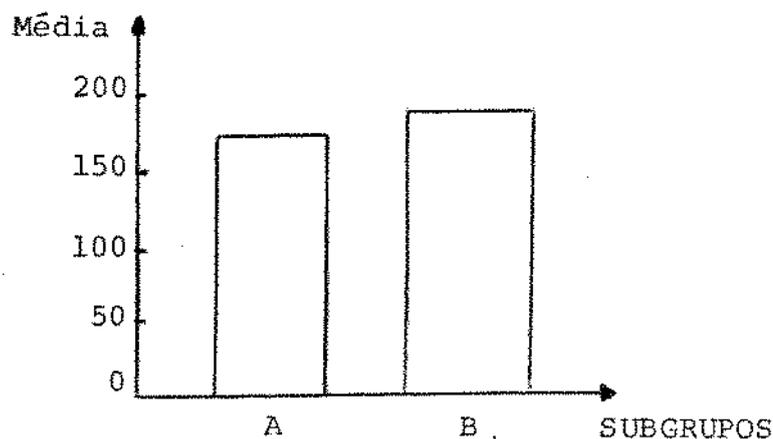


GRÁFICO 3. Valores médios da contagem global de leucócitos, nos subgrupos de estudo.

Esses valores foram então submetidos à análise estatística, onde foi aplicado o teste t de STUDENT, conforme a TABELA 8.

Como foi feita a contagem global dos leucócitos, para efeito da análise estatística, utilizou-se a transformação: $\sqrt{\text{cont}/\text{tot} + 0,5}$ para a variável em questão.

TABELA 8. Análise estatística dos dados expressos na TABELA 7.

	SUBGRUPO A	SUBGRUPO B
MÉDIA	13,335	13,563
DESVIO PADRÃO	0,623	1,564
n	10	10

$$t = -0,429 \quad (t \text{ crit} = 2,100)$$

Com base no resultado desta análise, pode-se afirmar que, em média, não houve diferença estatisticamente significativa, a nível de 5%, na contagem global dos leucócitos que acumularam-se na cavidade peritoneal dos animais de ambos os subgrupos estudados.

5.2.2. CONTAGEM DIFERENCIAL DE NEUTRÓFILOS

Os valores percentuais médios da contagem diferencial de neutrófilos, que migraram e acumularam-se na cavidade peritoneal dos camundongos, em cada subgrupo, encontram-se na TABELA 9.

O percentual destas células, por animal estudado, encontram-se no apêndice deste trabalho.

TABELA 9. Valores percentuais médios da contagem de neutrófilos nos animais do GRUPO 2, subgrupo A e B.

GRUPO 2		
	SUBGRUPO A (CONTROLE)	SUBGRUPO B (MEDICAMENTOSO)
MÉDIA	29,6	27,4

Esses resultados podem ser melhor comparados , observando-se o GRÁFICO 4.

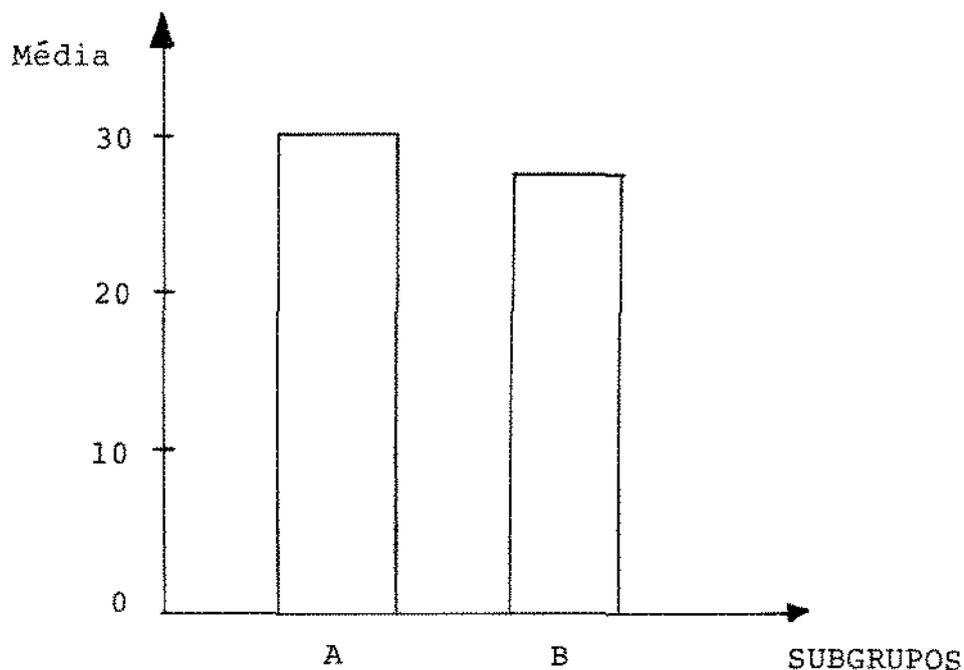


GRÁFICO 4. Valores percentuais médios da contagem de neutrófilos, dentro de cada SUBGRUPO.

Os valores médios da contagem diferencial de neutrófilos foram igualmente submetidos à análise estatística, onde foi aplicado o teste t de STUDENT. Para efeito de análise estatística, utilizou-se a transformação $\sqrt{\text{prop}}$, devido ao fato da variável em estudo ser expressa em proporção, obtendo-se as médias, conforme consta na TABELA 10.

TABELA 10. Análise estatística relativa aos dados da TABELA 9.

	SUBGRUPO A	SUBGRUPO B
MÉDIA	32,838	31,459
DESVIO PADRÃO	4,448	3,675
n	10	10

$$t = 0,755 \quad (t \text{ crit} = 2,100)$$

Com base neste resultado, pode-se afirmar que, a nível de 5%, não houve diferença estatisticamente significativa na contagem diferencial de neutrófilos que acumularam-se na cavidade peritoneal dos animais de ambos os subgrupos estudados.

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Segundo CAMERON (1965), a lesão ou a destruição das células determina uma reação protetora imediata nos tecidos vizinhos chamada inflamação. A reação inflamatória tem a finalidade de destruir, diluir ou aprisionar o agente patogênico e os produtos da lesão tecidual. Essa reação consiste numa complicada série de adaptações fisiológicas e morfológicas, das quais participam principalmente os vasos sanguíneos, parte líquida e elementos figurados do sangue. O tecido danificado libera mediadores químicos locais, os quais desencadeiam a reação inflamatória. Estes produzem seu efeito direta ou indiretamente nas arteríolas, capilares e veias, causando modificações vasculares básicas, as quais formam o substrato das adaptações morfológicas e fisiológicas à lesão; espalham-se nos tecidos, originando a vasodilatação das arteríolas, ao atuar diretamente sobre suas paredes ou por estímulo indireto de arcos reflexos axoniais locais, os quais inibem a vasoconstrição, permitindo a vasodilatação. A alteração arteriolar ocorre poucos minutos após a lesão tecidual. A dilatação capilar, aparecendo após breve intervalo, possivelmente depende do efeito direto dos agentes humorais sobre os vasos de pequeno calibre e parede delgada. Em consequência, na primeira hora após a lesão, a área inflamada vai apresentar vasodilatação e vermelhidão intensa.

Além de determinar vasodilatação, os mediadores químicos modificam o revestimento endotelial, cuja permeabilidade aumenta. Assim sendo, junto com a modificação do calibre vascular, ocorre quase que imediatamente uma transudação lenta do líquido vascular para a área lesada. Em virtude da perda líquida, ocorre estase sanguínea e marginação dos leucócitos.

Quanto ao endotélio linfático, o mesmo torna-se mais permeável para moléculas e células de maior volume, ajudando a eliminar o exsudato da região inflamada.

Os capilares normais e as vênulas de menor calibre permitem passar livremente, através de sua parede, água, sais, ácidos aminados, glicose e outras pequenas moléculas. Em troca, as proteínas escapam em pequena quantidade. Na inflamação, o endotélio deixa passar livremente as proteínas do sangue circulante, e esta fuga altera as relações de pressão, produzindo assim o edema. A exsudação líquida, começando quase ao início da reação inflamatória, persiste e aumenta progressivamente nas 24 horas seguintes.

O endotélio capilar modificado permite a saída de glóbulos brancos sanguíneos para a área lesada. A maior parte das células que revestem as paredes endoteliais são granulócitos neutrófilos, os quais parecem ter maior poder de adesão. Os neutrófilos atravessam a parede capilar e atingem o espaço extravascular após 2 a 3 horas da lesão inicial e emigram para o local da lesão.

Os dois parâmetros observados neste trabalho, de acordo com modelos de estudos distintos, foram a permeabilidade vascular e a migração de células para o local danificado. Esses dois fenômenos são considerados normais na seqüência de uma inflamação. Portanto, até que ponto o paracetamol poderia influir nessas duas importantes manifestações do processo inflamatório?

Para tentar responder a essa pergunta foram observados os resultados dos dois grupos experimentais propostos na presente pesquisa : GRUPO 1 (onde se estudou a permeabilidade vascular) e GRUPO 2 (relativo à migração leucocitária).

O processo inflamatório é muito complexo e dinâmico

mico, sendo que essas alterações citadas podem começar simultaneamente, porém, com evolução de velocidade variável (ROBBINS, 1986).

Apesar destas variações, estes fenômenos foram observados separadamente, e os resultados obtidos serão agora discutidos também desta forma:

1. PERMEABILIDADE CAPILAR

O objetivo fundamental de estudo nos animais do grupo 1, (SUBGRUPO B) foi o de avaliar a influência do paracetamol sobre o extravasamento do complexo plasma-corante, em dois tempos de estudo distintos: 1 e 3 horas após a indução da resposta inflamatória por um agente flogógeno (formol a 10%) , comparando os resultados com aqueles observados nos animais do SUBGRUPO A (CONTROLE).

Neste caso foram feitos dois tipos de avaliação: uma qualitativa, dada pela medida do halo formado pelo extravasamento do corante, expresso em mm, e outra, quantitativa, obtida através da quantidade de corante extravasado, expresso em absorvância de luz.

Os valores médios das medidas dos halos formados nos tempos de observação propostos encontram-se na TABELA 1, sendo que os resultados podem ser melhor comparados observando-se o GRÁFICO 1.

A análise estatística dos valores obtidos nos dois tempos de estudo, 1 e 3 horas (TABELAS 2 e 3, respectivamente) mostraram que em média não houve uma diferença significativa a nível de 5%, no tamanho dos halos formados pela exsudação do complexo plasma-corante.

Esse resultado encontra suporte no trabalho de LANGFORD e cols (1972), onde o paracetamol, na dose única de 300 mg/kg, não se mostrou eficaz em inibir o edema em orelhas de camundongos. É importante ressaltar que a dose empregada por ele foi 20 vezes maior que aquela empregada na presente pesquisa (15 mg/kg), esta considerada como dose terapêutica.

HOPKINSON e cols (1974), compararam a efetividade analgésica de uma única dose de dois comprimidos de 500 mg

de paracetamol com uma única dose de dois comprimidos de 325 mg. Foi observado que a dose de 1 g (equivalente a aproximadamente 15 mg/kg, para um paciente de 70 kg), produziu um alívio muito maior da dor.

MORE e cols (1986), chegaram a mesma conclusão, onde o regime posológico preferido pelos pacientes que sofreram a extração de terceiros molares inclusos foi o de 1 g de paracetamol administrado antes da intervenção.

Pode-se sugerir, diante disto, que a ação analgésica do paracetamol parece não ser devida à inibição do extravasamento de plasma, o qual pode gerar compressão dos nociceptores, estimulando-os.

A outra avaliação utilizada para verificar o grau de permeabilidade vascular foi a de quantificar o corante extravasado, através de leituras espectrofotométricas.

Os valores médios destas leituras, expressos em absorvância de luz, estão colocados na TABELA 4, sendo que os resultados poderão ser melhor comparados, observando-se o GRÁFICO 2.

De acordo com os valores obtidos, não houve uma diferença estatisticamente significativa, a nível de 5%, na quantidade de corante extravasado, nos tempos de estudo de 1 e 3 horas (TABELAS 5 e 6, respectivamente), entre os dois subgrupos estudados.

Esses resultados diferem daqueles obtidos por RANDALL & SELITTO (1958), onde, estudando as ações antitérmicas e antiinflamatórias do paracetamol, observaram uma redução da temperatura e do inchaço inflamatório. As doses por eles empregadas foram de 100, 200 e 400 mg/kg, onde se empregou o método de indução de edema em pata de rato. Esses resultados -

demonstraram uma ação antiinflamatória dessa droga.

Também KOLFSCHOTEN e cols (1983), encontraram resultados diferentes daqueles obtidos neste trabalho. Esses autores verificaram que o paracetamol dose-dependente diminuía o edema da pata do rato. A dose empregada foi de 0,5 ml por 100 g de peso corporal (a solução preparada de paracetamol foi a seguinte: cerca de 150 ml de paracetamol pulverizado e suspenso em água desmineralizada com 4% de Tween 80).

É interessante ressaltar que os achados experimentais podem variar de acordo com a espécie animal utilizada. Os resultados com camundongos parecem não ser os mesmos com aqueles obtidos com os ratos. Isso poderia sugerir uma resposta diferente do paracetamol em relação a espécie animal empregada. Realmente existem diferenças de espécie para espécie. Um exemplo disso, seria com relação ao primeiro mediador químico liberado na inflamação; no rato é a histamina, enquanto no camundongo é a serotonina (FISZMAN, 1977).

2. MIGRAÇÃO LEUCOCITÁRIA

Primeiramente, torna-se interessante explicar o porquê do uso de camundongos para esse método. Segundo FRUHMANN (1964), há diversos motivos pelos quais o fluido peritoneal do camundongo é excelente para o estudo de leucócitos extravasculares. Primeiro, no camundongo não estimulado, o número e tipo de células livres do fluido peritoneal são completamente constantes. Embora as mudanças rápidas e dramáticas na população celular possam ocorrer através da manipulação experimental, o sistema reequilibra e a população celular tende a retornar às medidas normais. Assim, o fluido peritoneal do camundongo parece estar sob o controle de me-

canismos homeostáticos. Segundo, substâncias injetadas intraperitonealmente evocam primariamente uma resposta celular local. Se a cavidade peritoneal está inundada com grande quantidade de líquido ou outra substância, sua utilidade para estudar a resposta local pode estar perdida. Terceiro, o camundongo parece depender mais de fatores celulares que humorais. Quarto, o fluido peritoneal do camundongo não estimulado contém poucos neutrófilos, isso pode ajudar a detectar e medir o influxo de qualquer número dessas células.

Nos animais do GRUPO 2, realizou-se a contagem global dos leucócitos e a contagem diferencial dos neutrófilos que migraram e acumularam-se na cavidade peritoneal, previamente injetada com o agente flogógeno (albumina).

Os valores médios da contagem global dos leucócitos encontram-se na TABELA 7, sendo que os resultados poderão ser melhor interpretados e comparados, observando-se o GRÁFICO 3.

Conforme descrito no capítulo anterior, os valores obtidos foram submetidos a uma análise estatística (TABELA 8), onde não se verificou uma diferença estatisticamente significativa, ao nível de 5%, nos dois subgrupos estudados (A-controle e B-tratado com paracetamol).

Esse resultado vem reforçar os achados de MATZNER e cols (1984), onde o paracetamol não provocou uma inibição quimiotática potente, in vitro, usando-se doses terapêuticas.

A outra avaliação realizada foi a contagem diferencial dos polimorfonucleares neutrófilos.

Segundo ROBBINS (1986), o leucócito neutrófilo é um dos elementos de defesa mais importantes do organismo; é móvel, amebóide e fagocitário. Em virtude do seu quimiotropis-

mo e da sua quimiotaxia, o movimento possui uma orientação e a célula pode deslocar-se diretamente para a área lesada, onde chega nas primeiras horas seguintes a lesão. São considerados as primeiras e mais abundantes células observadas nas inflamações agudas.

Os valores percentuais médios da contagem diferencial dos neutrófilos, que migraram e acumularam-se na cavidade peritoneal dos camundongos, encontram-se na TABELA 9, e a comparação dos mesmos parece estar bem documentada no GRÁFICO 4.

Estes valores foram submetidos a análise estatística (TABELA 9), não encontrando-se uma diferença estatisticamente significativa, ao nível de 5%, entre os subgrupos estudados.

Estes achados estão de acordo com os obtidos por MILLS (1974), FLOWER & VANE (1974), BOURNE (1980), e GOODMAN & GILMAN (1987) onde, segundo estes autores, o paracetamol possui uma atividade antiinflamatória fraca e raramente útil clinicamente.

Antes de iniciar a discussão de um aspecto muito importante da presente pesquisa, relacionado aos mecanismos de ação do paracetamol, torna-se oportuno relatar o que diz SILVA (1973), quanto a ação de uma droga na inflamação: "A resposta inflamatória aguda é um fenômeno multimediado e mais complexo do que por muito tempo se imaginou e mostra que a ação antiinflamatória das drogas, não decorre simplesmente do efeito antagônico em relação a mediadores plausíveis, mas deve envolver propriedades bioquímicas variadas".

Até o momento, a hipótese mais provável para explicar a ação das drogas antiinflamatórias não esteróides é a de que estas inibiriam a síntese de prostaglandinas. Já foi de-

monstrado que as prostaglandinas primárias são capazes de evocar algumas das manifestações locais e sistêmicas da inflamação, bem como a potenciação dos efeitos de outros mediadores químicos. (FLOWER & VANE (1974)); VINEGAR e cols (1976); SKJELBRED e cols (1977); ROBAK e cols (1980); KOLFSCHOTEN e cols (1983); CRAIG & STITZEL (1986).

Para uma melhor compreensão dos próximos comentários, apresenta-se a seguir novamente o sistema em cascata que envolve a síntese de prostaglandinas (de acordo com GOODMAN & GILMAN, 1987).

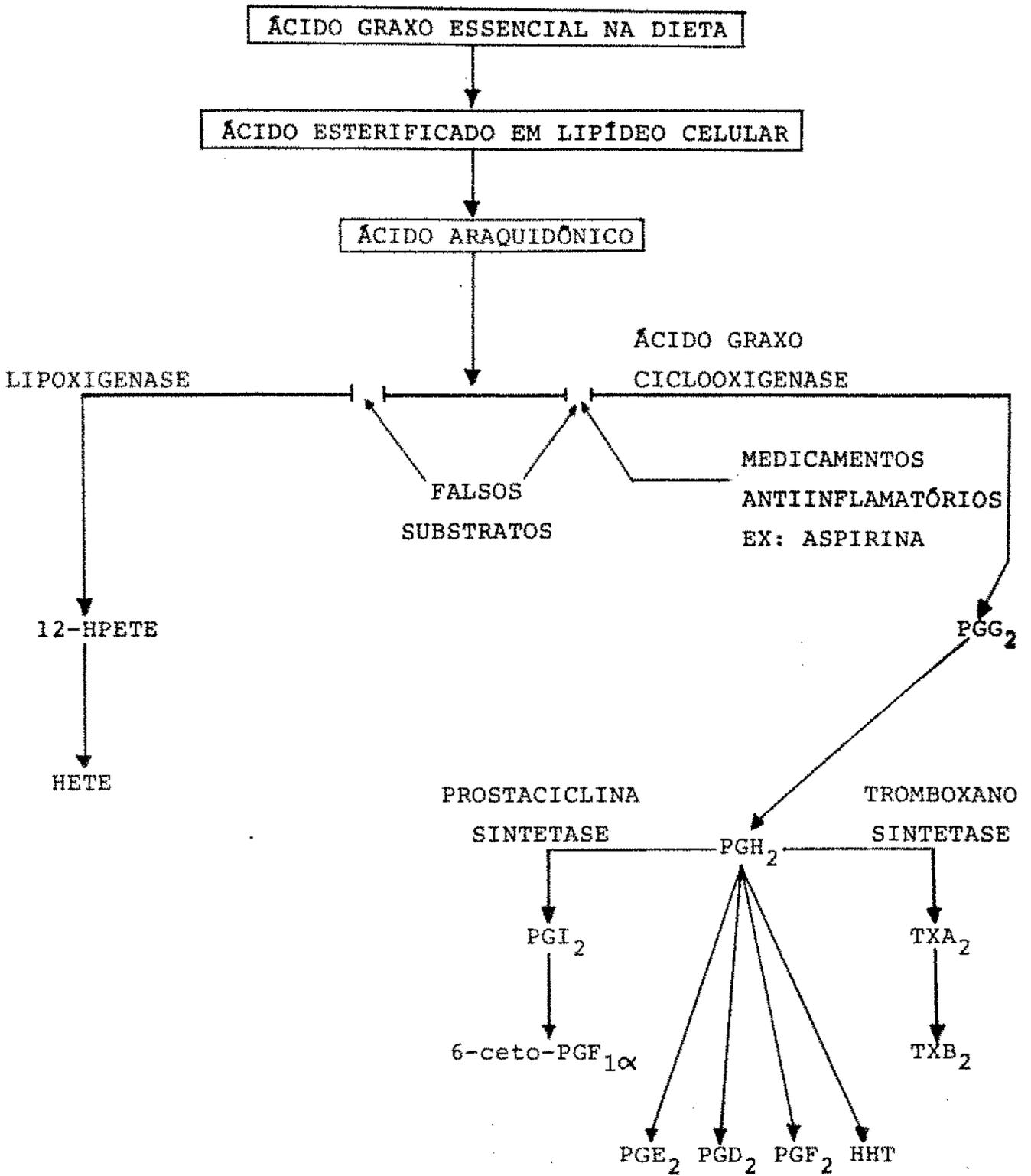


FIGURA 5 - Biossíntese dos produtos do ácido araquidônico (de acordo com GOODMAN & GILMAN, 1987)

Podemos admitir que a linha de raciocínio acima é reforçada pelos trabalhos de HAMBERG & SAMUELSSON (1974), KUEHL e cols (1977), MC DONALD - GIBSON & COLLIER (1979), KOLFSCHOTEN e cols (1980), LOKKEN & SKJELBRED (1980) e ROBAK (1980), onde todos são unânimes em sugerir que o paracetamol parece estimular a síntese de prostaglandinas, facilitando a conversão de PGG_2 para PGH_2 , porque possuindo um radical fenólico, este facilitaria a biossíntese de prostaglandinas por remoção dos radicais livres.

Durante essa conversão, radicais livres não oxidados são produzidos e inibem essa reação, além de promover dano gástrico (KOLFSCHOTEN e cols, 1981).

MC DONALD - GIBSON & COLLIER (1979), também observaram que o paracetamol em altas concentrações (de 2 a 6,61 mM) inibia a síntese de prostaglandinas, enquanto em baixas concentrações (0,07 a 1,98 mM), estimulava.

ROBAK e cols (1978), observaram que o paracetamol na concentração de 1 mM estimularia a ciclooxigenase in vitro.

HEMLER & LANDS (1980), tenta explicar o achado de ROBAK e cols (1978), sugerindo que a atividade estimulatória pode ser devido à redução de poucos produtos e uma alta oxidação da prostaglandina H sintetase pelo paracetamol. Já a inibição em alta concentração pode ser devido a redução dos níveis de hidroperoxidase, as quais são requeridas para ativar as enzimas. (veja FIGURA 6).

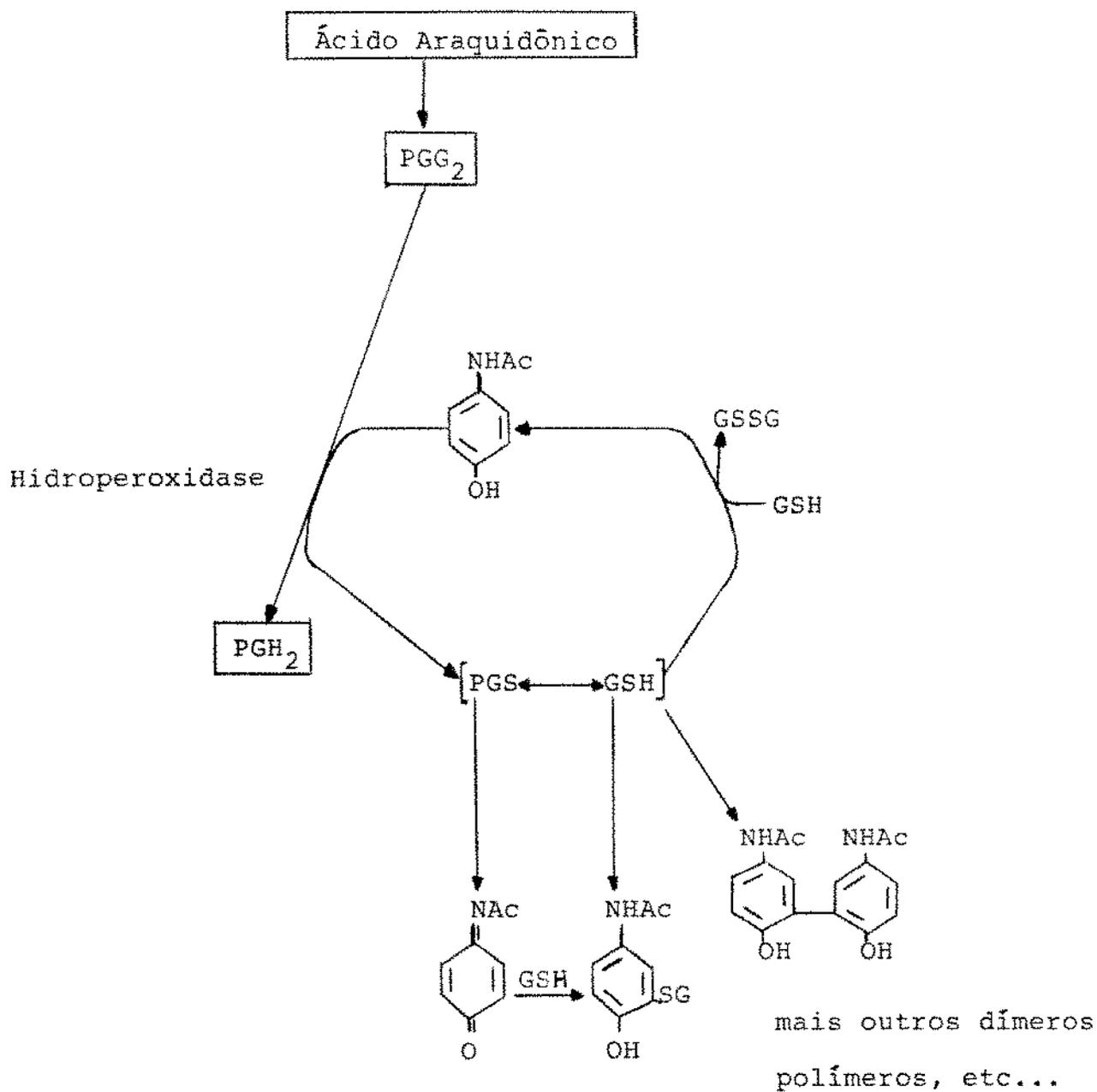


FIGURA 6. Esquema metabólico para a bioativação do paracetamol pela prostaglandina H sintetase (HARVISON, e cols, 1986).

Continuando a mesma linha de pensamento acima , HARVISON e cols (1986), implica a prostaglandina H sintetase (PHS) com duas atividades inseparáveis: a ciclooxigenase, a qual cataliza a reação do ácido araquidônico para PGG_2 e a hidroperoxidase a qual produz a prostaglandina H_2 . Parece também que o paracetamol, assim como outros produtos facilmente oxidáveis, pode servir como cosubstrato para a hidroperoxidase e ser conseqüentemente metabolizado e reagir com radicais livres.

Um outro ponto interessante que deve ser relatado, mas que parece não se aplicar aos nossos resultados, é o de KUEHL e cols (1977), onde sugeriram que os fatores pró-inflamatórios não seriam as prostaglandinas primárias e sim o endoperoxido instável PGG_2 . Levando em consideração essa última afirmação e aliado ao fato do paracetamol estimular a conversão de PGG_2 para PGH_2 , poderíamos crer na sua ação antiinflamatória.

De acordo com os resultados obtidos aqui, o paracetamol não se mostrou um agente antiinflamatório eficaz. Isso nos leva a sugerir que o paracetamol realmente estimularia a síntese de prostaglandina, por facilitar a conversão de PGG_2 , por isso não apresenta atividade antiinflamatória.

Um outro fator importante no uso clínico de qualquer droga são seus efeitos colaterais. Segundo CORBETT (1982) e GOODMAN & GILMAN (1987), em doses terapêuticas, habitualmente o paracetamol é bem tolerado. Não causa irritação gástrica, e, pelo contrário, segundo MC DONALD - GIBSON & COLLIER (1979), o paracetamol pode antagonizar a toxicidade da mucosa gástrica pelo AAS.

Isso encontra fundamento na citação de HAMBERG & SAMUELSSON (1974), onde propuseram que o AAS, por inibir a ciclooxigenase, estimula o caminho alternativo na lipoxigenação do ácido araquidônico, resultando em peróxido de lipídeo e radicais livres. Esse produtos poderiam contribuir para o dano

gástrico. O paracetamol reduz esses peróxidos e varre os radicais livres.

Quanto a nefrotoxicidade, algumas vezes associada com altas doses de paracetamol, pode ser devido em parte ao seu metabolismo pela prostaglandina H sintetase, a qual está presente em altas concentrações no interior da medula renal (HARVISON e cols, 1986).

O paracetamol é usado muitas vezes como uma droga controle da dor pós-operatória nos ensaios clínicos com antiinflamatórios (HOPKINSON e cols, 1974; MILLS, 1974; SVEEN & GILHIEUS, 1975; OLSTAD & SKJELBRED, 1986). Uma grande dúvida que geralmente surge é até que ponto o paracetamol poderia interferir ou não nas ações e efeitos da droga antiinflamatória estudada?

Apesar dos resultados aqui obtidos não caracterizarem uma atividade antiinflamatória do paracetamol, pode-se deduzir que na dependência das doses, da posologia, da espécie animal e mesmo das fases e fenômenos estudados, os achados poderão ser distintos; entretanto, longe de serem conflitantes, podem, ao contrário, mostrar diferentes aspectos da atividade do paracetamol e conseqüentemente ampliar os conhecimentos sobre seu mecanismo de ação; outros experimentos que interrelacionem as variáveis acima mencionadas poderão fazer parte de futuros trabalhos que contribuirão de forma decisiva no esclarecimento de pontos atualmente ainda obscuros.

7. CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Em vista dos resultados obtidos e dentro das condições em que foi realizada a presente pesquisa, pode-se concluir que:

1. O paracetamol, quando empregado na dose única de 15 mg/kg, em camundongos, demonstrou não interferir na permeabilidade capilar.

2. Este mesmo medicamento, quando administrado em 2 doses de 15 mg/kg, na mesma espécie animal, não apresentou uma ação farmacológica significativa na migração de leucócitos na cavidade peritoneal.

8. SINOPSE

8. SINOPSE

O presente trabalho teve como finalidade, verificar alguns aspectos relacionados à possível ação antiinflamatória do paracetamol, em camundongos.

Para isto, foram empregados dois modelos de estudo distintos: o teste edemogênico com o corante azul de Evans para se observar os efeitos na permeabilidade capilar e a contagem de leucócitos na cavidade peritoneal, para se verificar a influência do paracetamol na migração destas células.

Os resultados obtidos demonstraram que o paracetamol, na dose única de 15 mg/kg não interferiu na permeabilidade capilar. Da mesma forma, este medicamento não teve ação na migração de leucócitos quando administrado em duas doses de 15 mg/kg.

A partir disso, pode-se concluir que o paracetamol, nas doses empregadas, em camundongos, não modificou os eventos do processo inflamatório estudados.

9. ABSTRACT

9. ABSTRACT

This work had the purpose of verifying several aspects related the possible antiinflammatory action of paracetamol, in mouses.

In order to achieve that purpose two distinct study models were employed: the edemogenic test, with the Evans' blue dye, to observe the effects in the capilar permeability and the leukocytes counting, in the peritoneal cavity, to verify the influence of paracetamol in the migration of these cells.

The results have showed that the paracetamol, in a unique dose of 15 mg/kg didn't interfere in the capilar permeability. In the same way, this drug didn't have action in the leukocytes migration when administrated in two doses of 15 mg/kg.

From these results, it can be concluded that the paracetamol, in the used doses, in mouses, didn't modify the studied events of the inflammatory process.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLE, N. Estudo das propriedades antiinflamatória e antimitótica das drogas indometacina, butazona, clinoril, naprosin, benflogin e inflaril. Análise comparativa em ratos. Bauru, 1985. p.81 [Tese (Livre Docência) - FOB-USP]

BEVAN, J.A. et alii. Fundamentos de Farmacologia: objetivos da terapia com drogas na inflamação crônica. 2.ed. São Paulo, Harper & Row do Brasil, 1979. p.198-206.

BOURNE, M.S. The effect on healing of analgesic and anti-inflammatory therapy. Br. J. Sports Med., 14: 26-7, 1980.

BRODIE, B.B. & AXELROD, J. The estimation of acetanilid and its metabolic products, aniline, N-acetyl-p-amino-phenol, and p-aminophenol (free and total conjugated) in biological fluids and tissues. J. Pharmac. exp. Ther., 94: 22-8, 1948 a. op. cit. ref. 34 WONG, S. & GARDOCKI, J.F.

_____ & _____ The fate of acetanilid in man. J. Pharmac. exp. Ther., 94: 29-38, 1948 b. op. cit. ref. 34 WONG, S. & GARDOCKI, J.F.

_____ & _____ Metabolic fate of acetophenetidin in man. J. Pharmac. exp. Ther., 97: 58-67, 1949. op. cit. ref. 34 WONG, S. & GARDOCKI, J.F.

_____ & _____ The physiological disposition of acetophe
netidin (p-ethoxyacetanilide) in man. Fedn Proc. Fedn Am.
Socs exp. Biol., 7: 207-8, 1948 c. op. cit. ref. 34 WONG,
S. & GARDOCKI, J.F.

BRUNE, K. Prostaglandins and the mode of action of antipyretic
analgesic drugs. Am. J. Med., 14: 19-23, 1983.

CAMERON, R. Inflamação e reparação. In: ROBBINS, S.L. Pato-
logia. 2.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1965. cap.
4, p.66-80.

COOPER, S.A. & BEAVER, W.T. A model to evaluate mild analge
sics in oral surgery outpatients. Clin. Pharmac. Ther., 20:
241-50, 1976.

COOPER, S.A. Analgésicos não narcóticos. In: NEIDLE, E.A.;
KROEGER, D.C.; YAGIELA, J.A. Farmacologia e terapêutica pa
ra dentistas. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1983. cap.
21, p.300-26.

CORBETT, C.E. Antiinflamatórios e anti-reumáticos. In: _____
Farmacodinâmica. 6.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan ,
1982. cap. 49, p.778-96.

CRAIG, C.R. & STITZEL, R.E. Farmacologia Moderna. São Paulo,
Roca, 1986. p.906-16.

DANON, A.; LEIBSON, V.; ASSOULINE, G. Effects as aspirin, in
domethacin, flufenamic acid and paracetamol on prostaglandin
output from rat stomach and renal papilla in-vitro and ex
-vivo. J. Pharm. Pharmac., 35: 576-9, 1983.

- FERREIRA, S.H. Uma visão do processo inflamatório e seu controle terapêutico. 19 p. (Conferência proferida no Curso sobre "Inflamação, Dor, Antiinflamatórios", na Faculdade de Medicina da Universidade Católica de Porto Alegre, 1980).
- FISZMAN, P.; DUARTE, F.; DE PAOLA, D. Agressão. Resposta à agressão. Mediadores químicos da resposta inflamatória. In: DE PAOLA, D. Mecanismos básicos de doença. Rio de Janeiro, Atheneu, 1977. p.443-7.
- FLOWER, R.J. & VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin biosynthesis. Biochem. Pharmac., 24: 1439-50, 1974.
- FLOWER, R.J.; MONCADA, S.; VANE, J.R. Substâncias antiinflamatórias e analgésicas-antipiréticas: drogas empregadas no tratamento da gota. In: GOODMAN, L.S. & GILMAN, A.G. As bases farmacológicas da terapêutica. 7.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1987. sec.5, cap. 29, p.443-69.
- FRUHMANN, G.J. Extravascular mobilization of neutrophils. Ann. N. Y. Acad. Sci., 113: 968-1002, 1964.
- GLENN, M.E.; BOWMAN, B.J.; ROHLOFF, N.A. Anti-inflammatory and PG inhibitory effects of phenacetin and acetaminophen. Agents Actions, 7(5-6): 513-6, 1977.
- GOODMAN, L.S. & GILMAN, A.G. As bases farmacológicas da terapêutica. 7.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1987. p.443-69.

- GREENBERG, L.A. & LESTER, D. The metabolic fate of acetanilid and other aniline derivatives. I. Major metabolites of acetanilid appearing in the urine. J. Pharmac. exp. Ther., 88: 87-98, 1946. op. cit. ref. 34 WONG, S. & GARDOCKI, J.F.
- HAMBERG, M.; SVENSSON, J.; SAMUELSSON, B. Mechanism of the anti-aggregating effect of aspirin on human platelets. Lancet, 2: 223-4, 1974.
- HARVISON, P.J. et alii. Acetaminofen as a cosubstrate and inhibitor of prostaglandin H synthase. Adv. exp. Med. Biol., 197: 739-47, 1986.
- HEMLER, M.E. & LANDS, W.E. Evidence for a peroxide-initiated free radical mechanism of prostaglandin biosynthesis. J. Biol. Chem., 255(13): 6253-61, 1980.
- HIGGS, G.A. et alii. The effects of anti-inflammatory drugs on the production of prostaglandins in vivo. In: SAMUELSSON, B. & PAOLETTI, R. Advances in prostaglandins and thromboxane Research. New York, RAVEN PRESS, 1976. v.1, p.105.
- HOPKINSON, J.H. et alii. Acetaminofen (500 mg) versus acetaminophen (325 mg) for the relief of pain in episiotomy patients. Curr. ther. Res., 16: 194-200, 1974.
- KUEHL, F.A. et alii. Role of prostaglandin endoperoxide PGG₂ in inflammatory processes. Nature, Lond., 265: 170, 1977.

- LANGFORD, F.D.; HOLMES, P.A.; EMELE, P.F. Objective method for evaluation of analgesic / anti-inflammatory activity. J. Pharmac. Sci., 61: 75-8, 1972.
- LOKKEN, P. & SKJELBRED, P. Analgesic and anti-inflammatory effects of paracetamol evaluated by bilateral oral surgery. Br. J. clin. Pharmac., 10: 2535-605, 1980.
- MANDEL, G.H. & DAVIDSON, C. Non-narcotic analgesics and anti-pyretics II : Nonsalicylates and drugs useful in gout. In: DIPALMA, J.R. Drill's Pharmacology in Medicine. 3.ed. New York, McGraw-Hill, 1965. cap. 21, p.306-20. op. cit. ref. 34 WONG, S. & GARDOCKI, J.F.
- MATZNER, Y.; DREXLER, R.; LEVY, M. Effect of dipyron, acetylsalicylic acid and acetaminophen on human neutrophil chemotaxis. Eur. J. clin. Invest., 14: 440-3, 1984.
- MC DONALD-GIBSON, W.J. & COLLIER, H.O.J. Paracetamol potentiates acetylsalicylate in inhibiting prostaglandin synthesis. Eur. J. Pharmac., 58: 497-500, 1979.
- MILLS, J.A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (first of two parts). New Engl. J. Med., 290: 781-4, 1974.
- MORE, P.A. et alii. Analgesic regimens for third molar surgery: pharmacology and behavioral considerations. J. Am. dent. Ass., 113: 739-44, 1986.
- OLSTAD, O.A. & SKJELBRED, P. The effects of indoprofen vs paracetamol on swelling, pain and other events after surgery. Int. J. clin. Pharmac. Ther. Toxicol., 24: 34-8, 1986.

- RANDALL, L.O.; SELITTO, J.J.; VALDES, J. Anti-inflammatory effects of xylopropamine. Archs int. Pharmacodyn. Thér., 113: 233-49, 1957.
- RANDALL, L.O.; SELITTO, J.J. Anti-inflammatory of Romilar C. F. J. Am. pharm. Assoc., 47: 313-4, 1958.
- RANDALL, L.O. Non-narcotic analgesics. In: ROOT, W.S. & HOFFMAN, F.G. Physiological pharmacology a comprehensive treatise. New York, Academic, 1963. v.1, pt.A, p.314-6.
op. cit. ref. 34 WONG, S. & GARDOCKI, J.F.
- ROBAK, J.; TRABKA, K.E.; DUNIEK, Z. The influence of three prostaglandin biosynthesis stimulators on carrageenin-induced edema of rat paw. Biochem. Pharmac., 29: 1863-5, 1980.
- ROBBINS, S.L.; ANGELL, M.; KUMAR, V. Inflamação e reparo. In: ROBBINS, S.L. et alii. Patologia estrutural e funcional. 3.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1986. cap. 2, p. 39-82.
- SHOOR, R.I. In vitro effects of acetaminophen and the analogues on human platelet aggregation and thromboxane B₂ synthesis. Thromb. Res., 38: 33-43. 1985.
- SILVA, M.R. Mediadores químicos da reação inflamatória. In: Fundamentos da farmacologia e suas aplicações à terapêutica. 3.ed. São Paulo, EDART, 1973. v.2., cap. 23, p.259.

- SKJELBRED, P.; ALBUM, B.; LOKKEN, P. Acetylsalicylic acid vs paracetamol: Effects on post-operative course. Eur. J. clin. Pharmac., 12: 257-64, 1977.
- SMITH, P.K. Acetophenetidin: a critical bibliographic review. New York, Interscience, 1958. Apud J. Pharmac. exp. Ther., 18: 625-31, 1983.
- SVEEN, K. & GILHIEUS-MOE, O. Paracetamol/Codeine in relieving pain following removal on impacted mandibular third molars. Int. J. Oral Surg., 4: 258-66, 1975.
- SWINGLE, K.F. & KUAM, D.C. Antiinflamatórios e agentes anti-reumáticos. In: CRAIG, C.R. & STITZEL, R.E. Farmacologia moderna. São Paulo, Roca, 1986. cap. 70, p.906-22.
- UDAKA, K.; TAKEUCHI, Y.; MOVAT, H.Z. Simple method for quantitation of enhanced vascular permeability. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 133: 1384-7, 1970.
- VAN KOLFSCHOTEN, A.A.; DEMBINSKA-KIEC, A.; BASISTA, M. Interaction between aspirin and paracetamol on the production of prostaglandins in the rat gastric mucosa. J. Pharm. Pharmacol., 33: 462-3, 1981.
- VAN KOLFSCHOTEN, A.A. et alii. The influence of paracetamol of the anti-inflammatory, the anti-pyretic and the analgesic activity of indomethacin. Archs. int. Pharmacodyn. Thér., 256: 55-60, 1983.

- VINEGAR, R; TRUAX, J.F.; SELPH, J.L. Quantitative comparison of the analgesic and anti-inflammatory activities of aspirin, phenacetin and acetaminophen in rodents. Eur. J. Pharmac., 37: 23-30, 1976.
- VON MERING, J. Beitrage zur kenntniss der Antipyretica. Ther. Mh., 7: 577-87, 1983. Apud F. Pharmac. exp. Ther., 18: 625-31, 1983.
- WILHELM, D.L. & MASON, B. Vascular permeability changes in inflammatory: the role of endogenous permeability factors in mild thermal injury. Br. J. exp. Path., 41: 487-506, 1960.
- WONG, S. & GARDOCKI, J.F. Anti-inflammatory and antiarthritic avaluation of acetaminophen and its potentiation of tolmetin. J. Pharmac. exp. Ther., 18: 625-31, 1983.

A P È N D I C E

APÊNDICE

1. PERMEABILIDADE CAPILAR

TESTE EDEMOGÊNICO COM AZUL DE EVANS - 1º TEMPO (1 HORA)

GRUPO I

SUBGRUPO A		SUBGRUPO B		
CONTROLE		PARACETAMOL		
HALO (em mm)	ABSORVÂNCIA	HALO (em mm)	ABSORVÂNCIA	
1,5	0,055	1,9	0,290	
1,8	0,060	2,2	0,100	
2,1	0,065	1,7	0,095	
2,1	0,070	2,0	0,080	
1,9	0,250	1,4	0,075	
2,7	0,060	2,0	0,080	
1,9	0,080	1,8	0,095	
2,4	0,100	1,9	0,090	
1,8	0,085	1,8	0,085	
2,2	0,100	2,2	0,165	
2,0	0,090	1,9	0,095	
2,2	0,095	1,9	0,095	
MÉDIA	2,05	0,09	1,88	0,11

1. PERMEABILIDADE CAPILAR

TESTE EDEMOGÊNICO COM AZUL DE EVANS - 2º TEMPO (3 HORAS)				
GRUPO I				
SUBGRUPO A			SUBGRUPO B	
CONTROLE		PARACETAMOL		
HALO (em mm)	ABSORVÂNCIA	HALO (em mm)	ABSORVÂNCIA	
2,5	0,060	0,8	0,240	
2,0	0,060	2,0	0,070	
2,0	0,065	2,1	0,080	
2,4	0,200	1,8	0,070	
2,0	0,070	1,9	0,100	
1,8	0,060	2,0	0,090	
1,9	0,070	1,7	0,080	
1,7	0,055	1,9	0,085	
1,8	0,070	2,0	0,120	
2,1	0,080	1,8	0,100	
1,7	0,060	1,8	0,090	
2,3	0,100	1,5	0,090	
MÉDIA	2,01	0,07	1,77	0,10

2. MIGRAÇÃO LEUCOCITÁRIA

CONTAGEM GLOBAL DE LEUCÓCITOS		
GRUPO 2		
SUBGRUPO A	SUBGRUPO B	
CONTROLE	PARACETAMOL	
151	204	
184	205	
185	162	
186	192	
176	154	
171	158	
158	115	
212	277	
180	190	
173	200	
186	160	
170	212	
MÉDIA	177,6	185,7

2. MIGRAÇÃO LEUCOCITÁRIA

CONTAGEM DIFERENCIAL DE NEUTRÓFILOS		
GRUPO 2		
SUBGRUPO A	SUBGRUPO B	
CONTROLE	PARACETAMOL	
0,28	0,40	
0,47	0,18	
0,22	0,30	
0,30	0,25	
0,24	0,26	
0,28	0,29	
0,22	0,28	
0,30	0,22	
0,33	0,27	
0,32	0,29	
0,30	0,28	
0,30	0,27	
MÉDIA	0,296	0,274