Revista de Ciências
Farmacêuticas
Básica e Aplicada
Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences

Rev Ciênc Farm Básica Apl., 2015;36(1):123-129
ISSN 1808-4532

O cetoprofeno como oportunidade terapêutica no estresse oxidativo: uma revisão

Caroline Belló[1]; Josiane Aparecida Schemberger[1]; Willian Moreira Machado[2]; Daniel Fernandes[2]; José Carlos Rebuglio Vellosa[1,*]

[1] Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Setor de Ciências Biológicas e da Saúde, Laboratório de Análises Moleculares e Bioquímicas, Ponta Grossa, PR, Brasil.

RESUMO

O cetoprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal, antipirético e analgésico amplamente utilizado na prática clínica para o tratamento de artrite reumatóide e outras doenças inflamatórias. Seu mecanismo de ação está baseado na inibição não seletiva da COX, porém esta inibição também promove alguns efeitos adversos. Diferentes pesquisas demonstram que o estresse oxidativo pode estar relacionado com o aparecimento dos efeitos adversos provocados pelo cetoprofeno. Em contrapartida, diversos estudos apontam a participação do estresse oxidativo no ambiente inflamatório. Portanto, tornou-se promissor o estudo da relação entre o cetoprofeno, a inflamação e o estresse oxidativo. Diante deste fato, o objetivo deste trabalho é revisar a literatura a fim de reunir informações sobre a ação do cetoprofeno diante do estresse oxidativo, presente no processo inflamatório, e o aparecimento dos efeitos adversos provocados pelo uso deste fármaco.

Palavras-chave: Cetoprofeno. Inflamação. Anti-inflamatório. Estresse oxidativo.

Autor correspondente: José Carlos Rebuglio Vellosa, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Setor de Ciências Biológicas e da Saúde, Laboratório de Análises Moleculares e Bioquímicas, Ponta Grossa, PR, Brasil. E-mail: josevellosa@yahoo.com.br.

INTRODUÇÃO

O processo inflamatório ocorre como uma resposta do tecido à injúria celular e caracteriza-se por um fenômeno complexo e dinâmico que pode ser desencadeado por diferentes estímulos. As formas mais comuns incluem infecções, exposição à alérgenos, radiação e produtos químicos tóxicos, doenças autoimunes e crônicas, obesidade e uma dieta de alto teor calórico (Schetter *et al*., 2010). Este processo envolve uma complexa cascata de eventos bioquímicos e celulares, que incluem extravasamento de fluídos, ativação enzimática, migração celular, liberação de mediadores, sensibilização e ativação de receptores (Becker, 1983).

Os macrófagos e os leucócitos polimorfonucleares recrutados para o sítio da inflamação desempenham um papel fundamental no desenvolvimento do processo inflamatório mediante a liberação dos fatores solúveis de regulação da fase aguda, denominados de citocinas: interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) (Akira *et al*., 1990).

Além disso, os macrófagos e neutrófilos, bem como as células teciduais lesadas, liberam uma variedade de substâncias oxidantes e enzimas. Espécies reativas de oxigênio (EROs) e nitrogênio são produzidas em abundância, promovendo a indução de fatores transcricionais relacionados com a expressão de enzimas como a catalase (participa da eliminação de radicais livres) e a colagenase (atua no reparo tecidual) (Cobb *et al*., 1996). Ainda ocorre o rompimento de mitocôndrias com liberação de enzimas líticas, peroxidação e destruição de membranas e dano no DNA (Dray, 1995).

A inflamação pode ser classificada em aguda e crônica. A inflamação aguda é uma fase inicial de inflamação e instala-se rapidamente. Este tipo de inflamação persiste apenas por um curto período de tempo (Lin & Karin, 2007) e uma vez que o estímulo nocivo é removido, a reação inflamatória pode diminuir e ocorre o restabelecimento da estrutura do tecido e sua função fisiológica (Ricciotti & FitzGerald, 2011). Já a inflamação crônica persiste

por um longo período e pode predispor o indivíduo a doenças crônicas (Lin & Karin, 2007). Para o tratamento desta patologia foram desenvolvidos medicamentos anti-inflamatórios.

Os anti-inflamatórios não esteroidais

(AINEs) estão entre os medicamentos mais vendidos no mundo. Sua comercialização atinge um montante de cerca de 73 milhões de prescrições anuais em todo o mundo. Em 2004, no Brasil, as vendas atingiram um montante de 340 milhões de dólares (Hahn, 2006). Diante disto é possível identificar sua ampla aplicabilidade na clínica médica, principalmente no tratamento da dor, febre e inflamação (Levoin *et al*., 2004).

Devido a diferenças nas estruturas químicas, os AINEs são subdivididos em grupos (Costa *et al*., 2006). Os derivados do ácido arilpropiônico constituem um grupo importante de AINEs. Pertencem a este grupo, por exemplo, o ibuprofeno, naproxeno e também o cetoprofeno (Levoin *et al*., 2004) .

O cetoprofeno (ácido 3-benzoil-α-metilbenzenoacético) foi sintetizado em 1963 e lançado como uma droga oral na década de 1970 (Kantor, 1986). Quimicamente, este é um ácido fraco devido à presença de um átomo de carbono quiral na cadeia lateral do ácido propiônico (Levoin *et al*., 2004). Disto também resultam duas formas enantiômeras, ou seja, R e S (Figura 1).

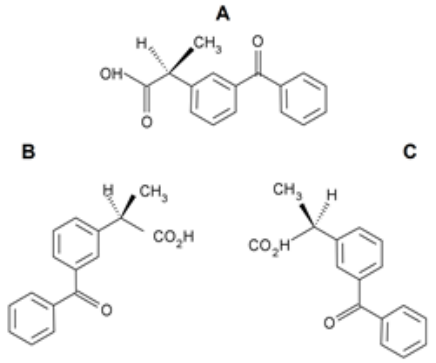

Figura 1 - Estrutura química do cetoprofeno (A) e seus enantiômeros - R-cetoprofeno (B) e S-cetoprofeno (C). Adaptado de Rençber *et al*., 2009.

Estudos demonstram que o S-(+)-cetoprofeno produz efeitos analgésicos eficazes (Cabré *et al*., 1998) e é o maior responsável pelo efeito anti-inflamatório (Carabaza *et al*., 1996). *In vivo* o isômero R é convertido na forma S em diversas espécies de animais e a uma taxa de 10% em seres humanos (Jamali & Brocks, 1990). Atualmente, o cetoprofeno é comercializado como uma mistura racêmica de R e S enantiômeros (Asensio *et al*., 2007).

O cetoprofeno é considerado o fármaco de escolha no tratamento dos traumatismos musculoesqueléticos, artrite reumatóide, osteoartrite e artrite gotosa aguda (Lee *et al*., 2007). Através da administração oral, o cetoprofeno possui rápida absorção e a sua biodisponibilidade é proporcional à dose. A meia-vida plasmática é de cerca de 2-4 horas, atingindo o pico dos níveis plasmáticos em 1-2 horas. O cetoprofeno apresenta alta afinidade de ligação às proteínas plasmáticas (aproximadamente 99%) e a sua metabolização é hepática, onde é convertido em seus metabólitos inativos que serão eliminados através da excreção renal (Rençber *et al*., 2009).

Em estudo realizado por Mercadante & Giarratano (2013) o uso de cetoprofeno associado à morfina possibilitou a redução da dose deste opióide em 10% no tratamento de dor severa. Há pesquisas que sugerem a utilização da associação de cafeína e cetoprofeno. Segundo Díaz-Reval *et al*. (2001) a cafeína foi capaz de potencializar a atividade antinociceptiva do cetoprofeno. Este conhecimento permite a seleção da combinação de medicamentos mais eficazes para uso humano, empregando as menores doses de cada fármaco analgésico (Díaz-Reval *et al*., 2001).

Diante da grande aplicabilidade e utilização do cetoprofeno surge o interesse em elucidar suas características peculiares, como por exemplo, sua ação diante do estresse oxidativo (Costa *et al*., 2006; Kladna *et al*., 2006). Estudos já foram realizados e ainda buscam investigar seu mecanismo de ação, reações adversas e a correlação com novas tendências na área da saúde. Através desta revisão objetiva-se estudar o mecanismo de ação do cetoprofeno e suas possíveis ações diante de novas evidências científicas principalmente em relação à participação do estresse oxidativo no processo inflamatório.

MECANISMO DE AÇÃO E EFEITOS ADVERSOS

O mecanismo de ação do cetoprofeno se dá pela sua capacidade de inibir de forma não seletiva a enzima ciclooxigenase (COX), inibe a COX-1 e COX-2 (Kay-Mugford *et al*., 2000). Desta maneira inibe também a síntese de prostaglandinas (PGs) que são produzidas através da ação da enzima COX (Levoin *et al*., 2004). As prostaglandinas são importantes mediadores inflamatórios, principalmente a prostaglandina E2 (PGE2) e a prostaglandina I2 (PGI2) que atuam como potentes agentes vasodilatadores e potencializam o aumento da permeabilidade induzida por mediadores como a bradicinina e a histamina (Mendes *et al*., 2012).

A COX, também conhecida como prostaglandina H-sintase, é uma enzima ligada à membrana, que catalisa a conversão do ácido araquidônico em prostaglandina G_2 (PGG_2) (Khan *et al*.,1998). Esta enzima é bifuncional, pois apresenta atividade de endoperóxido sintetase (forma PGG_2 a partir do ácido graxo precursor não esterificado) e de peroxidase que converte PGG_2 em prostaglandina H2 (PGH2). A COX é encontrada no cérebro e tecidos periféricos, por exemplo: mucosa gástrica, células endoteliais, rins, útero (Hardman *et al*., 2005).

São conhecidas duas isoformas da COX: COX-1 e COX-2. A isoenzima COX-1 é constitutivamente expressa em muitos tecidos. É responsável pelas funções fisiológicas

das PGs, tais como a manutenção da integridade da mucosa gastrointestinal. Já a isoenzima COX-2 está mais diretamente relacionada com condições patológicas, como por exemplo, na inflamação, pois é rapidamente induzida em fibroblastos e monócitos/macrófagos (Smith *et al*., 2000).

Várias citocinas, especialmente o TNF-α e a IL-1, desempenham um papel essencial na mediação do processo inflamatório (Dempsey *et al*., 2003). Estas citocinas são estimulantes da COX-1 e COX-2 o que ocasiona maior síntese de PGs. Estes e outros mediadores são importantes na indução da dor inflamatória (hiperalgesia). As citocinas também aumentam a síntese de PGE2 no hipotálamo, o que resulta na elevação da temperatura corpórea (Hardman *et al*., 2005).

Estudos indicam que o bloqueio tanto da COX-1 como da COX-2 provoca a diminuição da síntese das PGs que protegem a mucosa gástrica (Radi & Khan, 2006). Neste âmbito, alguns problemas clínicos podem ser observados: ulceração, hemorragias, aumento na permeabilidade da mucosa intestinal, hipermotilidade gástrica (Radi & Khan, 2006). Pesquisas também apontam disfunção renal (Lee *et al*., 2005) e recentemente, possíveis efeitos adversos sob o fígado de animais de laboratório (Tomic *et al*., 2008).

Acreditava-se que estes efeitos secundários eram provocados devido à inibição da COX-1(constitutiva), então foram desenvolvidos os inibidores seletivos da COX-2, idealizando uma boa atividade anti-inflamatória e ao mesmo tempo mantendo a proteção da mucosa gástrica via COX-1 (Halter *et al*., 2001). No entanto, estudos têm mostrado que os inibidores seletivos da COX-2 podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares, tais como infarto do miocárdio (Caldwell *et al*., 2006). Conforme Mendes *et al*. (2012) ainda são necessárias maiores investigações acerca dos possíveis riscos cardiovasculares baseados na seletividade desses inibidores. Uma vez que também é importante se considerar que uso de um inibidor tradicional não é seguramente livre de causar este efeito adverso (Mendes *et al*., 2012).

Embora muitas descobertas já tenham sido feitas, ainda não está totalmente delineado o papel de cada COX tanto na inflamação quanto na homeostase fisiológica. Há evidências de que a COX-2 é expressa constitutivamente no rim (Khan *et al*., 1998) e também está envolvida na homeostase intestinal e agregação plaquetária (Newberry *et al*., 1999) e a COX-1 também está associada à inflamação (Smith *et al*., 1998).

Em sua pesquisa, Díaz-Reval *et al*. (2004) mostraram que além da inibição da síntese de prostaglandinas que também ocorre em nível central, o cetoprofeno ativa receptores 5-HT1/5-HT2/5-HT7 supra-espinhais. Desta forma, seu efeito antinociceptivo possivelmente envolve a liberação de serotonina.

Diante disso, pesquisas buscam novas evidências na relação fármaco-patologia, visando o avanço na terapia da inflamação (Carvalho & Lemônica, 1998; Levoin *et al*., 2004; Kawai *et al*., 2010).

A RELAÇÃO: ESTRESSE OXIDATIVO E TERAPIA ANTI-INFLAMATÓRIA

O estresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre a produção de radicais livres e metabólitos reativos e sua eliminação, que ocorre por meio de mecanismos de proteção conhecidos como antioxidantes (Reuter *et al*., 2010). Este desequilíbrio ocasiona danos em biomoléculas e células importantes com potencial impacto sobre todo o organismo (Durackova, 2010).

O estresse oxidativo e a inflamação estão intimamente relacionados (Gawet *et al*., 2013). A Proteína C-reativa (PCR), uma proteína de fase aguda e marcador prototípico de inflamação pode promover aterogênese e parece induzir o stress oxidativo, *in vivo*, por meio da estimulação da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato-oxidase (NADPH-oxidase) com consequente produção do radical ânion superóxido (O_2·-). Além disso, pode provocar o aumento da liberação de citocinas e outras moléculas pró-inflamatórias (Devaraj *et al*., 2009; Jialal *et al*., 2013).

Esta relação também é apontada quando, durante um processo inflamatório, leucócitos polimorfonucleares e outras células fagocíticas são ativadas e mobilizadas para o local da inflamação (Swain *et al*., 2002). Estes leucócitos participam na eliminação de agentes patogênicos por meio de mecanismos independentes de oxigênio (quimiotaxia, fagocitose, degranulação e liberação de enzimas líticas) (Quinn & Gauss, 2004), assim como também agem por mecanismos dependentes de oxigênio. E disto resulta a produção de EROs (Cascão *et al*, 2009).

Este processo acontece devido ao aumento do consumo de oxigênio molecular (O_2) resultando na formação de radicais superóxido (O_2•-). Fisiologicamente este radical age no combate aos patógenos da inflamação (Babior, 2004). Porém o O_2•- é rapidamente convertido ao peróxido de hidrogênio (H_2O_2) espontaneamente ou pela enzima superóxido dismutase (SOD) (Babior, 2004). O H_2O_2 pode reagir com metais de transição formando o radical hidroxilo (HO•). E ainda, podem ser formados radicais peroxilo (ROO•), óxido nítrico (NO•), ânion peroxinitrito (ONOO-) e ácido hipocloroso (HOCl) (Costa *et al*., 2006). O HOCl contribui consideravelmente para a capacidade bactericida dos leucócitos polimorfonucleares e é formado através da ação mieloperoxidase (MPO), uma oxidorredutase de peróxido de hidrogênio (Xia & Zweier, 1997).

O NO• é produzido pelas sintases de óxido nítrico (NOS), sendo que a iNOS ou NOS-2 é tipicamente induzida durante a inflamação. Efeitos pró-inflamatórios deste radical incluem o aumento da permeabilidade vascular dos tecidos inflamados (Costa *et al*., 2006). A integridade endotelial é ainda mais prejudicada pela liberação de outros mediadores da inflamação, como elastases e leucotrienos (Naito *et al*., 1998). E, além disso, tem sido demonstrado que as citocinas, TNF-α e IL-1 beta (IL-1β), produzidas durante a resposta inflamatória aumentam a síntese de EROs (Gawet *et al*., 2013).

As respostas dos neutrófilos sob diferentes condições estimulantes são geralmente benéficas para a defesa do organismo. Porém podem ser prejudiciais quando são indevidamente ativados. Assim, o excesso de radicais livres e enzimas proteolíticas usadas como defesas contra microrganismos podem ser altamente tóxicos para as células e os tecidos circundantes (Pelletier *et al*., 2001).

Quando se trata da inflamação também é importante lembrar que a transmigração de leucócitos através do endotélio vascular e seu acúmulo nos tecidos inflamados são os principais eventos de uma resposta inflamatória eficaz (Domíguez-Luis *et al*., 2013). Essa resposta depende de um conjunto complexo de interações adesivas entre leucócitos em circulação e o endotélio. Os membros das três principais famílias de receptores de adesão são: selectinas, integrinas e imunoglobulinas (Gonzalez-Amaro & Sanchez-Madrid, 1999). Existem esforços contínuos na medicina para desenvolver antagonistas de receptores de adesão com base no pressuposto de que se qualquer um dos eventos da cascata de adesão é inibido, a resposta inflamatória será suprimida, ou pelo menos reduzida (Rychly & Nebe, 2006). Neste contexto estudos relatam a ação anti-inflamatória dos AINEs devido à capacidade destes fármacos interferir com a função destas moléculas de adesão e portanto, não mediada pela via das prostaglandinas (Diaz-Gonzalez & Sanchez, 1998).

Pesquisas apontam novas perspectivas quanto à atividade dos AINEs (Domíguez-Luis *et al*., 2013; Fernandes *et al*., 2003). Há controvérsias quanto à ação pró ou antioxidante destes fármacos. Alguns AINEs afetam uma variedade de sistemas enzimáticos incluindo a glutationa peroxidase (GSH-Px), glutationa redutase (GR), xantina oxidase (XO), superóxido dismutase (SOD) e a mieloperoxidase (MPO). Isto pode resultar no aumento das concentrações de EROs dentro da célula assumindo um papel importante na patogênese dos danos (Villegas *et al*., 2000).

Em seu estudo Domíguez-Luis *et al*. (2013) demonstraram que os AINEs podem gerar o ânion superóxido (O_2•-) na membrana plasmática através da ativação da NADPH-oxidase. E consequentemente resultar na sua capacidade de induzir a excreção de L-selectina em neutrófilos. O grupo destaca que EROs poderiam servir como um alvo potencial para a gestão das condições inflamatórias.

Por outro lado tem sido sugerido que alguns AINEs possuem atividade anti-inflamatória devido à sua capacidade de sequestrar EROs, bem como inibir o "oxidative burst" de neutrófilos que é desencadeado por vários fatores de ativação, desempenhando assim um papel protetor contra os danos oxidativos (Fernandes *et al*., 2003).

Costa *et al*. (2006) demonstraram que o cetoprofeno possui ação efetiva na eliminação de radicais HO•. Esta atividade pode ser explicada devido à reatividade direta do anel arilo com HO• (Ng *et al*.,2000). Além disso, o cetoprofeno também se mostrou eficaz na eliminação de O_2•- e H_2O_2, resultados também encontrados por Kladna *et al*. (2006). Esta propriedade pode ser muito importante para o cetoprofeno porque a peroxidação lipídica parece estar aumentada em doenças inflamatórias (Spiteller, 2003). O cetoprofeno também mostrou-se eficaz na inibição do "oxidative burst" de neutrófilos, via EROs (Costa *et al*.,2006). E ainda, Costa *et al*. (2006) e Kladna *et al*. (2006) sugerem que o cetoprofeno não possui efeito pró-oxidante.

Por outro lado Lastra *et al*. (2002) demonstraram que o uso de cetoprofeno provoca danos na mucosa gástrica acompanhados da supressão da atividade da COX sistêmica e além disso, sugerem que EROs podem desempenhar um papel importante na patogênese dos danos, uma vez que observaram o aumento de EROs pelo uso de cetoprofeno possivelmente gerado pela diminuição da atividade da SOD e também pela via da enzima xantina oxidase (XO).

Sob outra perspectiva, observa-se que a modificação da estrutura química do cetoprofeno também pode contribuir na sua ação quando se trata da relação entre a inflamação e o estresse oxidativo. Em estudo conduzido por Manente *et al*. (2011), o cetoprofeno foi complexado a diferentes metais, mostrando-se eficaz na captura de oxidantes não radicalares e também sobre os radicais livres.

Além do envolvimento de espécies reativas na inflamação e na ação do cetoprofeno, muitas pesquisas têm estabelecido relação entre possíveis efeitos adversos e meios de prevenção (Cheng *et al*., 2013).

Mesmo sabendo-se que a ação anti-inflamatória do cetoprofeno está baseada na inibição da COX, é desta supressão que também se estabelece alguns efeitos indesejados, tais como o dano renal (Khan *et al*., 1998). Reyes-Martin *et al*. (2007), demonstraram que o cetoprofeno é capaz de proteger as células do néfron contra a morte induzida por H_2O_2. Neste estudo esta ação foi atribuída a um mecanismo COX-independente e a conformação S do cetoprofeno, uma vez que o enantiômero R não apresentou o mesmo efeito. Desta forma, o desenvolvimento de derivados de S-cetoprofeno desprovidos de atividade inibidora da COX renal pode ser de interesse terapêutico, pois resultaria na proteção do rim contra o ataque oxidativo (Reyes-Martin *et al*., 2007).

Além disso, quando se trata da hemólise causada pelos radicais livres pode-se observar que o cetoprofeno, quando complexado ao cobre, não causa hemólise nem intensifica aquela promovida por radicais livres. Estes dados sugerem uma possível alternativa no melhoramento da ação terapêutica do cetoprofeno com diminuição dos efeitos colaterais (Manente *et al*., 2011).

Os trabalhos aqui apresentados são baseados em dados experimentais *in vitro*, e ainda precisam ser melhor aprofundados para a aplicação terapêutica. Porém o grande interesse nesta área está baseado na relação entre o estresse oxidativo e doenças, uma vez que o ambiente inflamatório/oxidativo continuado conduz a um círculo vicioso podendo danificar as células estromais e epiteliais saudáveis vizinhas. Estudos apontam que se esta condição persistir durante um longo período de tempo, pode levar a carcinogênese (Federico *et al*., 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A inflamação é estudada há muitos anos e está relacionada com diversas patologias o que torna importante a realização de pesquisas mais avançadas acerca da relação desta condição com um tratamento eficaz.

O cetoprofeno é anti-inflamatório amplamente utilizado na prática clínica. Apesar de seu mecanismo de ação estar baseado na inibição da COX, diferentes pesquisas vem demonstrando outros possíveis alvos de ação. Neste contexto é estabelecida uma promissora relação entre a inflamação, o estresse oxidativo e o cetoprofeno, conforme ilustra a figura 2.

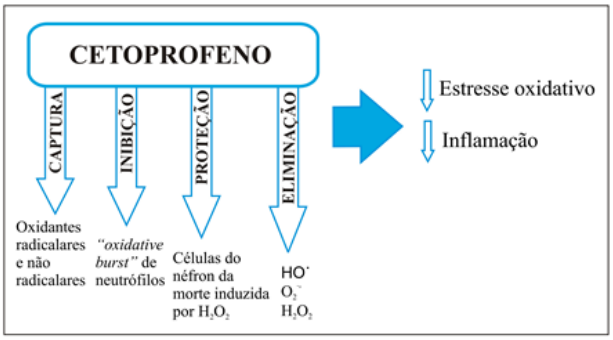

Figura 2 - Esquema resumido de ações do cetoprofeno sobre alvos do estresse oxidativo no processo inflamatório.

A ação do cetoprofeno na redução da condição oxidativa durante o processo inflamatório pode contribuir para a eficácia do tratamento anti-inflamatório e na diminuição dos efeitos colaterais. Desta forma é possível notar que o combate ao estresse oxidativo é uma forte tendência na resolução dos processos inflamatórios.

ABSTRACT

Ketoprofen as a therapeutic opportunity in oxidative stress: a review

The ketoprofen is a non steroidal anti-inflammatory, antipyretic and analgesic widely used in clinical practice for the treatment of rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. Its mechanism of action is based on non-selective COX inhibition, but this inhibition also leads to some adverse effects. Different researches have shown that oxidative stress may be associated with the onset of adverse effects caused by ketoprofen. On the other hand, several studies point to the involvement of oxidative stress in the inflammatory environment. Therefore, it has become promising study the relationship between the ketoprofen, inflammation and oxidative stress. Considering this fact, the aim of this paper is to review the literature in order to gather information on the effect of ketoprofen on the oxidative stress present in the inflammatory process, and the appearance of adverse effects of using this drug.

Keywords: Ketoprofen. Inflammation. Anti-inflammatory. Oxidative stress.

REFERÊNCIAS

Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multi-functional cytokines: IL 6 and related molecules (IL-1 and TNF). FASEB J 1990;4(11):2860-67.

Asensio C, Levoin N, Guillaume C, Guerquin MJ, Rouguieg K, Chrétien F, Chapleur Y, Netter P, Minn A, Lapicque F. Irreversible inhibition of glucose-6-phosphate dehydrogenase by the coenzyme A conjugate of ketoprofen: A key to oxidative stress induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs? Biochem Pharmacol. 2007;73(3) 405-16.

Babior, BM. NADPH oxidase. Curr Opin Immunol. 2004;16(1):42-7.

Becker EL. Chemotactic fators of inflamation. Trends Pharmacol Sci. 1983;4(5):223-25.

Cabré F, Fernandez MF, Calvo L, Ferrer X, García, ML, Mauleón D. Analgesic, antiinflammatory and antipyretic effects of S(+)-ketoprofen *in vivo*. J Clin Pharmacol. 1998;38:3S-10S.

Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Beasley R. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta-analysis. J R Soc Med. 2006; 99(3):132-40.

Carabaza A, Cabre F, Rotllan E, Gomez M, Gutierrez M, Garcia ML, Mauleón D. Stereoselective inhibition of inducible cyclooxygenase by chiral nonsteroidal antiinflammatory drugs. J Clin Pharmacol. 1996;36(6):505-12.

Carvalho WA, Lemônica L. Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e avanços terapêuticos. Rev Bras Anestesiol. 1998;48(2):137-58.

Cascão R, Rosario HS, Fonseca JE. Neutrophils: warriors and commanders in immune mediated inflammatory diseases. Acta Reumatol Port. 2009;34(2B):313-26.

Cheng YT, Wu CH, Ho CY, Yen GC. Catechin protects against ketoprofen-induced oxidative damage of the gastric mucosa by up-regulating Nrf2 *in vitro* and *in vivo*. J Nutr Biochem. 2013;24(2):475-83.

Cobb JP, Hotchkiss RS, Karl IE, Buchman TG. Mechanisms of cell injury and death. Br J Anaesth. 1996;77(1):3-10.

Costa D, Moutinho L, Lima JLFC, Fernandes E. Antioxidant Activity and Inhibition of Human Neutrophil Oxidative Burst Mediated by Arylpropionic Acid Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs. Biol Pharm Bull. 2006;29(8):1659-70.

Dempsey PW, Doyle SE, He JQ, Cheng G. The signaling adaptors and pathways activated by TNF superfamily. Cytokine Growth Factor Rev. 2003;14(3-4):193-209.

Devaraj S, Dasu MR, Singh U, Rao LV, Jialal I. C-reactive protein stimulates superoxide anion release and tissue factor activity *in vivo*. Atherosclerosis. 2009;203:67-74.

Diaz-Gonzalez F, Sanchez-Madrid F. Inhibition of leukocyte adhesion: na alternative mechanism of

action for anti-inflammatory drugs. Immunol Today. 1998;19(4):169-72.

Díaz-Reval MI, Ventura-Martínez R, Déciga-Campos M, Terrón JA, Cabré F, López-Munõz FJ. Evidence for a central mechanism of action of S-(+)-ketoprofen. Eur J Pharmacol. 2004;483(2-3):241-48.

Díaz-Reval MI, Ventura-Martínez R, Hernández-Delgadillo GP, Domínguez-Ramírez AM, López-Muñoz FJ. Effect of Caffeine on Antinociceptive Action of Ketoprofen in Rats. Arch Med Res. 2001;32(1):13-20.

Domíguez-Luis M, Herrera-García A, Arce-Franco M, Armas-González E, Rodríguez-Pardo M, Lorenzo-Díaz F, Feria M, Cadenas S, Sánchez-Madrid F, Díaz-González F. Superoxide anion mediates the L-selectin down-regulation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in human neutrophils. Biochem Pharmacol. 2013; 85(2): 245-56.

Dray A. Inflammatory mediators of pain. Br J Anaesth. 1995;75(2):125-31.

Durackova, Z. Some current insights into oxidative stress. Physiol Res. 2010;59(4):459-69.

Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. Int J Cancer. 2007;121(11):2381-6.

Fernandes E, Toste SA, Lima JLFC, Reis S. The metabolism of sulindac enhances its scavenging activity against reactive oxygen and nitrogen species. Free Radic Biol Med. 2003;35(9):1008-17.

Gawet M, Librowski T, Lipkowska A. Influence of zinc hydroaspartate on the antiinflammatory and gastric activity of ketoprofen in rats. Pharmacol Rep. 2013;65(1):214-19.

Gonzalez-Amaro R, Sanchez-Madrid F. Cell adhesion molecules: selectins and integrins. Crit Rev Immunol. 1999;19(5-6):389-429.

Halter F, Tarnawski AS, Schmassmann A, Peskar BM. Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: Controversial issues and perspectives. Gut. 2001;49(3):443-53.

Hahn SR. Avaliação farmacoepidemiológica de anti-inflamatório não-esteróides (AINE) em hospital geral do interior do RS. [Dissertação]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.

Hardman JG, Limbird LE, Goodman AG. Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica. 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2005.

Jamali F, Brocks DR. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. Clin Pharmacokinet. 1990;19(3):197-217.

Jialal I, Kaur H, Devaraj S. Human C-reactive protein accentuates macrophage activity in biobreeding diabetic rats. J Diabetes Complications. 2013;27(1):23-8.

Kantor TG. Ketoprofen: a review of its pharmacologic and clinical properties. Pharmacotherapy. 1986;6:93-103.

Kawai S, Uchida E, Kondo M, Ohno S, Obata J, Nawata Y, Sugimoto K, Oribe M, Nagaya I. J Clin Pharmacol. 2010;50:1171-79.

Kay-Mugford P, Benn SH, LaMarre J. *In vitro* effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. Am J Vet Res. 2000;61(7): 802-10.

Khan KN, Venturini CM, Bunch RT, Brassard JA, Koki AT, Morris DL, Trump BF, Maziasz TJ, Alden CL. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity. Toxicol Pathol. 1998;26(5):612-20.

Kladna A, Aboul-Enein HY, Kruk I, Lichszteld K, Michalska T. Scavenging of Reactive Oxygen Species by Some Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Fenofibrate. Biopolymers. 2006;82(2):99-105.

Lastra CA, Nietol A, Martin AMJ, Cabré E, Herrerlas JM, Motilva V. Gastric toxicity of racemic ketoprofen and its enantiomers in rat: oxygen radical generation and COX-expression. Inflam Res. 2002;51(2):51-57.

Lee Y, Rodriguez C, Dionne RA. The role of COX-2 in acute pain and the use of selective COX-2 inhibitors for acute pain relief. Curr Pharm Des. 2005;11(14):1737-55.

Lee BS, Choi YG, Son WC, Jung KM, Kim J, Kim BH. Ketoprofen: experimental overview of dermal toxicity. Arch Toxicol. 2007;(81):743–48.

Levoin N, Blondeaua C, Guillaumea C, Grandcolas L, Chretienb F, Jouzeaua JY, Benoit E, Chapleur Y, Netter P, Lapicquea F. Elucidation of the mechanism of inhibition of cyclooxygenases by acyl-coenzyme A and acylglucuronic conjugates of ketoprofen. Biochem Pharmacol. 2004;68(10):1957-69.

Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. J Clin Invest. 2007;117(5):1175-83.

Manente FA, Mello LRA, Khalil OAK, Carvalho CT, Bannach G, Vellosa JCR. Efeito da complexação de metais aos anti-inflamatórios na ação contra agentes oxidativos e radicais livres: ação do cetoprofeno. Eclet Quim. 2011;36(2):107-27.

Mendes RT, Stanczyk CP, Sordi R, Otuki MF, Santos FA, Fernandes D. Selective inhibition of cyclooxygenase-2: risks and benefits. Rev Bras Reumatol. 2012;52(5):767-82.

Mercadante S, Giarratano A. The long and winding road of non steroidal antinflammatory drugs and paracetamol in cancer pain management: A critical review.

Crit Rev Oncol Hematol. 2013;87(2):140-45.

Naito Y, Yoshikawa T, Yoshida N, Kondo M. Role of oxygen radical and lipid peroxidation in indomethacin-induced gastric mucosal injury. Dig Dis Sci 1998;43: 30S-34S.

Newberry RD, Stenson WF, Lorenz RG. Cyclooxygenase-2-dependent arachidonic acid metabolites are essential modulators of the intestinal immune response to dietary antigen. Nat Med. 1999;5(8):900-06.

Ng TB, Liu F, Zhao L. Antioxidative and free radical scavenging activities of pineal índoles. J Neural transm. 2000;107(11):1243-51.

Pelletier M, Roberge CJ, Gauthier M, Vandal K, Tessier PA, Girard D. Activation of human neutrophils *in vitro* and dieldrin-induced neutrophilic inflammation *in vivo*. J Leukoc Biol. 2001;70(3):367-73.

Quinn MT, Gauss KA. Structure and regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase: comparison with nonphagocyte oxidases. J Leukoc Biol. 2004;76(4):760-81.

Radi ZA, Khan NK. Effects of cyclooxygenase inhibition on the gastrointestinal tract. Exp Toxicol Pathol. 2006;58(2-3):163-73.

Rençber S, Karavana, SY, Özyazici M. Bioavailability File: Ketoprofen. J Pharm Sci. 2009;34: 203-216.

Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? Free Radic Biol Med. 2010;49(11):1603-16.

Reyes-Martin P, Alique M, Parra T, Hornedo JP, Lucio-Cazana J. Cyclooxygenase-independent inhibition of H_2O_2-induced cell death by S-ketoprofen in renal cells. Pharmacol Res. 2007;55(4):295-302.

Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(5):986-1000.

Rychly J, Nebe B. Therapeutic strategies in autoimmune diseases by interfering with leukocyte endothelium interaction. Curr Pharm Des. 2006;12(29):3799-806.

Schetter AJ, Heegaard NH, Harris CC. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. Carcinogenesis. 2010;31(1):37-49.

Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM, Muhammad J, Zweifel BS,Shaffer A, *et al*. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(22):13313-18.

Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxigenases: structural, cellular,and molecular biology. Annu Rev Biochem. 2000;69:145-82.

Spiteller G. Are lipid peroxidation processes induced by changes in the cell wall structure and how are these processes connected with diseases? Med Hypotheses. 2003; 60(1):69-83.

Swain SD, Rohn TT, Quinn MT. Neutrophil priming in host defense: role of oxidants as priming agents. Antioxid Redox Signal. 2002;4(1):69-83.

Tomic Z, Milijasevic B, Sabo A, Dusan L, Jakovljevic V, Mikovi M, MAjda S, Vasovic V. Diclofenac and ketoprofen liver toxicity in rat. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2008;33(4):253-60.

Villegas I, Martin MJ, La Casa C, Motilva V, Alarcrn de la Lastra C. Effects of meloxicam on oxygen radical generation in rat gastric mucosa. Inflamm Res. 2000; 49(7):361-6.

Xia Y, Zweier J L. Measurement of myeloperoxidase in leukocyte containing tissues. Anal Biochem. 1997;245(1):93-6.

Recebido em 14 de abril de 2014

Aceito em 25 de julho de 2014