

## MECANISMOS DE AÇÃO EM PROTOCOLOS DE INDUÇÃO EDEMATOGÊNICA EM MODELO MURINO EXPERIMENTAL E SUA IMPORTÂNCIA NA PESQUISA NÃO CLÍNICA

Cosmo Isaías Duvirgens Vieira <sup>1</sup>

João Batista Oliveira <sup>2</sup>

Louise Mangueira de Lima<sup>3</sup>

Rita de Cássia de Sena dos Santos <sup>4</sup>

Larissa Rodrigues Bernardo<sup>5</sup>

### RESUMO

Os modelos murinos experimentais edematogênicos induzidos por agentes flogísticos, mimetizam o processo fisiopatológico em organismo humano, nos quais podem elucidar possíveis mecanismos de ação, bem como, atividade farmacológica de diversas drogas. Paralelamente a isso, a inflamação aguda é um processo fisiológico mediado pela imunidade inata, cuja principal função é a eliminação de agentes nocivos e reparo de danos teciduais. Assim, após um estímulo ocorre a liberação de substâncias naturais do organismo de estrutura química e atividades diversas, entre essas substâncias locais, destacam-se: histamina, cininas, eicosanóides, serotonina e óxido nítrico. Dessa forma, esse estudo tem como objetivo de compreendermos os possíveis mecanismos e efeitos já descritos na literatura dos agentes indutores utilizados em modelo experimental murino edematogênico, do mesmo modo que incrementa a investigação de novos fármacos que sejam promissores para o tratamento da inflamação. Portanto, foi executado pesquisas bibliográficas oriunda de várias instituições enfatizando o tema abordado. A partir das análises estudadas, pode-se inferir que os agentes flogísticos, tais como, carragenina, prostaglandina, bradicinina, compostos 48/80 e histamina possuem uma grande capacidade de induzir o processo inflamatório agudo na pata do animal, em contrapartida as moléculas mencionadas nesse estudo foram capazes de reverter esse processo, demonstrando ação promissora para o tratamento da inflamação.

**Palavras-chave:** modelo experimental murino, agentes flogísticos, edematogênico e anti-inflamatório.

<sup>1</sup> Graduando do Curso de **Farmácia** da Universidade Federal da Paraíba – UFPB, c.isaias@outlook.com;

<sup>2</sup> Graduado pelo Curso de **Farmácia** da Universidade Federal da Paraíba- UFPB, joa1.oliv@gmail.com;

<sup>3</sup> Graduanda do Curso de **Farmácia** da Universidade Federal da Paraíba- UFPB, louisemangueira123@gmail.com;

<sup>4</sup> Graduanda do Curso de **Biotecnologia** da Universidade Federal da Paraíba - PB, ritadecassia.sena1@gmail.com;

<sup>5</sup> Professor orientador: Bióloga, Mestre em Biologia Celular e Molecular, pela Universidade Federal da Paraíba – UFPB, rs.larissa@hotmail.com;

## INTRODUÇÃO

No decorrer da história, os medicamentos vêm promovendo meios de alívio e de cura de determinadas enfermidades, principalmente de doenças infecciosas (LUENGO, 2007). Antes desse produto tecnicamente elaborado ser introduzido no mercado é submetido por várias etapas de pesquisa, no caso do Brasil é regulamentado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (TAVEIRA e NAVES, 2014). Uma dessas etapas é a pesquisa não clínica, que tem como finalidade analisar moléculas candidatas a fármaco. Avaliando se esta, é eficaz, segura e além disso, observar os parâmetros farmacocinéticos. A pesquisa não clínica é uma prática antiga e ampla, que tem uma grande relevância para o desenvolvimento e tecnologia da ciência (GUIMARÃES e colab., 2016). Paralelamente a isso, os modelos murinos experimentais edematogênicos induzidos por agentes flogísticos, como, por exemplo, carragenina, prostaglandina, bradicinina, compostos 48/80 e histamina mimetizam o processo fisiopatológico de um organismo humano, os quais podem auxiliar a elucidar possíveis mecanismos de ação, bem como a atividade farmacológica de diversas drogas.

A inflamação aguda é uma resposta benéfica de suma importância para o organismo, uma vez que visa reestabelecer o equilíbrio tecidual. Todavia, quando esse processo persiste por muito tempo, torna-se danoso, podendo evoluir para doenças (LIMA e colab., 2014). Pode ser induzido por diversos fatores, como infecção microbiana, viral ou fúngica, lesão tecidual ou ainda reações autoimunes (TAKEUCHI e AKIRA, 2010). O organismo reconhece e defende contra produtos provenientes de agentes agressores, como os Padrões Moleculares Associados aos Patógenos (PAMPs) ou até mesmo, moléculas produzidas pelas células quando sofrem estresses geradores de danos nos tecidos, como, por exemplo, os Padrões Moleculares Associados aos Danos (DAMPs) (MEDZHITOV, 2008). Sabe-se que a base fisiológica dos 5 sinais clássicos da inflamação são decorrentes de uma vasodilatação (calor e rubor), da saída de células e fluido do vaso para o interstício (edema), da estimulação dos nervos terminais por mediadores (dor) e até mesmo a inibição do reflexo muscular (perda da função) (OPUTO. e colab., 2018).

Dessa forma, esse estudo tem como objetivo de compreendermos os possíveis mecanismos e efeitos já descritos na literatura dos agentes indutores utilizados em modelo experimental murino edematogênico, do mesmo modo que incrementa a investigação de novos fármacos que

sejam promissores para o tratamento da inflamação, fornecendo menos efeitos colaterais e baixa toxicidade. Portanto, foi executado pesquisas bibliográficas oriunda de várias instituições enfatizando o tema abordado. A partir das análises estudadas, pode-se inferir que os agentes flogísticos, tais como, carragenina, prostaglandina, bradicinina, compostos 48/80 e histamina possui uma grande capacidade de induzir o processo inflamatório agudo na pata do animal, em contrapartida as moléculas mencionadas nesse estudo foram capazes de reverter esse processo, demonstrando ação promissora para o tratamento da inflamação.

## **METODOLOGIA**

Esse estudo refere-se a uma revisão de literatura, no que diz respeito, ao papel fisiopatológico de vários agentes flogísticos, enfatizando seus principais mecanismos de ação envolvidos, assim como também, ação de várias moléculas em protocolos de indução edematogênica em modelo murino experimental. Desse modo, foi utilizada a base de dados, PubMed, Google Acadêmico e Medline em busca de artigos científicos utilizando palavras-chaves, como: “edema de pata”, “agentes flogísticos”, “inflamação aguda” e “anti-inflamatório”. Além disso, essas palavras-chaves foram inseridas na Língua Inglesa, como: "Paw edema", "phlogistic agents", "acute inflammation" “anti-inflammatory”. Foram avaliados artigos, teses, dissertações escritas em língua portuguesa ou inglesa. À vista disso, foram selecionados artigos publicados abordando os seguintes enunciados, como por exemplo, *Gamma-Terpineno Modula Resposta Inflamatória Aguda em Camundongos; Milonina, um alcalóide de Cissampelos sympodialis Eichl. (Menispermaceae) inibe a liberação de histamina dos mastócitos ativados*. Os artigos que não apresentaram um tema relevante foram eliminados. Assim, foram escolhidos 28 artigos relevantes para este estudo. A análise dos dados iniciou-se no mês de maio de 2019 e a finalização dos mesmos concluiu-se no mês de junho do referido ano.

## **DESENVOLVIMENTO**

- **Processo inflamatório agudo e seus aspectos celulares e moleculares**

A inflamação aguda é um processo fisiológico mediado pela imunidade inata, cuja principal função é a eliminação de agentes nocivos e reparo de danos teciduais (BASIL e

LEVY, 2016). Após um estímulo as células fagocíticas são ativadas e migram para o local da infecção (FULLERTON e GILROY, 2016). A partir dessa ativação, essas células produzem e liberam mediadores pró-inflamatórios, tais como, o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), a Interleucina-1 (IL1- $\beta$ ), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-6, IL-12, IL-17, prostaglandinas (PGs), cininas e componentes intracelulares (VESTWEBER, 2015). Essa liberação de mediadores ativam as células endoteliais de vênulas próximas, que produzem moléculas de adesão como as selectinas, integrinas e quimiocinas. As selectinas medeiam à fraca ligação dos leucócitos sanguíneos ao endotélio, e a força de cisalhamento do fluxo sanguíneo faz com que os leucócitos rolem ao longo da superfície endotelial. As quimiocinas produzidas se ligam a receptores nos leucócitos em rolamento que resulta na ativação das integrinas do leucócito a um estado de alta afinidade de ligação. Essas integrinas ao serem ativadas se ligam às suas superfamílias de Ig ligantes nas células endoteliais, o que medeia a firme adesão dos leucócitos (NAVARRO-GONZÁLEZ e colab., 2011). Com isso, os leucócitos passam pelas junções entre as células endoteliais e migram através da parede venular, e, logo em seguida, estabelecem vários mecanismos biológicos, dentre eles, a fagocitose e a secreção de citocinas, como Fator Transformador do Crescimento (TGF- $\beta$ ) que estimula a proliferação de fibroblasto. Tudo isso, com o fim de belar o processo infeccioso (VESTWEBER, 2015).

No processo infeccioso, após um estímulo ocorre a liberação de autacóides, substâncias naturais do organismo de estrutura química e atividades diversas. Entre essas substâncias locais, destacam-se: histamina, cininas, eicosanóides, serotonina e óxido nítrico (GOLAN, 2009).

A histamina é uma amina biogênica derivada da histidina, encontrada em vários tipos tecidos do organismo. Medeia vários processos fisiológicos e patológicos. É liberada através da degranulação de mastócitos ou basófilos e atua sobre os vasos, promovendo um aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação ou constrição. Sua liberação ocorre em resposta a diversos estímulos, como farmacológico, imunológico e mecânico. Esta pode se ligar a vários tipos de receptores (H1, H2, H3 H4) para exercer seu mecanismo de ação (GARCÍA-POSADAS e colab., 2018).

A bradicinina é um peptídeo vasoativo que medeia vários processos fisiopatológicos. Para sua ativação é necessário uma série de reações proteolíticas promovidas por diversos fatores como, injúria no tecido, reações alérgicas, infecções virais e outros eventos inflamatórios. Este autacóide age localmente desencadeando a dor, vasodilatação, aumento na permeabilidade vascular e síntese de prostaglandinas, consequentemente estabelecendo uma resposta

inflamatória. A atividade biológica das bradicininas é mediada por dois tipos de receptores, B1 e B2 (OLIVEIRA JÚNIOR e colab., 2016).

As prostaglandinas E2 (PGE2) estão envolvidas em diversos processos fisiopatológicos. Elas são responsáveis pelo aumento da inflamação em tecidos e o desenvolvimento dos sinais cardinais da inflamação. As sensações de dor, por exemplo, ocorrem pela ativação de receptores de PGE2 nos neurônios sensoriais (SYKES e colab., 2014). A PGE2 é sintetizada por diversas células do organismo humano, como, fibroblastos, células endoteliais e musculares lisas. Ela é responsável pelo aumento da permeabilidade microvascular e vasodilatação, acarretando em dois sinais cardiais da inflamação: rubor (vermelhidão) e edema (GOMEZ e colab., 2013).

Além disso, existem vários mediadores que são produzidos sinteticamente, nas quais provocam reações inflamatórias, a carragenina e o composto 48/80 são exemplos que podemos mencionar. A carragenina é um polissacarídeo formado de gel e viscosificantes, obtido por extração de certas espécies de algas vermelhas. A mesma é bastante empregada na medicina experimental, formulações e aplicações industriais (GUAN e colab., 2017; MORRIS, 2003). Esse agente flogístico quando entra em contato com o organismo desencadeia um processo inflamatório local que envolve a liberação ordenada de mediadores como histamina, serotonina, tromboxanos, cininas, prostaglandinas, agentes quimiotáticos e, principalmente os leucotrienos (SILVA e colab., 2017). Associadamente, o composto 48/80 é substância polibásica de baixo peso molecular, no qual medeia a liberação de histamina via mastócito pelo processo de degranulação. Após o organismo entrar em contato com essa substância, um dos sinais clínicos são queimação, prurido e vermelhidão ( BRUNTON e colab.,2018; PATON, 1951)

- **Modelo experimental edematogênico na pesquisa não clínica**

Os modelos experimentais implicados no processo inflamatório podem ser mediados por vários métodos de indução, isto é, pode ser causado por vários intermédios, tais como, calor, irritantes químicos, produtos de microrganismos, corpos inertes estéreis, agentes imunogênicos e etc. Os mesmos atuam em regiões do organismo, nos quais facilitam uma melhor compreensão dos fenômenos envolvidos na reação inflamatória (KUMAR e colab., 2015). Associadamente a isso, os modelos murinos experimentais edematogênicos, mimetizam o processo patológico do organismo humano, visando a experimentação de novas moléculas que sejam promissores para o tratamento da terapia anti-inflamatória. Esse protocolo pode ser induzido por vários agentes flogísticos, que podem ser produzidos sinteticamente, como, por exemplo, a



carragenina que é um agente flogístico de triagem bastante utilizada nesse tipo de protocolo. Assim, após a administração do agente indutor na pata do animal, é feita a medição do volume, tendo-se uma concepção do edema inflamatório e nessa situação, pode ser quantificado em diferentes tempos após o início do processo (KUMAR e colab., 2015).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo (PACHECO DE OLIVEIRA e colab., 2015), através de estudos em modelo experimental de edema de pata, foi possível observar em sua pesquisa que o agente de triagem, a carragenina apresentou, significativamente o edema de pata em todos os tempos analisados, demonstrando a atividade edematogênica do agente indutor. Em contrapartida, sua molécula teste, o alcaloide isoquinolínico sintético o 2-metoxi-4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-1-il) fenol (MHTP) foi capaz de reduzir esse processo inflamatório.

O desenvolvimento do edema de pata tem sido compreendido como um evento bifásico, idade e peso dependente, na qual vários mediadores desencadeiam essa resposta inflamatória. Nas primeiras horas do processo inflamatório, os mediadores identificados são os eicosanóides (PGE2), as aminas vasoativas (histamina e serotonina), bradicinina e NO. Após 5 a 6 horas, ocorre migração leucocitária, principalmente neutrófilos, bem como os níveis de mieloperoxidase que são considerados marcadores da migração neutrofílica e níveis de citocinas inflamatórias como, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, nos quais permanecem elevadas até 24 horas. Em relação às enzimas cicloxigenases, colaboram para manutenção dos níveis de PGE2 nos tecidos inflamados, onde estão atuando nesse processo (PACHECO DE OLIVEIRA e colab., 2015). Assim, a partir desse estudo, podemos inferir que o MHTP exerceu atividade anti-edematogênica, com tempo de ação até 6 horas da indução do edema de pata induzido com o agente flogístico (RAMALHO e colab., 2015).

Segundo (LEITE e colab., 2016), diante de sua pesquisa, em protocolo de indução do edema na pata dos animais foi possível notar uma resposta edematogênica induzida pela PGE2, por outro lado, a curina que é o predominante alcaloide bisbenzilisoquinolínico, da planta *Chondodendron platyphylum* apresentou efeito anti-inflamatório, devido a redução do diâmetro da pata do animal.

A prostaglandina da série E2 (PGE2) pertence à família dos eicosanoides, proveniente da metabolização do ácido araquidônico, onde está esterificado nas membranas das células, e é liberado para citosol por meio da PLA2 (não esterificada). No citosol sofre ação das cicloxigenases (COXs) que catalisam duas reações sequenciais, assim a PGE2 é gerada a partir do intermediário PGH2 sob ação da enzima PGES (prostaglandina E sintetase) (GOLAN, 2009). A produção da PGE2 é induzida principalmente por estímulos inflamatórios associados a COX-2, na qual desempenha funções tais como: vasodilatação, aumento da permeabilidade e dor, isso ocorre via ativação de seus receptores de superfície celular específico do tipo EP (LEBENDER e colab., 2018). Com esses dados podemos deduzir que o alcaloide, a curina pode estar inibindo a ação da PGE2 e esse tal efeito pode ser via direta ao receptor EP ou algum local na via de sinalização induzida pela PGE2.

De acordo com estudos realizados por (SILVA e colab., 2017), também utilizando protocolo experimental edematogênico, foi possível constatar a formação do edema na pata, após aplicação do mediador inflamatório, a bradicinina. Embora, através de sua molécula de estudo, a milonina um alcalóide, oriunda da planta *Cissampelos sympodialis*, foi observado uma reversão do processo inflamatório agudo.

A bradicinina é um mediador inflamatório que está envolvida no sistema das cininas plasmáticas. Ela tem ação pro-inflamatória, estabelece vasodilatação, aumento da permeabilidade, alterações celulares e entre outras ações. Em adição, sua ação é estabelecida via ativação dos receptores B1 e B2 acopladas a proteína G contidas nas células endoteliais. O receptor do tipo B1 pode estar mais envolvido na formação e na manutenção dos sinais cardinais da inflamação aguda (OLIVEIRA JÚNIOR e colab., 2016). Nesse caso, quando a bradicinina se liga ao receptor B1 que está acoplado às proteínas  $G_{i/o}$ , no endotélio dos vasos, o complexo Bradicinina-B1 leva à ativação das proteínas  $G_{i/o}$  que após trocar o GDP por GTP se dissociam em dímero  $G_{i/o-\beta\gamma}$  que diretamente ativa a fosfolipase A2. Uma vez ativada converterá o fosfolípido de membrana (forma esterificada) em ácido araquidônico (AA), o AA é então convertido em um produto intermediário denominado PGH2 prostaglandinas pelas cicloxigenases (COX). Nessa situação, a PGH2 é convertida pela prostaglandina sintase em PGE2, no qual é indutora da dor, febre e inflamação (GOLAN, 2009). Mediante desse estudo, podemos sugerir que a milonina pode estar inibindo a bradicinina impedindo sua ligação com receptor B1, impedindo consequentemente a ativação da fosfolipase A2 (SILVA e colab., 2017).

No estudo estabelecido por (ALVES e colab., 2017), observaram que potente degranulador de mastócitos, o composto 48/80 provocou, nos animais, aumento significativo no diâmetro da pata, viabilizando sua atividade inflamatória. Todavia, o grupo dos animais tratados pela droga de estudo, a milonina, foi capaz de identificar uma diminuição significativamente na formação do edema.

O composto 48/80 é um agente indutor capaz de liberar seletivamente a histamina, via mastócitos pelo processo de degranulação exocitótica. Esse processo ocorre quando esse agente indutor é inserido no tecido conjuntivo, atravessa a membrana dos mastócitos e ativa uma proteína G do tipo  $G_i$ , após sua ativação o dímero  $G_{i/\beta\gamma}$  ativa diretamente a fosfolipase C do tipo  $\beta_2$ , uma vez ativada, fosforila os canais de cálcios, que implicará no influxo desse íon, resultando em uma translocação e fusão das vesículas contendo histamina, conseqüentemente sua liberação (BRUNTON e colab., 2018; PATON, 1951). Diante desses dados, sugere-se que o alcaloide estudado pode está exercendo atividade anti-inflamatória, devido inibição da degranulação dos mastócitos por inibir o influxo de cálcio, podendo interagir diretamente na membrana (ALVES e colab., 2017).

Conforme (RAMALHO e colab., 2015), com sua pesquisa em modelo murino experimental edematogênico analisaram um processo inflamatório agudo na pata do animal, após administração do agente flogístico, histamina. Com tudo, após tratamento dos animais com o monoterpene gama-terpineno, foi observado uma redução da reação inflamatória.

A histamina é uma amina biogênica derivada da histidina, presente em seres procariotos, tecidos de animais e plantas. Medeia vários processos fisiológicos e patológicos. Seus efeitos são mediados através sua ligação com seus receptores (H1, H2, H3 H4) (RANG, 2015). Então, a histamina se ligando no receptor H2 no vaso, ativa uma proteína G do tipo  $G_s$ , uma vez ativada, a subunidade Alfa  $G_s$ -GTP (Trifosfato de guanosina) ativa AC (Ciclase de Adenilil), que cliva ATP (Adenosina trifosfato) em  $AMP_c$  (Adenosina monofosfato). O aumento de  $AMP_c$  ativa a PKA (proteína kinase A), uma vez ativada promoverá vários eventos de fosforilações e um deles é ativação dos canais de potássio, estabelecendo no efluxo de  $K^+$  que conseqüentemente há uma hiperpolarização e o fechamento dos canais de cálcio dependente de voltagem, culminando em uma vasodilatação e aumentando a permeabilidade vascular (GOLAN, 2009). Assim, sugere-se diante do estudo de (RAMALHO e colab., 2015) que a substância, o monoterpene gama-terpineno está reduzindo o processo inflamatório, devido sua ligação com receptor H2 da histamina, promovendo uma inibição.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados acima discutidos, sugerimos que a carragenina, prostaglandina, bradicinina, compostos 48/80 e histamina são potentes agentes indutores inflamatórios em modelo experimental murino edematogênico, com seus mecanismos de ação elucidados, o que torna-se de suma importância para a pesquisa não clínica, no qual conduz a busca de novas moléculas candidatas a fármacos e que posteriormente possam ser incluídas na pesquisa clínica e no arsenal farmacoterapêutico com ação anti-edematogênica e anti-inflamatória.

## REFERÊNCIAS

ALVES, Adriano Francisco e colab. **Milonine, an Alkaloid of *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) Inhibits Histamine Release of Activated Mast Cells.** *Inflammation*, v. 40, n. 6, p. 2118–2128, 15 Dez 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10753-017-0652-z>>. Acesso em: 16 abr 2019.

BASIL, Maria C. e LEVY, Bruce D. **Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation.** *Nature Reviews Immunology*, v. 16, n. 1, p. 51–67, 21 Jan 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688348>>. Acesso em: 16 abr 2019.

BRUNTON, Laurence L.; KNOLLMANN, Björn C. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13.* Artmed Editora, 2018.

FULLERTON, James N. e GILROY, Derek W. **Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier.** *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 15, n. 8, p. 551–567, 29 Ago 2016. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nrd.2016.39>>. Acesso em: 20 abr 2019.

GARCÍA-POSADAS, Laura e colab. **Context-Dependent Regulation of Conjunctival Goblet Cell Function by Allergic Mediators.** *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, p. 12162, 15 Dez 2018. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/s41598-018-30002-x>>. Acesso em: 20 abr 2019.

GOLAN, David E. **Princípios de farmacologia : a base fisiopatológica da farmacoterapia.** [S.l.]: Guanabara Koogan, 2009. Disponível em: <[http://gen-io.grupogen.com.br/gen-io/index.php?option=com\\_content&view=article&id=157&catid=57](http://gen-io.grupogen.com.br/gen-io/index.php?option=com_content&view=article&id=157&catid=57)>. Acesso em: 20 abr 2019.

GOMEZ, I. e colab. **The role of prostaglandin E2 in human vascular inflammation.**

Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, v. 89, n. 2–3, p. 55–63, Ago 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756023>>. Acesso em: 20 abr 2019.

GUAN, Jian e LI, Liang e MAO, Shirui. **Applications of Carrageenan in Advanced Drug Delivery**. Seaweed Polysaccharides, p. 283–303, 1 Jan 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128098165000153>>. Acesso em: 28 jun 2019.

GUIMARÃES, Mariana Vasconcelos e DA CRUZ FREIRE, José Ednézio e BEZERRA DE MENEZES, Lea Maria. **Utilização de animais em pesquisas: breve revisão da legislação no Brasil**. Rev. bioét. (Impr.), v. 24, n. 2, p. 217–241, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422016242121>>. Acesso em: 28 jun 2019.

KUMAR, V. e ABBAS, Abbas. e ASTER, Jon C. **Robbins and Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. [S.l.]: Elsevier Health Sciences, 2015. Disponível em: <[https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=WhpQDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Robbis+patalogia+basica&ots=v2lyL8GyMS&sig=tOeXDU\\_Js3RRJhfPg5P2OSwe1ms#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=WhpQDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Robbis+patalogia+basica&ots=v2lyL8GyMS&sig=tOeXDU_Js3RRJhfPg5P2OSwe1ms#v=onepage&q&f=false)>. Acesso em: 28 jun 2019.

LEBENDER, Leonard F. e colab. **Selectively targeting prostanoid E (EP) receptor-mediated cell signalling pathways: Implications for lung health and disease**. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, v. 49, p. 75–87, Abr 2018. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1094553917302365>>. Acesso em: 28 jun 2019.

LEITE, Fagner Carvalho e colab. **Cissampelos sympodialis has anti-viral effect inhibiting dengue non-structural viral protein-1 and pro-inflammatory mediators**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 26, n. 4, p. 502–506, Jul 2016. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0102695X16300515>>. Acesso em: 28 jun 2019.

LIMA, Ana Luisa de Araujo e CPF:05869211480 e [HTTP://LATTES.CNPQ.BR/5939785024915643](http://lattes.cnpq.br/5939785024915643). **Avaliação da atividade do extrato de Herissantiatubae (K. Schum) Brizicky no processo inflamatório agudo**. 19 Fev 2014. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/tede/6825>>. Acesso em: 20 abr 2019.

LUENGO, Marcos B. **UMA REVISÃO HISTÓRICA DOS PRINCIPAIS ACONTECIMENTOS DA IMUNOLOGIA E DA FARMACOLOGIA NA BUSCA DO**

**ENTENDIMENTO E TRATAMENTO DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS.** Revista Eletrônica de Farmácia, v. 2, n. 2, 19 Out 2007. Disponível em: <<http://www.revistas.ufg.br/index.php/REF/article/view/1954>>. Acesso em: 28 jun 2019.

MEDZHITOV, Ruslan. **Origin and physiological roles of inflammation.** Nature, v. 454, n. 7203, p. 428–435, 23 Jul 2008. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nature07201>>. Acesso em: 28 jun 2019.

MORRIS, Christopher J. Carrageenan-Induced Paw Edema in the Rat and Mouse. Inflammation Protocols. New Jersey: Humana Press, 2003. p. 115–122. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1385/1-59259-374-7:115>>. Acesso em: 29 jun 2019.

NAVARRO-GONZÁLEZ, Juan F. e colab. **Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy.** Nature Reviews Nephrology, v. 7, n. 6, p. 327–340, 3 Jun 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537349>>. Acesso em: 16 abr 2019.

OLIVEIRA JÚNIOR, José Oswaldo De e colab. **Inflammatory mediators of neuropathic pain.** Revista Dor, v. 17, p. 35–42, 2016. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1806-0013.20160045>>. Acesso em: 20 abr 2019.

OPUTO., Hellayne Karyna Oliveira Sousa Duarte e オプト Francyllen Almeida da Silva e JORGE, Ronney Jorge de Souza Raimundo. **Rain maketingu : Zero kara wakar u koka o dasu tame no kihon hosoku.** [S.l.]: Shuwashisutemu, 2018. v. 9. Disponível em: <<https://www.uninter.com/revistasau de/index.php/sau deDesenvolvimento/article/view/537>>. Acesso em: 28 jun 2019.

PACHECO DE OLIVEIRA, Maria Talita e colab. **Synthesis, toxicity study and anti-inflammatory effect of MHTP, a new tetrahydroisoquinoline alkaloid.** Immunopharmacology and Immunotoxicology, v. 37, n. 4, p. 400–412, 4 Jul 2015. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/08923973.2015.1070173>>. Acesso em: 16 abr 2019.

PATON, W D M. **COMPOUND 48/80: A POTENT HISTAMINE LIBERATOR.** J. Pharmacol. [S.l.: s.n.], 1951. Disponível em: <<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1476-5381.1951.tb00661.x>>. Acesso em: 29 jun 2019.

RAMALHO, Theresa e colab. **Gamma-Terpinene Modulates Acute Inflammatory Response in Mice**. *Planta Medica*, v. 81, n. 14, p. 1248–1254, 1 Jul 2015. Disponível em: <<http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1546169>>. Acesso em: 28 jun 2019.

RANG, Rang; Ritter. **Rang & dale farmacologia (8)**. [S.l.]: Elsevier Mosby, 2015. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=XFieDAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=farmacologia+rang+dale&ots=yqIGNMuoTc&sig=jFT-7LrB6jYeqkTOOfXRlly87c#v=onepage&q=farmacologia+rang+dale&f=false>>. Acesso em: 28 jun 2019.

SILVA, Larissa Rodrigues e colab. **Milonine, a Morphinandienone Alkaloid, Has Anti-Inflammatory and Analgesic Effects by Inhibiting TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  Production**. *Inflammation*, v. 40, n. 6, p. 2074–2085, 11 Dez 2017. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10753-017-0647-9>>. Acesso em: 20 abr 2019.

SYKES, Lynne e colab. **Anti-inflammatory prostaglandins for the prevention of preterm labour**. *REPRODUCTION*, v. 148, n. 2, p. R29–R40, Ago 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24890751>>. Acesso em: 20 abr 2019.

TAKEUCHI, Osamu e AKIRA, Shizuo. **Pattern recognition receptors and inflammation**. *Cell*, v. 140, n. 6, p. 805–20, 19 Mar 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20303872>>. Acesso em: 28 jun 2019.

TAVEIRA, Rodrigo Abrão Veloso e NAVES, Janeth De Oliveira Silva. **Alinhamento entre a regulação sanitária e as políticas públicas de medicamentos no Brasil**. *Vigilância Sanitária em Debate*, v. 0, n. 0, p. 19–29, 27 Nov 2014. Disponível em: <<http://www.visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/233/197>>. Acesso em: 28 jun 2019.

VESTWEBER, Dietmar. **How leukocytes cross the vascular endothelium**. *Nature Reviews Immunology*, v. 15, n. 11, p. 692–704, 16 Nov 2015. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nri3908>>. Acesso em: 20 abr 2019.