

PROSTAGLANDINAS: METABOLISMO, FUNÇÕES E TERAPÊUTICA*

O que são as prostaglandinas? (PGs)

Por terem sido primeiramente descobertas e isoladas de líquido seminal, como secreção da próstata, foram assim denominadas, sendo o sufixo “glandinas” associado à glândula. Atualmente sabe-se que as PGs estão presentes em todos os tecidos animais, exercendo várias funções. Quimicamente, são parte de um grupo chamado *eicosanóides*, derivados do ácido araquidônico (C 20:4), que sofre ciclização por ação da enzima cicloxigenase (COX), forma um anel pentano, e recebe várias insaturações.

As prostaglandinas (assim como os leucotrienos) têm sua síntese desencadeada por estímulos nas membranas celulares, que podem ser de natureza fisiológica, farmacológica ou patológica. Por ação da *fosfolipase A*, o ácido araquidônico, constituinte normal dos fosfolípidios das membranas, é então convertido. Tais estímulos ativam receptores de membrana, acoplados a uma proteína regulatória ligada a um nucleotídeo guanínico (proteína “G”). A partir desta ligação, ativa-se a *fosfolipase A* específica. Faz parte deste complexo ainda, uma elevação da concentração de cálcio (Ca^{++}) no meio intracelular.

A *fosfolipase A* hidrolisa fosfolípidios da membrana, particularmente fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina, “liberando” assim o ácido araquidônico. Este ácido liberado é então substrato para duas vias enzimáticas, a das cicloxigenases (COX), que desencadeiam a síntese das prostaglandinas e dos tromboxanos, e a via das lipoxigenases, responsável pela síntese dos leucotrienos.

O local de atividade das COX é um canal hidrofóbico que se encontra numa estrutura entre α hélices associadas à membrana. Desta maneira, o ácido araquidônico não precisa abandonar a membrana para servir como substrato. A síntese das PGS inicia-se com as COX catalisando a adição de oxigênio molecular ao ácido araquidônico, formando-se um produto intermediário, o PGG ou prostaglandina G_2 . No outro lado da membrana, as COX cumprem sua função como *peroxidases*, reduzindo a PG_2 a PGH_2 .

Estas PGs primárias, por assim dizer, têm pouca atividade, mas são substrato para formação das diversas PGs com atividade, como PGD_2 , PGE_2 , $PGF_2\alpha$, prostaciclina (PGI_2) e também dos tromboxanos (TX).

* Seminário apresentado pela aluna ISABEL CRISTINA MELLO DA SILVA, na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL, no Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2005. Professor responsável pela disciplina: Félix H.D. González.

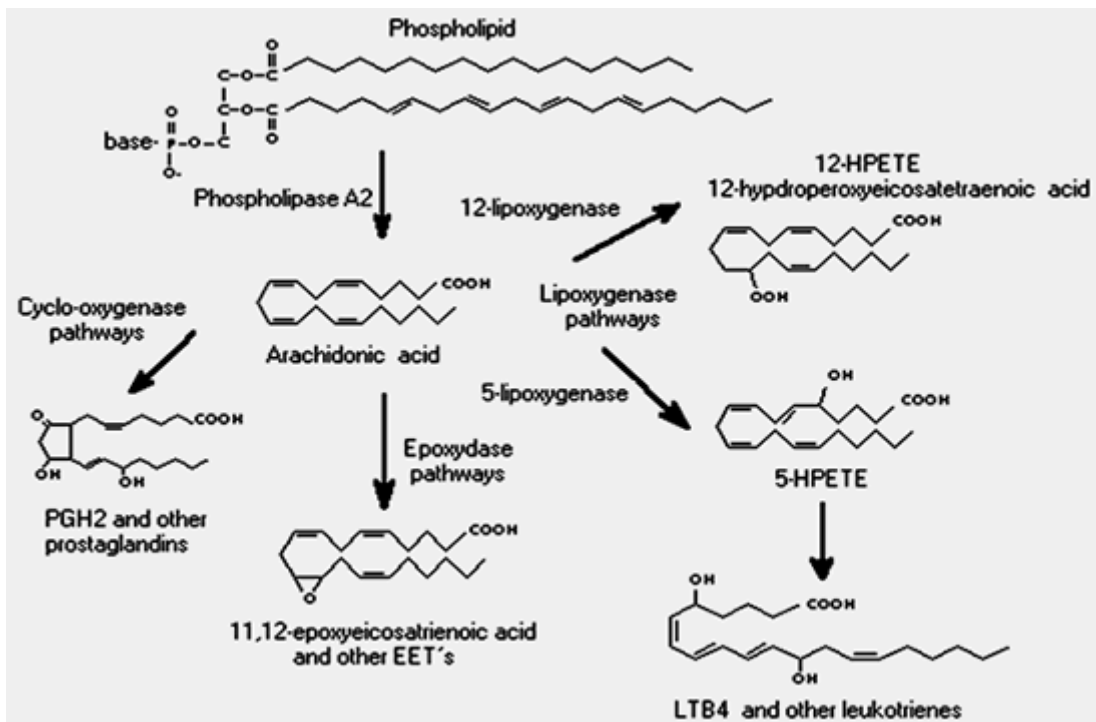


Figura 1. Desenho esquemático da síntese de prostaglandinas e leucotrienos (<http://www.ufrgs.br/laprotox/eicosanoids.htm>).

Mecanismo de ação das prostaglandinas

A maior parte dos receptores para prostaglandinas é de superfície de membrana celular, ligadas à proteína “G”, mas há também receptores a nível de membrana de núcleo, cujos ligantes atuam na transcrição, alterando a expressão gênica celular. Recentemente, foi demonstrado que *eicosanóides* como a PGI_2 (e outras da série J) e leucotrieno B_4 são ligantes endógenos de uma família de receptores ativadores de proliferação do peroxissomo PPARs -*Peroxisome – Activated Receptors* -, que regulam o metabolismo lipídico, a diferenciação e proliferação celular. Atualmente, se conhecem 3 isoformas destes receptores, denominados α , δ e γ .

Dois sistemas efetores que atuam a partir da liberação de segundos mensageiros são associados à ação de prostaglandinas. Um é o da *adenilato ciclase*, cuja ativação estimula a síntese do AMPc (adenosina 3',5'- monofosfato cíclico). As PGI_2 PGD_2 , PGE_2 , ativam a *adenilato ciclase*, aumentando a concentração do AMPc. Outro sistema efetor é o da *fosfolipase C*, que por ação das PGs, aumenta a formação de *diacilglicerol* e *1,4 5 trifosfato de inositol*, resultando na ativação em cascata de *proteína – quinases*, e elevação de cálcio intracelular.

Como é conhecido, as prostaglandinas participam de diversas ações metabólicas, processos fisiológicos e patológicos, vasodilatação ou vasoconstrição; hiperalgesia; contração ou relaxamento da musculatura brônquica e uterina; hipotensão; ovulação;

aumento do fluxo sanguíneo renal; proteção da mucosa gástrica e inibição da secreção ácida também no estômago; resposta imunológica (p. ex: inibição da agregação plaquetária); regulação de atividade quimiotáxica; progressão metastática; função endócrina, entre outras. Desta forma, as PGs poderão estar sendo produzidas a partir do ácido araquidônico em praticamente todos os tecidos do organismo, sempre que necessário.

Na maioria dos vasos, as prostaglandinas do grupo E são mais potentes vasodilatadores, e esta ação envolve principalmente arteríolas, esfíncteres pré-capilares e vênulas pós-capilares. A PGD_2 está por trás de vasodilatação nos vasos mesentéricos, nas coronárias e nos rins, e pela vasoconstrição na circulação pulmonar. Já a PGI_2 é potente vasodilatador, podendo causar hipotensão arterial importante. O tromboxano A (TXA) tem potente atividade como vasoconstritor arterial.

As prostaglandinas são ainda produzidas no SNC, em vasos e neurônios, participando dos mecanismos de sono e despertar; mais recentemente, têm -se estudado sua participação no processo de doenças como a esclerose múltipla e o mal de Alzheimer. Agora sabemos então que estes lipídios não desempenham funções estruturais, mas sim fazem parte de diversos processos fisiológicos de comunicação intracelular, e atuam de maneira diferente nos diferentes tecidos. As prostaglandinas são estudadas e classificadas como hormônios, embora atuem próximo aos locais de síntese, sendo ali mesmo, rapidamente degradadas.

Relação das prostaglandinas com a nutrição animal

Dada a origem das prostaglandinas no organismo (ácidos graxos poliinsaturados: PUFAs), fica fácil perceber que a dieta tem grande influência na saúde geral dos animais, levando-se em conta que estão presentes em vários tecidos e participam de vários processos metabólicos. Com foco em reprodução, Abayasekara & Wathes (1999), em sua revisão sobre composição de dietas em ácidos graxos, comentam que a alteração da concentração de PUFAs n-3 e n-6 nas dietas influenciam a síntese e o metabolismo de PGs. Através da manipulação da quantidade de PUFAs, se obtém melhoria nas taxas de ovulação, tamanho e número de folículos, produção de progesterona pelo corpo lúteo em vacas e outras fêmeas mamíferas. Em machos, é possível obter melhor fertilidade, e detectar composição maior de fosfolipídios na membrana dos espermatozoides do que em animais que receberam dietas “não manipuladas”.

Dois mecanismos podem estar envolvidos nesta melhora de parâmetros reprodutivos: aumento de concentração de colesterol no sangue, um vez que é substrato da formação

de esteróides, e portanto da síntese de hormônios no folículo; o segundo mecanismo, que seria complementar ao primeiro, seria que o fato de quando se aumentam os níveis de gordura na dieta, aumenta a proporção de ácido araquidônico nos fosfolipídios da membrana das células da granulosa (ovários), e desta forma, há um efeito direto na produção de esteróides nestas células. Pode ainda o ácido araquidônico “em excesso” ser diretamente metabolizado na via das cicloxigenases, para produzir prostaglandinas.

Os estudos comentados por Abayasekara & Wathes (1999) indicam que, sendo o corpo lúteo produtor também de PGS (PGF 2 α , PGE2 e PGI2), além dos produtos do ciclo da lipoxigenase (5-HETE), ocorre um efeito inibitório na produção de progesterona. Este fenômeno foi primariamente demonstrado em ovelhas, e depois estendido a outras espécies. Por outro lado, PGE2 e PGI2 são luteotróficas, e PGE2 influencia em sua própria secreção no corpo lúteo de vacas. Observou-se então, que a alteração no balanço endógeno de PGS no corpo lúteo, pode alterar tanto a concentração de progesterona produzida, quanto a duração total da fase luteal. Cabe lembrar que, se se desejar implementar o conteúdo de ácidos graxos na dieta de ruminantes, há que se escolher fontes ricas nestes elementos ou fornecer gorduras protegidas da biohidrogenação que ocorre no rúmen.

Ackerman (1998) citado por Borges et al. (2003) cita que na terapêutica, os eicosanóides da série 3 (PUFAs ômega 3) têm sido usados com eficiência no tratamento via dieta de hiperlipidemia, doenças tromboembólicas, e neoplasias, sendo ainda úteis no tratamento de cães com com alergia por inalantes, artrites, doenças cardíacas, pancreatites e desqueratinizações. Ao que parece, os ômega 3 originam prostaglandinas e consequentemente, reações inflamatórias menos agressivas ao organismo; desta maneira, se recomenda adicionar às dietas de cães e gatos, fontes de ácidos graxos com um balanceamento entre 5:1 e 10:1 de ômega 6: ômega 3. Cabe ressaltar que nem todos os mecanismos envolvidos estão claros, mas se observou bom resultado na diminuição de prurido, e melhoria em casos de atopias em cães, por exemplo. Na tentativa de se suplementar ácidos graxos isoladamente e não via dieta, observou-se efeitos adversos em cães, como transtornos gastrintestinais, e efeito negativo em agregação plaquetária, por exemplo. Além disto, esta suplementação é muito cara, e necessita mais estudos.

Funções das prostaglandinas no organismo

Reprodução: principalmente a PGF 2 α , em ações como: luteólise, contração uterina (parto, menstruação ou aborto), transporte do sêmen, motilidade das trompas, contração do canal deferente.

Sistema circulatório: algumas PGs são vasodilatadoras, proporcionando melhor irrigação.

➤PG I₂ é um “antiagregante plaquetário” (os tromboxanos fazem o efeito contrário, e se encontram no sangue).

➤Nos rins, as PGs melhoram a filtração glomerular, por melhorarem a irrigação local.

Sistema digestivo:

➤PGE₂ e PGI₂ são importantes na motilidade e no peristaltismo

➤PGI₂ está associada à proteção da mucosa gástrica, aumento de secreção de muco e cicatrização de feridas e úlceras.**Sistema imunitário:** importante ação vasodilatadora, permitindo extravasamento de plasma e migração de células em tecidos inflamados, sendo liberada pelas células que participam do processo inflamatório, assim: mastócitos = PGD₂, macrófagos = PGE₂ e plaquetas = PGI₂. E ainda causam inibição da agregação plaquetária, eritema, diminuição da resistência periférica.

Sistema Respiratório: broncodilatação.

Outros: lipólise, termorregulação, febre, dor, anafilaxia, quimiotaxia.

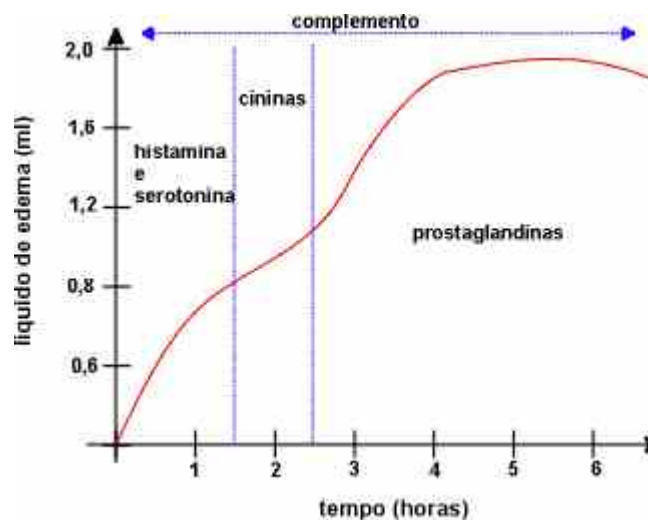


Figura 2 - Participação das PGs e outros mediadores no processo de edema inflamatório ao longo do tempo (Adaptado de (<http://uvnt.universidadevirtual.br/vet/endorepfarm2.htm>)).

Tabela 1. Principais mediadores endógenos da inflamação (Adaptado de Andrade, 2002).

Origem	Grupos	Mediadores
	Aminas vasoativas	Histaminas Serotonina
	Constituintes lisossomais	Proteínas catiônicas Proteínas ácidas Proteínas neutras
	Radicais livres superóxidos	H ₂ O ₂ O ₂ ⁻ O ₂ ⁻
Tecidual	Metabólitos do ácido araquidônico	Prostaglandinas Tromboxanos Prostaciclina (PGI ₂) Leucotrienos Ácido hidroperóxi-tetraetânico (5-HPETE) Substância de reação lenta da anafilaxia (SRS-A)
Plasmática	Sistema cinina	Bradicinina
	Sistema complemento	Fragmentos C ₃ e C ₅
	Sistema de coagulação	Ativado por fator de Hageman, fibrinopeptídeos

Usos terapêuticos das prostaglandinas:

A exemplo do que ocorre na medicina humana, boa parte das aplicações atuais ainda é ligada à área reprodutiva, em várias espécies animais, principalmente em fêmeas, no que diz respeito à sincronização de cio (vacas e porcas) e partos (porcas), auxílio às contrações no momento do parto (cadelas, vacas e porcas) na terapêutica de vacas em aciclia, por CL persistente, no estímulo à ovulação em éguas recém paridas, etc... Porém, com maior conhecimento no metabolismo das PGs, atualmente têm-se estudado também novos medicamentos, AINEs (ou anti-inflamatórios não esteróides) inibidores seletivos das cicloxigenases (COX 1 e COX 2), no intuito de diminuir os efeitos deletéreos da resposta inflamatória (febre, dor intensa, problemas gastrintestinais devidos à inibição da COX 1, que é positiva na proteção da mucosa gástrica, intestinos, na função renal e plaquetas).

➤ **Na sincronização de cio em vacas:**

Cloprostenol sódico, Dinoprost, Luprostiol – aplicação IM; Tiaprost IM ou IV. Resultados dependem de raça, do estágio do ciclo e as associações de hormônios feitas.

Novilhas têm comportamento diferenciado em relação às vacas de várias crias quanto à resposta à administração de PGF 2 α ; além disto, associações de PGs com GnRH e estradiol, em diferentes fases do ciclo originam respostas diferentes quanto ao aparecimento de cio e conseqüente taxa de prenhez. As chamadas “ondas” que se observam em função das taxas de progesterona produzidas no Corpo Lúteo influenciam na resposta à aplicação da PGF 2 α , pois significam maior ou menor ação da mesma na

luteólise devida a variadas concentrações de progesterona circulantes, ou seja, a resposta depende do momento do ciclo em que a aplicação é feita para se obter o efeito desejado. (McMillan et alii., 2003). Estudos recentes tentam elucidar o mecanismo pelo qual a PGF 2 α exógena faz regredir o corpo lúteo e baixar a produção de progesterona, transformando-a em metabólitos cada vez menos ativos até por fim inibir as enzimas de sua síntese.(Waite, et alii, 2004). Aplicável também na indução de partos, abortos e tratamento de infecções uterinas.

✓ **Na sincronização de cio em ovelhas:**

Segundo Rubianes et alii.,(2003), a crença corrente de que ovelhas não responderiam com ovulação a injeções de prostaglandinas sintéticas, pode se discutida. Os autores citam que vários trabalhos obtiveram respostas variáveis, ou seja, ovelhas dosadas com PGF 2 α responderam em momentos diferentes pós aplicação, e algumas não responderam. Claro que esta resposta está associada à fase do ciclo em que as fêmeas se encontravam, e a partir da aplicação de PGs, ocorre a regressão do corpo lúteo e a queda da produção de progesterona, então o tempo em que isto ocorre, conforme o dia do ciclo, o tempo será maior ou menor.

Desta forma, os autores associaram a ultrasonografia para determinar a ovulação, e a associação com FSH e GnRH para a determinação do melhor momento de aplicação da PGF 2 α , por exemplo, no 3º dia pós ovulação, obtendo melhores resultados na luteólise induzida. Neste trabalho, em particular, tendo antes obtido sucesso em testar a aplicação no 3º dia pós ovulação, os autores testaram a ocorrência de luteólise espontânea (e posterior cio) induzida apenas com a aplicação de prostaglandina. Foram utilizadas 24 fêmeas Corriedale, em meio de estação reprodutiva, sobre pastagem nativa. O trabalho foi realizado em Flores, no Uruguai. Os exames de ultrassom eram realizados diariamente, e a PG utilizada foi um análogo, delprostenato, 160 μ g i.m. As fêmeas eram marcadas por machos vasectomizados e observadas para sinais de cio por 45min, duas vezes ao dia, e amostras de sangue foram coletadas para dosagens de progesterona. Os resultados se encontram na Tabela 2. Os autores conseguiram mostrar que ovelhas dosadas no 3º dia pós ovulação, são sensíveis á ação luteolítica da PGF 2 α , assim como o foram quando induzidas, sem uso prévio de FSH e GnRH. A “refratariedade” do corpo lúteo das ovelhas, referida na literatura por tantos anos, tem um mecanismo desconhecido até hoje, e foi observado inclusive in vitro, ocorrendo também em vacas. Interessante destacar que a concentração e a afinidade dos receptores das células do corpo lúteo para PGF 2 α não se altera durante o ciclo, como já foi demonstrado.

Tabela 2. Manifestação de cio, intervalo tratamento-cio e intervalo tratamento-ovulação de ovelhas tratadas com PGF 2 α nos dias 1, 3 e 5 dias após ovulação (adaptado de Rubianes et al, 2003).

Parâmetros	Dia de aplicação da prostaglandina		
	Dia 1	Dia 3	Dia 5
Ovelhas em cio	1/8	8/8	8/8
Intervalo PGF 2 α – cio (horas)	48	39 \pm 3,8	48 \pm 2,3
Intervalo PGF 2 α – ovulação (horas)	60	60 \pm 0,0	67,5 \pm 5

✓ **Na hormonioterapia em éguas:**

Ainda não está claro, por exemplo, se as PGs atuam junto com a ocitocina uterina em éguas como ocorre em vacas (Berhendt-Adam, 1999). Assim, pouco se usam as PGs sintéticas em terapias reprodutivas nesta espécie. Estes autores utilizaram 21 éguas mestiças, com perfil reprodutivo conhecido, para as quais, além de dosado PG2 α , avaliaram transcrição do gene da ocitocina-neurofisina I (OT-NP I) em amostras do endométrio das éguas durante o ciclo e os primeiros estágios de prenhez das fêmeas. A PG2 α (Lutalyse, 10mg i.m.) foi aplicada nas éguas com prenhez negativa após 12 dias de inseminação. Biópsias do endométrio transcervical e amostras de sangue foram obtidas tanto em fêmeas prenhes com nas não prenhes. Em éguas a quantidade de ocitocina produzida parece ser menor do que em vacas, por exemplo, e parece não influenciar a regulação da atividade reprodutiva. Desta forma, a aplicação de PGs não parece ser eficiente na luteólise.

✓ **Na hormonioterapia em porcas:**

Mais freqüentemente, se usam as PGs nesta espécie com o intuito de sincronização de partos em granjas, de forma a otimizar o atendimento às porcas e suas leitegadas. É aplicado também para eliminação de fetos mumificados, na indução de partos isolados (associado à ocitocina), e em menor escala, para o tratamento de porcas com atraso de cio pós-desmama. Negrão et al. (2001) acompanharam 504 partos em diferentes propriedades, administrando diferentes doses de Cloprostenol para indução do parto, com intuito de otimizar os trabalhos nas granjas e garantir atendimento às porcas e obter maior número possível de leitões viáveis. As aplicações forma feitas via i.m., sempre entre 7:30 e 9:00h da manhã, no 112º dia de gestação. Os resultados estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3. Efeito da aplicação de Cloprostenol antes do parto em porcas sobre o número de leitões nascidos vivos e mortos.

Local	Dose PGF	Nº de porcas	Total nascidos		Nascidos vivos		Nativmortos	
			Média	Erro padrão	Média	Erro padrão	Média	Erro padrão
SC 1	0,0	12	10,42 ^a	0,56	8,67 ^a	0,6	0,75 ^a	0,15
	0,3 (75 µg)	98	11,59 ^b	0,19	11,23 ^b	0,21	0,16 ^b	0,05
SC 2	0,0	20	10,8 ^a	0,49	10,20 ^a	0,41	0,50 ^a	0,10
	0,5 (125 µg)	148	11,11 ^a	0,18	10,88 ^b	0,15	0,16 ^b	0,04
PR 1	0,0	22	10,68 ^a	0,51	9,77 ^a	0,44	0,73 ^a	0,18
	0,5	57	11,61 ^a	0,31	11,14 ^b	0,27	0,39 ^a	0,11
SP 1	0,0	53	10,52 ^a	0,28	9,56 ^a	0,27	0,76 ^a	0,06
	0,7 (175 µg)	95	11,39 ^b	0,20	11,01 ^b	0,20	0,26 ^b	0,04

Letras diferentes entre doses da mesma propriedade indicam médias diferentes (P<0,05). Adaptado de Negrão et alii (2001).

Em todas as matrizes dosadas, o parto ocorreu em 100%, com tempo médio para início do parto de 25,5 horas, com uma média de duração de 3,3 horas. A indução teve efeito positivo para o número de leitões nascidos vivo, acreditam os autores pela redução de tempo de trabalho de parto. A atividade reprodutiva das porcas não foi afetada, bem como a qualidade dos leitões, provando ser esta uma prática possível e de resultado importante para as granjas, uma vez que concentra a atividade na granja, e no caso deste trabalho, ocorrendo no período diurno.

Em um outro trabalho (Peixoto, et alii , 2001) utilizando PGs sintéticas, (Cloprostenol e Dinoprost), porém, desta vez com intuito de testar a aplicação na submucosa vulvar (SMV) na indução de partos em porcas, obteve-se os seguintes resultados:

- a) economia, pois a dose por animal não passa de 1 ml, e pode ser aplicada até dois dias antes da data prevista para o parto;
- b) a duração do parto das porcas dosadas não foi diferente das porcas controle (entre 8 e 10 h, bem diferente do trabalho anterior, onde foi de 3 a 4 h);
- c) houve diferença para o início do trabalho de parto entre as porcas dosadas e controle, mas não entre os produtos utilizados;
- d) há ganhos para a granja em termo de número de partos assistidos e viabilidade dos leitões;
- e) o uso da via SMV oferece uma pequena vantagem em relação á dose , mas o tempo para início de parto não foi diferente de outras formas de indução.

✓ **Na hormonioterapia em cães:**

Como para outras fêmeas, usam-se as PGs para indução de parto ou aborto, porém, diferentemente das outras espécies, o corpo lúteo das cadelas é bastante resistente à ação

do medicamento, principalmente nos 30 primeiros dias de gestação. (Fluprostenol e Cloprostenol).

a) Utilizado também no tratamento de piômetras (prostaglandina natural – Dinoprost)

b) Broncodilatadores

c) Latanoprost PGF 2 α , de uso humano (em casos de glaucoma), é utilizada como hipotensor ocular tópico.

O que há de “novo” em relação às prostaglandinas ?

As prostaglandinas ciclopentenônicas (CP-PGs) estão sendo estudadas por um pesquisador gaúcho, Homem de Bitencourt. Tais substâncias demonstraram impedir a formação dos ateromas, ou placas de gordura nas artérias, de maneira mais eficiente do que outros medicamentos atualmente utilizados, não permitindo a inflamação e a destruição celular. As CP-PGs agem se acoplando à IKK ou I kapa B quinase, enzima que desencadeia a multiplicação celular e inflamação que ocorreriam normalmente quando a parede dos vasos é injuriada. Este acoplamento da prostaglandinas à IKK impede o processo inflamatório local (ateroma) e ainda propicia a regeneração celular local. Devido ao mecanismo, subentende-se que estas drogas não poderiam ser injetadas, pois ocasionariam problemas por onde fossem circulando no organismo. A solução encontrada pelo pesquisador foi “embalar” as CP-PGs em lipossomas (cápsulas de gordura), e adicionou ainda uma proteína só que se encaixa perfeitamente às moléculas de adesão vascular, somente encontradas na parede dos vasos lesados. Assim, esta substância é englobada pelas células lesadas nos vasos e aí atua, sem efeitos indesejáveis a outros órgãos ou células intactas. Os resultados foram animadores em ratos com aterosclerose induzida por dietas ricas em colesterol, eliminando as placas formadas após duas semanas de uso diário deste novo medicamento à base de prostaglandinas. Os estudos estão agora na fase de se desenvolver realmente o produto como um fármaco. (Revista FAPESP, nº 106).

Na medicina veterinária (e também na humana), seguem as pesquisas nos AINES com seletividade para as COX, a fim de não impedir seus efeitos fisiológicos (tipo proteção da mucosa estomacal), com vantagem no tratamento das inflamações atualmente feito com os produtos convencionais .

Os AINES, de uma forma geral inibem tanto a COX 1 como a COX 2. A COX 1 é uma enzima constitutiva, presente na maioria dos tecidos e relaciona com efeitos fisiológicos, como proteção da mucosa gástrica e por estar envolvida em processos de coagulação; uma vez inibida, pode dar lugar a efeitos indesejáveis. Para tanto, as pesquisas buscam então drogas com ação seletiva para a COX 2, produzida pelos

macrófagos e células inflamatórias, sendo, por sua vez, responsável pelos efeitos inflamatórios mais importantes, como a dor.

Entre os AINES mais conhecidos estão os seguintes:

- 1) Ácidos carboxílicos – salicilatos (ex: AAS) ácidos propiônicos, ibuprofeno, carprofeno, ácidos acéticos (diclofenaco), ácidos antranílicos, ácidos aminonicotínicos (flunixin meglumine), indometacina.
- 2) Ácidos enólicos: fenilbutazona, dipirona, piroxicam.
- 3) Sulfonalídeos: nimesulida
- 4) Outros: benzidamina, paracetamol, dimetilsulfóxido, glicosaminoglicanos.

Referências bibliográficas

- WAITE, A.L; HOLTAN, D.W. & STORMSHAK, F. Changes in bovine luteal progesterone metabolism in response to exogenous prostaglandin F_{2α}. **Domestic Animal Endocrinology**, v.28, p.162-171, 2005.
- McMILLAN, K.L.; SEGWAGWE, B.V.E. & PINO, C.S. Association between the manipulation of patterns of follicular development and fertility in cattle. **Animal Reproduction Science**, v.78, p.327-344, 2003.
- CARVALHO, W.A.; SALES, R.D. & RIOS-SANTOS, F. Analgésicos inibidores específicos da ciclooxigenase-2 : Avanços terapêuticos (artigo de revisão) . **Revista Brasileira de Anestesiologia** v.54, p.448-464, 2004.
- ABAYASEKARA, D.R.E & WATHES, D.C. Effects of altering dietary fatty acid composition on prostaglandin synthesis and fertility. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v.61, p.275-257, 1999.
- SOUZA, H.J. Analgesia pós-operatória. In **Coletâneas em Medicina e Cirurgia Felina**. Rio de Janeiro: LF Livros de Veterinária Ltda, 2003. p.1-7.
- RUBIANES, E.; MENCHACA, A. & CARBAJAL B. Response of the 1-5 day aged ovine corpus luteum to prostaglandin F_{2α}. **Animal Reproduction Science**, v.78, p.47-55, 2003.
- BEHRENDT-ADAM, C.Y.; ADAMS, M.H.; SIMPSON, K.S. & McDOWELL K.J. Oxytocin-Neurophysin I mRNA abundance in equine uterine endometrium. **Domestic Animal Endocrinology**, v.16, p.183-192, 1999.
- GONZÁLEZ, F.H. & SILVA, S.C. Bioquímica Clínica de Lipídios - As prostaglandinas. In: **Introdução à Bioquímica Clínica Veterinária**. Porto Alegre: UFRGS, 2003. p. 76-77.
- NEGRÃO, S.L.; ABRAHÃO, A.A.F.; PASQUALOTTO, N.L. & TOVO, R.P. Indução e sincronização de partos em fêmeas suínas com diferentes doses de Sincrocio. In: X CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS, Porto Alegre, 2001. **Anais**, p. 189-190.
- PEIXOTO, C.H.; WENTZ, I.; BORTOLOZZO, F.P.; BORCHARDT NETO, G.; & JUNKES, S. Utilização de dois análogos sintéticos da prostaglandina F_{2α} (Dinoprost e Cloprostenol) pela via submucosa vulvar na indução de partos em suínos. In: X CONGRESSO BRASILEIRO DE VETERINÁRIOS ESPECIALISTAS EM SUÍNOS, Porto Alegre, 2001. **Anais**, p. 191-192.
- ANDRADE, S. F. Funções da COX 1 e COX 2. In: **Manual de Terapêutica Veterinária**. São Paulo: Ed. Roca, 2ªed., 2002. pp.102, 103, 304, 305, 315, 316 e 320.

BORGES, F.M.O.; SALGARELLO, R.M. & GURIAN, T.M. Recentes avanços na nutrição de cães e Gatos. In: III SIMPÓSIO SOBRE NUTRIÇÃO DE ANIMAIS DE ESTIMAÇÃO , Campinas, 2003.

Sites pesquisados na Internet:

<http://quarck.qmc.ufsc.br/qmcweb/artigos/dor/perspectivas.htm>. “O que é dor?” (acesso em 13/05/2005).

<http://www.universia.com.br/materia.jsp?materia=5908>. “Faxina Arterial” Revista Pesquisa Fapesp, nº106, (acesso em 13/05/2005).

<http://www.canal-h.net/webs/sgonzalez0002./farmaco/mediadores.htm>. Mecanismos da inflamação, metabolismo das prostaglandinas (acesso em 13/05/2005).

<http://qmc.ufsc.br/qmcweb/artigos/lipídios/lipídios-htm1>. acesso em 28/05/2005.