

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS: UMA REVISÃO

THERAPEUTIC APPROACHES IN INFLAMMATORY DISEASES: A REVIEW

DOI: 10.16891/2317-434X.v7.e2.a2019.pp318-324

Recebido em: 15.05.2019 | Aceito em: 20.08.2019

Priscilla Ramos Freitas^{a*}, Johnatan Wellisson da Silva Mendes^b, Kaio Jefte de Oliveira Dias^c, Marcos Aurélio Nogueira de Carvalho Filho^c, Ana Carolina Justino de Araújo^a, Jaime Ribeiro Filho^d

Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular - URCA^a

Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais - URCA^b

Centro Universitário Leão Sampaio^c

Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz (IGM-FIOCRUZ/BA)^d

**E-mail: priscilla.r.freitas@hotmail.com*

RESUMO

O processo inflamatório é resultante de uma resposta do organismo a uma lesão tecidual com o objetivo de restaurar a homeostase. Inicialmente ocorre o recrutamento e a ativação de leucócitos, mas com a remoção do agente agressor, a resposta inflamatória é programada para cessar, o que chamamos de resolução da inflamação. O presente estudo consiste em uma revisão de literatura sobre as abordagens terapêuticas nas doenças inflamatórias. Em que teve como critérios de inclusão: estudos em inglês, português ou espanhol, cujo o tema central fossem relacionados ao processo inflamatório ou ao tratamento farmacológico destes processos, assim fazendo parte do presente estudo 47 produções selecionadas. Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e glicocorticoides (GC) são os fármacos mais utilizados para tratar as doenças inflamatórias. Em geral, estas drogas são eficazes para conter o processo inflamatório, porém possuem muitos efeitos colaterais que trazem riscos aos pacientes. Deste modo, a busca por novos compostos que promovam a resolução da inflamação e tragam menos efeitos colaterais aos pacientes é um desafio para as pesquisas voltadas para a farmacologia da inflamação

Palavras chave: Anti-inflamatórios; Glicocorticóides; Inflamação; Farmacologia.

ABSTRACT

The inflammatory process is the result of an organism's response to a tissue injury to restore homeostasis. Initially there is recruitment and activation of leukocytes, but with the removal of the offending agent, the inflammatory response is programmed to cease, which we call inflammation resolution. The present study consists of a literature review on therapeutic approaches in inflammatory diseases. In which had as inclusion criteria: studies in English, Portuguese or Spanish, whose central theme were related to the inflammatory process or pharmacological treatment of these processes, thus being part of the present study 47 selected productions. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and glucocorticoids (GC) are the most commonly used drugs to treat inflammatory diseases. In general, these drugs are effective in containing the inflammatory process, but have many side effects that pose risks to patients. Thus, the search for new compounds that promote inflammation resolution and bring less side effects to patients is a challenge for research focused on the pharmacology of inflammation.

Keywords: Anti-inflammatory; Glucocorticoids; Inflammation; Pharmacology.

INTRODUÇÃO

Convencionalmente, o processo inflamatório é caracterizado como resultado passivo de uma injúria tecidual, o qual é sucessivo e produção de mediadores, que provocam alterações bioquímicas, celulares e vasculares a fim de restaurar a homeostase (WIDGEROW, 2012).

Este processo é iniciado por uma fase aguda, na qual há aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular, estimulando a migração e ativação de leucócitos e produção de mediadores pré e pós-formados. Quando o estímulo agressor persiste, o processo torna-se crônico e adquire características diferentes, orquestrado pelas respostas humoral e celular de alta especificidade e memória imunológica (FEGHALI; TIMOTHY, 1997; GABAY, 2006).

As doenças inflamatórias são comumente tratadas com fármacos desenvolvidos para controlar a resposta inflamatória por meio da inibição de enzimas, bloqueio de receptores ou antagonismo de ligantes específicos (PERRETTI et al., 2015). Embora seja um processo fisiológico, a inflamação exacerbada pode provocar lesões adicionais nos tecidos, provocando respostas indesejáveis como por exemplo, a dor. Neste sentido, as principais classes de fármacos utilizados no tratamento, das doenças inflamatórias incluem os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e os glicocorticoides, ou anti-inflamatórios esteroides (AIES). Em casos graves, os opióides, que não são anti-inflamatórios, mas são analgésicos potentes, são utilizados para diminuir a dor associada a processos inflamatórios (FERREIRA et al., 2009).

Entretanto, recentemente os cientistas têm voltado seus olhos para novas estratégias terapêuticas baseadas na resolução da inflamação. Neste contexto, atualmente é sabido que durante as respostas inflamatórias ocorrem mecanismos celulares e moleculares ativos que estimulam o fim da resposta e o retorno da homeostase. Este processo é comandado principalmente por mediadores lipídicos especializados, e é conhecido como resolução da inflamação (RAJAKARIAR; YAQOUB; GILROY, 2006; SERHAN et al., 2007).

Desta maneira, o presente estudo tem o objetivo de realizar uma revisão da literatura acerca das abordagens terapêuticas nas doenças inflamatórias.

METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão de literatura realizada através de uma busca de artigos nos bancos de dados Scielo, Lilacs, Pubmed e em livros.

O período para a realização da busca nas bases de dados foi entre os meses de março a maio de 2019. Os estudos seguiram por critérios de inclusão e exclusão, como também o descarte de artigos duplicados.

Desta forma, os critérios de inclusão foram: artigos publicados em inglês, espanhol ou português, cujo tema principal fosse a inflamação ou aspectos farmacológicos e terapêuticos das doenças inflamatórias. E os critérios de exclusão foram: estudos que não apresentaram disponibilidade do texto completo em suporte eletrônico, monografias, anais de congressos ou conferências e relatórios técnicos e científicos.

Após a realização de uma leitura detalhada dos resumos foram excluídos aqueles que não se enquadravam nos critérios, seguindo uma leitura na íntegra de 47 estudos. Em que a partir da seleção de elegibilidade os estudos ainda estavam sujeitos a serem excluídos da pesquisa. Entretanto, por fazerem parte do tema central todas as 47 produções restantes foram utilizadas neste estudo.

ASPECTOS GERAIS DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

O processo inflamatório é caracterizado como uma resposta complexa do organismo a uma lesão tecidual, infecciosa ou não. A injúria ocasionada é denominada de lesão primária, a partir da qual podem ocorrer processos como alteração no pH, desnaturação de macromoléculas e liberação de substâncias conhecidas como mediadores, os quais provocam alterações bioquímicas celulares e vasculares nos tecidos inflamados (DE SOUZA; SILVA, 2014; ROCHA et al., 2015).

A inflamação pode ser ocasionada por diversos estímulos, incluindo agentes biológicos (tais como vírus, bactérias, fungos e parasitas), substâncias químicas (ex. carragenina, formaldeídos), e agentes físicos (como temperaturas extremas, radiação, danos mecânicos), além de malformação tecidual. Além disso, muitas doenças possuem um importante componente inflamatório, incluindo a aterosclerose, as doenças autoimunes, as infecções e o câncer (MUNN, 2016; NETEA et al., 2017).

Em nível macroscópico, a inflamação é caracterizada por quatro sinais clínicos característicos, que são edema, a vermelhidão, o calor e a dor, os quais são provocados pela ação dos mediadores nos tecidos locais. Por exemplo, a dor inflamatória é provocada por uma diminuição no limiar excitatório dos neurotransmissores. Entretanto, quando a inflamação adquire uma evolução sistêmica e crônica, é possível observar outro sinal específico do processo inflamatório, a perda de função (CARVALHO; LEMÔNICA, 1998; ESTRADA; RUIZ;

MEDINA, 2011; FREIRE; VAN DYKE, 2013).

No caso de inflamações infecciosas, quando a resposta inflamatória aguda (na qual predominam componentes da imunidade inata) tem pouco efeito sobre o agente agressor, uma resposta mediada por linfócitos (imunidade adaptativa) de alta especificidade é estimulada para eliminar o patógeno. Entretanto, dependendo da virulência e patogenicidade do microrganismo, bem como do estado imunológico do hospedeiro, o agente infeccioso pode causar uma forma sistêmica da doença que pode ser grave e mortal (PTASCHINSKI; LUKACS, 2018; VOLTARELLI, 1994).

A inflamação aguda é comandada principalmente por mediadores liberados pelas células residentes, incluindo os mediadores pré-formados (como histamina, serotonina e heparina), e os mediadores pós formados (incluindo os mediadores lipídicos, as citocinas e as espécies reativas de oxigênio). Estes mediadores causam o aumento da permeabilidade vascular e do fluxo sanguíneo para facilitar a migração dos leucócitos e o extravasamento de proteínas plasmáticas. Citocinas como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) desempenham um papel fundamental nesta fase (AKIRA et al., 1990; FEGHALI; WRIGTH, 1997; GABAY, 2006).

Por outro lado, a inflamação crônica é um processo prolongado, como por exemplo, nas inflamações associadas a doenças autoimunes, alergias e infecções resistentes. A inflamação crônica pode durar meses ou anos (e em alguns casos, persistir pelo resto da vida) e é caracterizada pela presença de células mononucleares, remodelamento tecidual, angiogênese e fibrose. A inflamação crônica é considerada um fator de risco principalmente para alguns tipos de neoplasias gastrointestinais, como esofágica, gástrica, hepática ou colorretal. Isto acontece porque os mediadores liberados continuamente geram um ambiente favorável à progressão tumoral (AIOKY; NARUMIYA, 2016; FERNANDES et al., 2015; WANG; DUBOIS, 2015).

ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS, VASCULARES E CELULARES

O retorno da homeostase é caracterizado não só pela eliminação do estresse causado pelo agente invasor, mas é considerado um processo ativo para reorganização funcional das células. Nesse contexto, vários mediadores atuam de maneira organizada e sequencial para gerar tanto a fase de indução como a resolução da resposta inflamatória. Inicialmente, os mastócitos liberam

mediadores pré-formados presentes em seus grânulos, incluindo as aminas vasoativas, tais como histamina e serotonina (FRENZEL, 2013; SHUTZ et al., 1997). Como consequência, ocorrem a vasodilatação e o aumento da permeabilidade endotelial, que permitem a saída de um líquido rico em proteínas através de mudanças na pressão hidrostática. Isto gera uma alta concentração de hemácias e permite que os leucócitos migrem para a camada periférica da corrente sanguínea, iniciando o processo de marginalização leucocitária, que é seguida pela diapedese e migração. Nesta etapa, as moléculas de adesão e as quimiocinas desempenham um papel crucial (FRANCISCHETTI et al., 2010; MITCHELL et al., 2006).

Os leucócitos polimorfonucleares, são as primeiras células a serem direcionados ao local de injúria tecidual, seguido pelos monócitos. As mudanças vasculares permitem que os neutrófilos realizem ligação com as moléculas presentes nas células endoteliais, assim iniciando um processo denominado de “rolamento” dos neutrófilos, realizado a partir da ligação entre as L-selectinas dos leucócitos com os receptores P-selectinas presentes no endotélio, o que é considerado uma adesão fraca. O processo de rolamento dos leucócitos permite que estas células sejam capazes de interagir com fatores quimioatrativos, que inclui a ativação de plaquetas, IL-8, fator de complemento 5a (C5a), como também resultam na ativação e afinidade das integrinas. Assim, uma adesão forte ocorre a partir da interação entre as integrinas leucocitárias e as imunoglobulinas endoteliais (SALLUSTO; BAGGIOLINI, 2008; MITCHELL et al., 2006; SILVEIRA; YOSHIDA, 2004).

Ainda no contexto dos mediadores pré-formados, os leucócitos ativados, além das aminas bioativas, liberam enzimas lisossômicas que causam lesões adicionais nos tecidos. Entretanto, a ativação destes leucócitos estimula vias bioquímicas envolvidas na produção de mediadores pós formados (CASTILHO et al, 1998), tais como as espécies reativas do oxigênio (ROS), os mediadores lipídicos, além dos mediadores proteicos, tais como as citocinas, as quimiocinas e as moléculas de adesão (AMULIC et al., 2012; GASQUEZ, 1995).

Os mediadores lipídicos, também conhecidos como eicosanoides, merecem destaque na patogênese das condições inflamatórias. Dentre estes mediadores destacam-se as prostaglandinas (PG), especialmente a PGE2 que exerce várias funções inflamatórias e os leucotrienos (LT), especialmente o LTB4, que tem efeito quimiotático e os Cisteinil leucotrienos (LTC4, LTD4 e LTE4), que atuam como potentes broncoconstritores na asma.

Para que ocorra uma resposta bem-sucedida, após a eliminação do agente causador é necessário que ocorra o reparo tecidual e a resolução da inflamação. Este processo é decorrente da ação de mediadores lipídicos como as lipoxinas e as resolvinas, que inibem o recrutamento de diversos leucócitos e estimulam a liberação de macrófagos com perfil resolutivo, os quais são responsáveis pela remoção de células mortas e remodelamento tecidual (MEDZHITOV, 2008; SERHAN, 2007).

Na maioria dos casos, o retorno à homeostase é possível logo após a eliminação do estímulo inflamatório. No entanto, quando a resolução não é eficiente e o estímulo agressor persiste, a inflamação torna-se crônica e geralmente necessita de terapia farmacológica de longo prazo (ESTRADA RUIZ; MEDINA, 2011).

FARMACOLOGIA DA INFLAMAÇÃO

A terapia anti-inflamatória convencional é baseada no uso de fármacos capazes de inibir a produção ou ação de mediadores ou impedir o recrutamento e ativação de neutrófilos. Neste contexto, as duas principais classes farmacológicas de anti-inflamatórios incluem os AINES e os glicocorticoides (ALESSANDRI et al., 2013; SILVA; PEREIRA, 2016)).

Os AINES constituem a classe de medicamentos mais utilizadas atualmente. Eles são indicados principalmente para tratar eventos de fase aguda como dor e edema, mas também são utilizados no tratamento de condições crônicas, como a artrite, entre outras doenças (OLIVEIRA et al., 2019; BRUNTON; CHABNER; KNOLLMAN, 2012).

A ação farmacológica dos AINES é baseada na inibição das isoformas da enzima ciclo-oxigenase (COX), especialmente, COX-1m, COX-2 e COX-3. A COX-1 é constitutivamente expressa em diversos tecidos, como as plaquetas, as células endoteliais e gastrointestinais. A COX-2 é induzida no processo inflamatório pelo estímulo de citocinas e fatores de crescimento e contribui significativamente para desenvolvimento dos sinais clínicos característicos. A COX-3, descrita mais recentemente, parece predominar em respostas do sistema nervoso central. Desta forma, o efeito terapêutico dos AINES está relacionado principalmente com a inibição da produção de prostaglandinas inflamatórias como a PGE₂. Por outro lado, a inibição da produção de tromboxanos (ex. TXA₂) e prostaglandinas envolvidas em funções fisiológicas relevantes (como a PGI₂) contribui para a ocorrência de efeitos colaterais (FIGUEIREDO; ALVES, 2015; SANDOVAL et al., 2017; SIMONE et al., 2013).

O ácido acetilsalicílico (AAS) foi primeiro AINE comercializado. O seu mecanismo de ação é relacionado com uma inibição não seletiva da COX. Neste sentido, a partir da sua comercialização foram observados vários efeitos colaterais, principalmente no trato gastrointestinal (TGI), o que estimulou a pesquisa de novos anti-inflamatórios (ROMERO-REYES; PARDI; AKERMAN, 2015; TAVARES, 2012).

Os AINES podem ser utilizados isoladamente ou associados a outros analgésicos, o que pode apresentar a vantagem de reduzir a dose necessária de alguns fármacos, como os opioides e, assim, reduzir o risco de dependência e outras toxicidades causadas por altas doses de ambas as classes. Os AINES possuem ação anti-inflamatória, antipirética e analgésica e portanto, são eficazes no controle do edema, febre e dor (FARSHCHI; GHIASI, 2010; PEREIRA; MUNECHIKA; SAKATA, 2013; SCHALLEMBERG; PLERB, 2017).

Os glicocorticoides constituem uma classe de fármacos com diversidade estrutural, mas semelhanças nas propriedades farmacológicas e terapêuticas. Estes fármacos possuem efeitos em quase todos os sistemas orgânicos e, embora sejam potentes anti-inflamatórios, causam inúmeros efeitos colaterais (ANTONOW; MONTEIRO; ARAÚJO, 2007; COUTURE, 2001).

Estes medicamentos são utilizados no tratamento de várias doenças inflamatórias e imunológicas, tais como a asma, algumas dermatites e até mesmo em alguns casos de câncer. Os corticoides atuam modulando a transcrição de genes inflamatórios. Neste contexto, eles podem inibir a ativação de genes pró-inflamatórios (incluindo genes de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão) ou estimular a transcrição de genes anti-inflamatórios. Dentre os produtos destes genes encontram-se inibidores da fosfolipase A₂, a enzima responsável por liberar o ácido araquidônico, o ácido graxo metabolizado pelas ciclooxigenases e lipoxigenases (como a 5-LO, responsável pela síntese de leucotrienos) para a produção dos mediadores lipídicos (PEIXOTO et al., 2011; SILVA; PEREIRA, 2016; TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

De fato, os corticoides são capazes de interferir com praticamente todas as fases da resposta inflamatória, além de inibirem reações proliferativas, e interferir com a cicatrização e o reparo tecidual. Porém, devido a sua ampla gama de ações em processos fisiológicos, os corticoides causam inúmeros efeitos colaterais, incluindo alterações endócrinas, metabólicas e celulares e, portanto, o risco-benefício destes fármacos deve ser cuidadosamente avaliado. (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008; BAVARESCO; BERNADI; BATTASTINI, 2005; RANG;

DALLE; RITTER, 2003).

Anticorpos monoclonais, inibidores de citocinas, antagonistas de receptores específicos e inibidores de quinases estão entre os fármacos mais recentemente desenvolvidos para o tratamento de doenças inflamatórias. Contudo, estes fármacos também possuem limitações de custo e limitações terapêuticas, como por exemplo, via de administração, danos gastrointestinais, hepáticos e renais (uso crônico) (MEDZHITOV, 2008). Este cenário revela a necessidade da busca por novos compostos para o tratamento de doenças inflamatórias.

As pesquisas na área da farmacologia têm aumentado consideravelmente nos últimos anos, assim, muitos pesquisadores estão em busca de novas substâncias bioativas extraídas de plantas medicinais, para desenvolver novos fármacos que possam ser utilizados no tratamento de doenças inflamatórias (MEGRAJ et al., 2011; SANTOS, 2006).

Um bom exemplo dessas pesquisas é a utilização de plantas para o tratamento de patologias, uma prática bastante antiga que, apesar do desenvolvimento das pesquisas modernas, ainda correspondem de 25 a 30% dos agentes terapêuticos de origem natural (MOTTA et al., 2013). Um exemplo deste potencial terapêutico é o Acheflan, um fármaco que possui ação anti-inflamatória em músculos e tendões. Este medicamento é encontrado na forma em gel ou em creme, o mesmo é obtido a partir do óleo essencial de *Cordia verbenacea*, popularmente conhecida como erva-baleeira (MICHIELIN, 2009).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De um modo geral, no cenário das doenças inflamatórias, as estratégias terapêuticas clássicas estão principalmente baseadas no uso de medicamentos anti-inflamatórios, cujo foco principal é diminuir ou neutralizar o nível de mediadores pró-inflamatórios e/ou impedir o recrutamento e ativação de leucócitos no sítio inflamatório. Contudo, ultimamente tem sido reconhecido que estratégias baseadas na resolução da inflamação têm um grande potencial para o tratamento de inúmeras condições inflamatórias. A perspectiva é de que tais medicamentos possuam menos efeitos colaterais e, portanto, melhorem a qualidade de vida dos usuários.

REFERÊNCIAS

AKIRA, S. et al. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). **The FASEB journal**, v. 4, n. 11, p. 2860-2867, 1990.

AMULIC, B. et al. Neutrophil function: from mechanisms to disease. **ANNUAL REVIEW OF IMMUNOLOGY**, v. 30, p. 459-489, 2012.

ANTI, S. M. A.; GIORGI, R. D. N.; CHAHADE, W. H. Antiinflamatórios hormonais: glicocorticóides. **Einstein**, v. 6, n. 1, p. 159-165, 2008.

ANTONOW, D. R.; MONTEIRO, G. A.; ARAUJO, M. C. S. Glicocorticoides: uma meta-análise. **Disciplinarum Scientia Saúde**, v. 8, n. 1, p. 51-68, 2016.

AOKI, T.; NARUMIYA, S. Prostaglandins and chronic inflammation. **Trends in pharmacological sciences**, v. 33, n. 6, p. 304-311, 2012.

BAVARESCO, L.; BERNARDI, A.; BATTASTINI, A. M. O. Glicocorticóides: Usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. **Infarma**, v. 17, n. 7, p. 9, 2005.

BRUNTON, L. L. **Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica** 12 edição McGraw Hill Mexico, 2012.

CASTILHO, L. S.; RESENDE, V. L.S.; PAIXÃO, H. H. Os antiinflamatórios não-esteróides inibidores da síntese de prostaglandinas mais utilizados em Odontologia. **Revista do Conselho Regional de Odontologia de Minas Gerais**, v. 4, n. 1, p. 32-7, 1998.

COUTURE, R. et al. Kinin receptors in pain and inflammation. **European journal of pharmacology**, v. 429, n. 1-3, p. 161-176, 2001.

DE SOUZA, F. C. B.; DA SILVA, M. Z. M. Controle do processo inflamatório na odontologia com anti-inflamatorios não-esteroidais. **REVISTA UNINGÁ REVIEW**, v. 20, n. 2, 2018.

ESTRADA, H. A. G.; RUIZ, K. N. G.; MEDINA, J. D. Actividad antiinflamatoria de productos naturales. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 10, n. 3, 2011.

FARSHCHI, A.; GHIASI, G. Comparison the analgesic effects of single dose administration of tramadol or piroxicam on postoperative pain after cesarean delivery. **Acta Medica Iranica**, v. 48, n. 3, p. 148-153, 2010.

FEGHALI, C. A.; WRIGHT, T. M. Cytokines in acute and chronic inflammation. **Front Biosci**, v. 2, n. 1, p. d12-d26, 1997.

FERNANDES, J. V. et al. The role of the mediators of inflammation in cancer development. **Pathology & Oncology Research**, v. 21, n. 3, p. 527-534, 2015.

Ferreira, S. H., Ferrari, L. F., Cunha, T. M., Nascimento, P. G., Verri-Junior, W., & Cunha, F. (2009). **Dor inflamatória. Dor: Princípios e prática**, 265.

FIGUEIREDO, L. M. F.; ALVES, T. C. A. Uso dos anti-inflamatórios não esteróides no controle da dor aguda: revisão sistemática. **Revista de Neurociência**, v. 23, p. 463-67, 2015.

FRANCISCHETTI, I. et al. Os leucócitos e a resposta inflamatória na lesão de isquemia-reperusão. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular/Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 25, n. 4, p. 575-584, 2010.

FREIRE, M. O.; VAN DYKE, T. E. Natural resolution of inflammation. **Periodontology 2000**, v. 63, n. 1, p. 149-164, 2013.

FRENZEL, L.; HERMINE, O. Mast cells and inflammation. **Joint Bone Spine**, v. 80, n. 2, p. 141-145, 2013.

FULLERTON, J. N.; GILROY, D. W. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. **Nature reviews Drug discovery**, v. 15, n. 8, p. 551, 2016.

GABAY, C. Interleukin-6 and chronic inflammation. **Arthritis research & therapy**, v. 8, n. 2, p. 1, 2006.

GÁSQUEZ, M. C. Ácido araquidónico y radicales libres: su relación con el proceso inflamatorio. **Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas**, v. 14, n. 1, p. 0-0, 1995.

MARQUES-ROCHA, J. L. et al. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases. **The FASEB Journal**, v. 29, n. 9, p. 3595-3611, 2015.

MEDZHITOV, R. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v. 454, n. 7203, p. 428-435, 2008.

MEGRAJ, K.V.K. et al. Biological activities of some Indian medicinal plants. **Journal of Advanced Pharmacy Education & Research**, v.1, p.12-44, 2011.

MICHIELIN, E. M. Z. **Obtenção de extrato de erva baleeira (Cordia verbenacea DC) por diferentes técnicas: medida da atividade biológica, modelagem matemática e determinação do equilíbrio de fases**. 2009. 235p. Tese de Doutorado – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

MITCHELL, R. N. et al. **Robbins & Cotran fundamentos de patologia**. Elsevier Brasil, 2017.

MOTTA, E. V. S. et al. Atividades antioxidante, antinociceptiva e anti-inflamatória das folhas de *Mucuna pruriens* (L.) DC. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 2, p. 264-272, 2013.

MUNN, L. L. Cancer and inflammation. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine**, v. 9, n. 2, p. e1370, 2017.

OLIVEIRA M. C. et al. O uso crônico de anti-inflamatórios não-esteroidais e seus efeitos adversos. **Cadernos da Medicina-UNIFESO**, v. 2, n. 2, 2019.

PEIXOTO, R. F. et al. Controle da dor pós-operatória em cirurgia oral: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 15, n. 4, p. 465-470, 2011.

PEREIRA, R. J.; MUNESHIKA, M.; SAKATA, R. K. Pain management after outpatient surgical procedure. **Revista Dor**, v. 14, n. 1, p. 61-67, 2013.

PERRETTI, M. et al. Resolution pharmacology: opportunities for therapeutic innovation in inflammation. **Trends in pharmacological sciences**, v. 36, n. 11, p. 737-755, 2015.

PTASCHINSKI, C.; LUKACS, N. W. Acute and chronic inflammation induces disease pathogenesis. **Molecular Pathology**. Academic Press, 2018. p. 25-43.

RAJAKARIAR, R.; YAQOUB, M. M.; GILROY, D. W. COX-2 in inflammation and resolution. **Molecular interventions**, v. 6, n. 4, p. 199, 2006.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: **Editora Guanabara Koogan**, p.470-478, 2003

ROMERO-REYES, M.; PARDI, V.; AKERMAN, S. A potent and selective calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist, MK-8825, inhibits responses to nociceptive trigeminal activation: role of CGRP in orofacial pain. **Experimental neurology**, v. 271, p. 95-103, 2015.

SALLUSTO, F.; BAGGIOLINI, M. Chemokines and leukocyte traffic. **Nature immunology**, v. 9, n. 9, p. 949, 2008.

SANDOVAL, A. C. et al. O uso indiscriminado dos Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES). **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v.8, n. 2, 2017.

SANTOS, F. V. **Avaliação da mutagenicidade in vivo e in vitro de compostos obtidos de plantas nativas do cerrado**. 2006. 152 p. Tese (Doutorado em Análises Clínicas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de São Paulo, Araraquara, 2006.

SCHALLEMBERGER, J. B.; PLETSCHE, M. U. Riscos do uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). **Salão do Conhecimento**, v. 2, n. 01, 2014.

SCHUTZ, A. B. et al. Estudo comparativo dos efeitos biológicos do Tenoxicam, Indometacina, Dexametasona e Metotrexato em granulomas induzidos pela placa microbiana dental. **Revista da Faculdade de Odontologia de Bauru**, v. 5, n. 3-4, p. 1-8, 1997.

SERHAN, C. N. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 25, p. 101-137, 2007.

SERHAN, C. N. et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. **The FASEB journal**, v. 21, n. 2, p. 325-332, 2007.

SILVA, R. N. F.; PEREIRA, L. C. G. O uso de antiinflamatórios esteroidais e não esteroidais no controle da dor e do edema em cirurgia de terceiros molares. **Revista Bahiana de Odontologia**, v. 1, n. 7, p. 31-9, 2016.

SILVEIRA, M.; YOSHIDA, W. B. Isquemia e reperfusão em músculo esquelético: mecanismos de lesão e perspectiva de tratamento. **Jornal vascular brasileiro**, v. 3, n. 4, p. 367-378, 2004.

SIMONE, J. L. et al. Comparative analysis of preemptive analgesic effect of dexamethasone and diclofenac following third molar surgery. **Brazilian oral research**, v. 27, n. 3, p. 266-271, 2013..

TAVARES, T. I. A. **Riscos e benefícios dos anti-inflamatórios não esteróides inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2**. 2012. Dissertação de Mestrado - Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2012.

TORRES, R. C. et al. Mecanismos celulares e moleculares da ação antiinflamatória dos glicocorticoides. **Corpus et Scientia**, v.8, n.2, p.36-51, out. 2012.

VOLTARELLI, J. C. Febre e inflamação. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 27, n. 1/2, p. 7-48, 1994.

WANG, D.; DUBOIS, R. N. Immunosuppression associated with chronic inflammation in the tumor microenvironment. **Carcinogenesis**, v. 36, n. 10, p. 1085-1093, 2015.

WIDGEROW, A. D. Cellular resolution of inflammation—catabasis. **Wound Repair and Regeneration**, v. 20, n. 1, p. 2-7, 2012.