



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO CIENTÍFICO

Meloxicam subaracnoide não inibe a hipernocicepção mecânica no teste da carragenina em ratos[☆]



Lanucha Fidelis da Luz Moura^{a,*}, Silvana Bellini Vidor^b,
Anelise Bonilla Trindade^b, Priscilla Domingues Mörschbacher^b,
Nilson Oleskovicz^c e Emerson Antonio Contesini^d

^a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^c Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

^d Faculdade de Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 21 de agosto de 2013; aceito em 28 de outubro de 2013

Disponível na Internet em 26 de setembro de 2014

PALAVRAS-CHAVE

AINE;
Carragenina;
Dor;
Medula espinhal

Resumo

Justificativa e objetivo: Avaliar os efeitos antinociceptivos do meloxicam subaracnóideo sobre a hipernocicepção mecânica induzida pela carragenina em ratos.

Métodos: Estudo randômico e controlado. Dezoito ratos Wistar, machos adultos, foram submetidos à implantação de uma cânula subaracnóidea, e aleatoriamente distribuídos em dois grupos: o Grupo I (GI) recebeu 5 μ L de solução salina, enquanto que ao Grupo II (GII) foram administrados 30 μ g de meloxicam, ambos pela via subaracnóidea. A hipernocicepção mecânica foi induzida pela injeção intraplantar de carragenina e avaliada com o emprego de um analgesímetro digital a cada 30 minutos durante um período de 4 horas. Os resultados foram registrados como o Δ do limiar de retirada (g), calculado subtraindo-se o valor das mensurações após os tratamentos, do valor basal.

Resultados: Os valores médios do Δ do limiar de retirada foram menores no grupo tratado com meloxicam ao longo de todos os momentos de avaliação entre 45 e 165 minutos, contudo não foi demonstrada significância estatística ($p=0,835$) para essa diferença.

Conclusão: A administração subaracnóidea do meloxicam na dose de 30 μ g.animal⁻¹ não foi capaz de suprimir a hipernocicepção mecânica em um modelo de dor inflamatória induzida pela administração intraplantar de carragenina em ratos. Os dados sugerem que outras doses sejam pesquisadas antes que o efeito do fármaco seja descartado.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

[☆] Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: lanucha.moura@terra.com.br (L.F.L. Moura).

KEYWORDSNSAIDs;
Carrageenan;
Pain;
Spinal cord**Subarachnoid meloxicam does not inhibit the mechanical hypernociception on carrageenan test in rats****Abstract**

Background and objective: Evaluate the antinociceptive effects of subarachnoid meloxicam on the mechanical hypernociception induced by carrageenan in rats.

Methods: Randomized controlled trial. Eighteen adult male Wistar rats underwent a cannula implantation into the subarachnoid space and were randomly divided into two groups: Group I (GI) received saline solution 5 μ L, while Group II (GII) received meloxicam 30 mg. The mechanical hypernociception was induced by intraplantar injection of carrageenan and evaluated using a digital analgesymeter every 30 minutes during a 4 hour period. The results were recorded as the Δ withdrawal threshold (in g), calculated by subtracting the measurement value after

Results: The Δ withdrawal threshold mean values were lower in the group of patients treated with meloxicam over all time points between 45 and 165 minutes, however, there was no statistical significance, ($p = 0.835$) for this difference.

Conclusion: Subarachnoid meloxicam at a dose of 30 μ g.animal⁻¹ did not suppress the mechanical hypernociception in a model of inflammatory pain induced by intraplantar administration of carrageenan in rats. The data suggest that other dosages should be investigated the drug effect is discarded.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Evidências demonstram que os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) apresentam, além da ação periférica reconhecida, um poderoso efeito nos estados de dor experimental que é independente de seus efeitos anti-inflamatórios.¹ Adicionalmente à sua ação inibitória da síntese de prostaglandinas periféricamente, uma ação central dos AINEs tem sido sugerida por estudos experimentais nos quais esses fármacos demonstram uma maior potência pela via subaracnoídea quando comparada à administração sistêmica.^{2,3} Estudos têm demonstrado que ambas as formas da ciclooxigenase (COX) são constitutivamente expressas no cérebro e na medula espinhal de ratos,⁴ sendo COX-2 a isoforma predominante no corno dorsal da medula espinhal.⁵ A administração espinhal dos fármacos anti-inflamatórios tem mostrado suprimir o reflexo das fibras C, inibir a sensibilização neuronal no corno dorsal da medula espinhal e atenuar a dor inflamatória de longa duração.^{2,6-11}

O meloxicam é um analgésico e anti-inflamatório não esteroidal pertencente à classe do ácido enólico, apresentando preferência pela isoenzima COX-2.¹² Diferentemente de muitos outros AINEs, apresenta alta biodisponibilidade oral e uma longa meia-vida, embora não esteja destituído de efeitos colaterais.¹³ Estudos abordando a administração do meloxicam pelas vias espinhais são escassos¹⁴⁻¹⁷ e não avaliam seus efeitos sobre a dor inflamatória aguda. O objetivo da presente investigação foi avaliar o poder antinociceptivo do meloxicam subaracnoíde sobre a dor aguda induzida pela carragenina em ratos.

Materiais e métodos

O protocolo experimental utilizado foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da instituição.

Os ratos foram alojados individualmente sob temperatura controlada (21°-24 °C) e ciclo claro-escuro de 12 horas, com água e alimento ofertados *ad libitum* por no mínimo 14 dias.

Os animais foram cirurgicamente preparados sob anestesia com quetamina e xilazina (100 e 10 mg.kg⁻¹ via intraperitoneal, respectivamente), e a seguir, submetidos à implantação da cânula no espaço subaracnoíde de acordo com uma modificação da técnica previamente descrita pela literatura.¹⁸ Resumidamente, os animais foram acomodados em decúbito ventral, com os membros anteriores e posteriores fixados em abdução e com a região da cabeça levemente elevada em relação ao resto do corpo. Após anti-sepsia da pele da região atlantooccipital, uma incisão vertical com aproximadamente 2 cm de comprimento foi realizada na linha média da região, iniciando no ponto entre as orelhas e se estendendo caudalmente. O tecido subcutâneo e os músculos *biventer cervicis* e *rectus capitis dorsalis maior* foram afastados por dissecação roma. Com o afastamento da musculatura, a dura-máter e a cisterna magna foram visualizadas, e após a exposição da membrana atlantooccipital, uma agulha 18-Gauge foi empregada para puncionar sua região central, até que ocorresse saída de líquido cefalorraquidiano. Uma cânula de polietileno PE-10 (#BB31695-PE/1, *Scientific Commodities*, Lake Havasu City - AZ, USA) foi, então, inserida através do orifício e avançada 8,5 cm caudalmente no interior do espaço subaracnoíde, até alcançar a região do alargamento lombar. A mensuração, o corte e a marcação das cânulas com tinta esmalte foram realizados no período prévio ao experimento, sendo esse material individualmente embalado e esterilizado com óxido de etileno. A porção cranial da cânula foi inserida através de uma agulha 18-Gauge, permitindo sua acomodação no tecido subcutâneo, de modo a emergir da pele próximo ao topo da cabeça. Os músculos e a pele foram suturados e a extremidade externa do cateter foi ocluída com a inserção de um pequeno fragmento de agulha dental (30G \times 21 mm). Por

fim, a porção externa da cânula foi fixada à pele com sutura. Durante o período que se seguiu à implantação da cânula, os animais foram mantidos em caixas plásticas individuais, sob as mesmas condições do período prévio. No dia seguinte à colocação da cânula, os animais foram avaliados, de modo que déficits neurológicos pudessem ser constatados. Aqueles que apresentaram alterações neurológicas foram excluídos do estudo.

Dezoito ratos Wistar, pesando 300-450g, foram preparados com sucesso para o estudo, e um dia após a colocação da cânula, foram submetidos ao teste de avaliação da hipernocicepção mecânica induzida pela carragenina. Para isso, foi empregado um analgesímetro digital (Insight Ltda Equipamentos Científicos, Ribeirão Preto – SP, Brasil), de acordo com técnica previamente descrita,¹⁹ na qual um transdutor de pressão equipado com uma ponteira de polipropileno de 7 mm² foi aplicado perpendicularmente à superfície plantar direita dos animais, com uma pressão linearmente crescente. O equipamento registrou a força exercida, expressa em gramas (g), com precisão de 0,1 g. A estimulação do membro foi repetida até que o animal apresentasse três mensurações semelhantes (a diferença entre o valor mais alto e o mais baixo fosse inferior a 10 g). Assim, o comportamento nociceptivo foi quantificado através da média de três valores expressos em gramas, que representa o limiar de retirada da pata ao estímulo mecânico, em cada momento de avaliação. Foram considerados como resposta positiva a retirada do membro do contato com a ponteira ou o comportamento de sacudir e/ou lamber o membro no momento ou imediatamente após a estimulação (*flinch*). A ambulação foi considerada uma resposta ambígua, logo, quando ocorreu no momento da aplicação do teste, este foi repetido.

Aproximadamente trinta minutos antes do início das avaliações, os ratos foram transferidos para o local de realização dos testes, constituído por caixas acrílicas com assoalho de tela aramada não maleável, em uma sala silenciosa, permitindo sua aclimatização, constatada pelo cessar do comportamento de limpeza e exploração do local. Ao longo desse período, foram realizadas aproximadamente cinco estimulações dos membros dos animais, de modo a permitir sua familiarização com o estímulo aplicado. Logo a seguir, foram estabelecidos os valores basais de cada animal.

Uma vez registrados os valores basais, os animais foram contidos manualmente, procedendo-se a retirada do fragmento metálico oclusivo do cateter. A seguir, os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. Os animais do Grupo I (GI, n=9) foram submetidos à administração subaracnóideia de 5 µL de solução salina, enquanto que os animais do Grupo II (GII, n=9) receberam 30 µg de meloxicam diluídos em solução salina até um volume final de 5 µL, pela mesma via. As soluções foram administradas com o auxílio de uma microseringa Hamilton de 10 µL (701N, Hamilton Company, Reno – NV, USA) durante um período de 30 segundos. Realizado tal procedimento, 10 µL de solução salina estéril foram injetados para lavagem do cateter.

Imediatamente após a administração das substâncias no espaço subaracnóideo, carragenina-lambda (0,1 mL de carragenina 2,5%) foi injetada na região intraplantar do membro direito, seguindo a técnica descrita previamente na literatura.²⁰ O momento da injeção da carragenina foi registrado como tempo 0 (T₀), e as avaliações posteriores foram

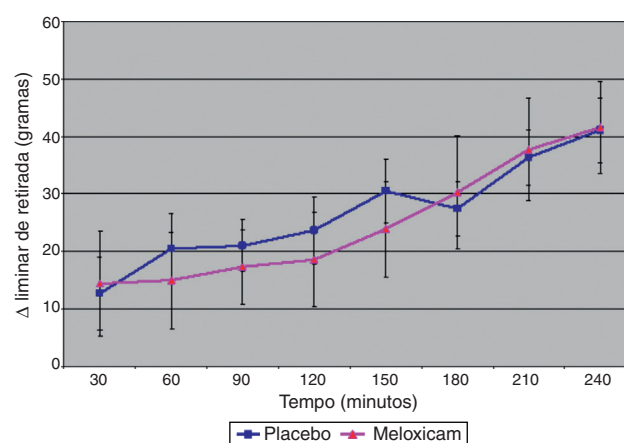


Figura 1 Valores médios do Δ do limiar de retirada \pm desvio padrão (g) nos diferentes momentos de avaliação da hipernocicepção mecânica, em ratos submetidos à administração SA de solução salina (GI) ou meloxicam (GII).

realizadas a cada 30 minutos durante as quatro horas posteriores à administração do fármaco, para se obter um perfil temporal de ação da mesma. Todas as avaliações foram realizadas por um componente que desconhecia o tratamento ao qual cada animal fora submetido. Uma vez que os animais foram testados nos períodos anteriores e posteriores à administração dos fármacos, os resultados foram registrados como o Δ do limiar de retirada (g), calculado subtraindo-se o valor das mensurações após os tratamentos, do valor basal, e esses valores foram confrontados.

Os dados são apresentados como média \pm desvio-padrão. Os valores do Δ do limiar de retirada foram comparados com uso de análise de variâncias com medidas repetidas e dois fatores, sendo o grupo (GI ou GII) o fator fixo e o momento (tempo a cada 30 minutos) o fator de repetição. Para a análise foi suposta matriz de correlações não estruturadas entre os momentos de avaliação. As análises foram realizadas com o software SAS versão 8.0 para Windows e o nível de significância foi determinado em $p < 0,05$.

Resultados

Um aumento médio do Δ do limiar de retirada ocorreu com o passar do tempo, sendo os seus valores estatisticamente maiores nas avaliações com 210 e 240 minutos em relação às demais ($p < 0,05$). Diferenças entre outros momentos de avaliação puderam ser constatadas, sempre havendo aumento médio do Δ do limiar de retirada com o transcorrer do experimento, como demonstrado pela [tabela 1](#).

Os valores médios do Δ do limiar de retirada foram menores no grupo tratado com meloxicam ao longo de todos os momentos de avaliação entre 45 e 165 minutos, apesar de não ter sido demonstrada significância estatística ($p = 0,835$) para essa diferença ([fig. 1](#)). Diferenças médias no Δ do limiar de retirada ocorreram entre os momentos de avaliação dentro de cada grupo ($p < 0,001$).

Durante a avaliação da antinocicepção, dois ratos, ambos pertencentes ao GI, apresentaram respostas clinicamente

Tabela 1 Diferença média, erro padrão e valor de p do Δ do limiar de retirada (g) nos ratos dos grupos GI e GII, no diferentes momentos de avaliação da hipernociceção induzida pela injeção intraplantar de carragenina

Avaliações	Diferença média estimada	Erro padrão	p
30-60 min	-4,13	3,38	0,914
30-90 min	-5,60	3,82	0,813
30-120 min	-7,59	2,96	0,234
30-150 min	-13,64	4,03	0,055
30-180 min	-15,30	4,24	0,036
30-210 min	-23,50	3,68	< 0,001
30-240 min	-27,76	2,53	< 0,001
60-90 min	-1,47	2,42	0,998
60-120 min	-3,46	2,58	0,872
60-150 min	-9,51	3,13	0,104
60-180 min	-11,16	3,67	0,104
60-210 min	-19,37	2,71	< 0,001
60-240 min	-23,63	2,88	< 0,001
90-120 min	-1,99	2,84	0,996
90-150 min	-8,04	2,67	0,111
90-180 min	-9,70	3,35	0,136
90-210 min	-17,90	2,71	< 0,001
90-240 min	-22,16	2,99	< 0,001
120-150 min	-6,06	2,41	0,254
120-180 min	-7,71	3,81	0,497
120-210 min	-15,92	2,22	< 0,001
120-240min	-20,18	2,80	< 0,001
150-180 min	-1,65	3,37	1,000
150-210 min	-9,86	2,60	0,025
150-240 min	-14,12	3,02	0,004
180-210 min	-8,21	2,36	0,046
180-240 min	-12,47	3,03	0,013
210-240 min	-4,26	2,48	0,677

diferenciadas após a indução da hiperalgesia. Esses animais mostraram a presença de secreção ocular, significativo abastimento, com vocalizações em repouso e reluta em apoiar o membro submetido à aplicação de carragenina, sugerindo a presença de dor intensa. A avaliação antinociceptiva desses ratos apresentou um grau de dificuldade elevado em relação ao demais, visto que os animais não permitiam que força fosse exercida contra a superfície plantar durante a aferição. Nesses casos, os animais erguiam o membro afetado, acompanhando o movimento da ponteira, não exercendo resistência à pressão exercida. Como resultado, tais animais apresentaram altos valores de limiar de retirada, que não condisseram com o que pôde ser clinicamente observado.

Discussão

A efetividade dos AINEs convencionais, dos inibidores da COX-2 e dos anticorpos monoclonais anti-prostaglandina E₂ como agentes anti-inflamatórios nos modelos experimentais utilizando a carragenina, encontra-se atualmente bem descrita na literatura.²⁰⁻²² Suas ações foram tradicionalmente atribuídas à inibição das prostaglandinas periféricas,

as quais exercem importante papel na sensibilização dos nociceptores no sítio de lesão,²³ uma vez que a injeção intraplantar de carragenina induz um significativo aumento na expressão de COX-2, bem como na produção de prostaglandina E₂.²⁴ As quantidades relativas de cada isoforma que são expressas nos diferentes tecidos, contudo, variam e podem ser moduladas sob condições patológicas. Assim, contrastando com outros órgãos, o cérebro normal do rato, bem como a medula espinhal expressam mais COX-2 do que COX-1,²⁵ e dados confirmam seu papel no processamento sensorial da dor.²⁶ Desse modo, uma série de evidências experimentais sugere atualmente que os AINEs exercem sua ação analgésica também por atividade sobre o Sistema Nervoso Central, adicionalmente à sua reconhecida ação periférica.²⁵

Diversos fármacos têm sido administrados por via espinhal na tentativa de comprovar tal mecanismo, e a ausência de efeitos consistentes do meloxicam subaracnoide sobre a nociceção induzida no modelo experimental utilizado vem contra os achados de outros autores, que reportam atividade antinociceptiva após o uso espinhal de outros AINEs.^{2,14,15,20,27-32} Ressalta-se, contudo, que embora uma variedade de trabalhos pesquise o poder antinociceptivo dos inibidores da COX-2 administrados por via subaracnoide, estudos abordando especificamente os efeitos do meloxicam são ainda escassos. Esses trabalhos já foram capazes de demonstrar, entretanto, um efeito inibitório sobre o fenômeno de *wind-up in vitro*,³³ bem como sobre a nociceção induzida pela capsaicina ou formalina.³⁴ Adicionalmente, um efeito analgésico sinérgico com a morfina foi demonstrado após sua administração SA em animais com dor visceral experimental.¹⁵ Em estudo prévio,¹⁷ dose semelhante à do presente trabalho (30 µg.animal⁻¹) foi utilizada a fim de pesquisar os efeitos anti-alodínicos do meloxicam SA. Os autores, contudo, empregaram um modelo de dor neuropática experimental em camundongos diabéticos, diferindo do modelo de dor inflamatória desta pesquisa. Os efeitos do fármaco, entretanto, foram demonstrados com a dose empregada, o que não ocorreu neste estudo. Observando-se atentamente os dados apresentados na [figura 1](#), todavia, é possível perceber que o grupo submetido à administração do meloxicam apresentou valores médios do Δ do limiar de retirada inferiores àqueles mostrados pelo grupo que recebeu a solução salina, durante todos os momentos de avaliação entre 45 e 165 minutos.

A inflamação gerada pela aplicação intraplantar de carragenina se caracteriza por mostrar um comportamento bifásico em relação ao edema. A fase precoce (0-1 h) tem sido atribuída à liberação de histamina, 5-hidroxitriptamina e bradicinina, de modo que a eficácia dos AINEs nesse período tem sido questionada. Na fase tardia (1-6 h), por outro lado, uma elevada produção de PGs tem sido verificada.³⁵ A hiperalgesia, contudo, parece se desenvolver em paralelo com a elevação dos níveis espinais de COX-2 e seu pico só ocorre após 4 horas da injeção de carragenina.³⁶ Observando a [figura 1](#), entretanto, é possível perceber que os efeitos do meloxicam sobre a hiperalgesia ocorreram justamente no período anterior às 4 horas de avaliação, com valores significativamente elevados do Δ do limiar de retirada após 165 minutos da administração, contrastando com tais afirmações.

Esse comportamento da curva de resposta, todavia, também foi observado em trabalhos que, usando o modelo da carragenina, observaram-se efeitos anti-hiperalgésicos térmicos quando da administração SA do SC58125 – um inibidor seletivo da COX-2 – somente durante os 170 minutos iniciais da avaliação.³⁷ Visto que a hiperalgisia térmica tem mostrado ser similarmente mediada pela ação da COX-2 espinhal,³⁸ estudos que caracterizem o padrão de expressão medular da COX-2 na inflamação induzida pela carragenina, até então aparentemente inexistentes, poderão elucidar tais observações. Um significativo aumento na intensidade da hipernocicepção, caracterizado pela elevação do Δ do limiar de retirada, especialmente nas avaliações com 210 e 240 minutos, foi observado em ambos os grupos experimentais. Tais constatações podem ser explicadas pelas afirmações de outros autores, segundo as quais a repetição do estímulo mecânico pode produzir uma elevação na sensibilidade da área estimulada.³⁹ A administração do meloxicam, portanto, também não foi capaz de impedir esse aumento da hipernocicepção com o transcorrer do tempo.

Dentre os diferentes fatores que podem ter influenciado a obtenção dos presentes resultados, o estabelecimento de uma dose adequada surgiu como uma necessidade essencial cuja importância pode ter sido decisiva para os dados aqui demonstrados. Atualmente, os escassos trabalhos envolvendo o meloxicam por via subaracnóidea envolvem protocolos de administração distintos daquele preconizado nesse estudo, como técnicas de infusão contínua¹⁶ ou sua associação com opióides.¹⁵ A necessidade de determinação de uma dose capaz de demonstrar efeitos consistentes, ou mesmo a ausência de tais efeitos, se baseou na extrapolação dos resultados obtidos em tais estudos, com sua adequação às necessidades desse trabalho. Assim, tomando por base pesquisas prévias que obtiveram resultados satisfatórios com o uso de 30 $\mu\text{g}\cdot\text{animal}^{-1}$ de meloxicam subaracnóide sobre a dor neuropática experimental em animais diabéticos,¹⁷ a utilização de dose semelhante foi preconizada, de forma a observar seus efeitos sobre a hiperalgisia inflamatória.

A dor neuropática, contudo, é uma síndrome complexa que envolve teorias inflamatórias e imunes ainda pouco esclarecidas, e cuja hiperalgisia resulta tanto do comprometimento de tecidos neurais quanto não neurais, estando associada à ativação de fibras A β , além das fibras A δ .⁴⁰ Contudo, a complexidade do sistema nociceptivo tem demonstrado que diferentes vias sensoriais são ativadas após alterações mínimas na natureza do processo doloroso,⁴¹ levando a acreditar que doses diferenciadas de um mesmo fármaco possam ser necessárias para supressão das dores de diferentes origens. Tal possibilidade pode ser prontamente cogitada no presente estudo, visto que uma dose capaz de controlar a hiperalgisia neuropática não obteve os mesmos resultados sobre aquela de origem inflamatória. Fica assim demonstrada a necessidade de pesquisas futuras com diferentes doses do fármaco.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

À CNPQ/CAPES pela verba de incentivo à pesquisa.

Referências

1. Vinegar R, Truax JF, Selph JL, et al. Pathway to carrageenan-induced inflammation in the hind limb of the rat. *Fed Proc.* 1987;46:118–26.
2. Malmberg AB, Yaksh TL. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;263:136–46.
3. Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science.* 1992;257:1276–9.
4. Breder CD, Dewitt D, Kraig RP. Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *J Comp Neurol.* 1995;355:296–315.
5. Burian M, Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacol Ther.* 2005;107:139–54.
6. Beiche F, Scheuerer S, Brune K, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation. *FEBS Lett.* 1996;390:165–9.
7. Bianchi M, Panerai AE. The dose-related effects of paracetamol on hyperalgesia and nociception in the rat. *Br J Pharmacol.* 1996;117:130–2.
8. Bustamante D, Paeile C, Willer JC, et al. Effects of intrathecal or intracerebroventricular administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on a C-fiber reflex in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;281:1381–91.
9. Herrero JF, Parrado A, Cervero F. Central and peripheral actions of the NSAID ketoprofen on spinal cord nociceptive reflexes. *Neuropharmacology.* 1997;36:1425–31.
10. McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain.* 1994;59:9–43.
11. Willingale HL, Gardiner NJ, McLymont N, et al. Prostanoids synthesized by cyclo-oxygenase isoforms in rat spinal cord and their contribution to the development of neuronal hyperexcitability. *Br J Pharmacol.* 1997;122:1593–604.
12. Leal LB, Silva MCT, Bedor DCG, et al. Desenvolvimento de teste de dissolução para o meloxicam utilizando o planejamento fatorial: estudo comparativo de produtos industrializados x produtos magistrais. *Rev Bras Farm.* 2008;89:160–3.
13. Turner PV, Chen HC, Taylor WM. Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after single and repeat oral dosing. *Comp Med.* 2006;56:63–7.
14. Pinardi G, Sierralta F, Miranda HF. Atropine reverses the antinociception of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the tail-flick test of mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;74:603–8.
15. Pinardi G, Prieto GC, Miranda HF. Analgesic synergism between intrathecal morphine and cyclooxygenase-2 inhibitors in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005;82:120–4.
16. Takeda K, Sawamura S, Tamai H, et al. Role for cyclooxygenase 2 in the development and maintenance of neuropathic pain and spinal glial activation. *Anesthesiology.* 2005;103:837–44.
17. Kimura S, Kontani H. Demonstration of antiallodynic effects of the cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam on established diabetic neuropathic pain in mice. *J Pharmacol Sci.* 2009;110:213–7.
18. Yaksh TL, Rudy T. Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. *Physiol Behav.* 1976;17:1031–6.
19. Vivancos GG, Verri Jr WA, Cunha TM, et al. An electronic pressure-meter nociception paw test for rats. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37:401–7.

20. Francischi JN, Chaves CT, Moura AC, et al. Selective inhibitors of cyclo-oxygenase-2 (COX-2) induce hypoalgesia in a rat paw model of inflammation. *Br J of Pharmacol.* 2002;137:837-44.
21. Zhang Y, Shaffer A, Portanova J, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 rapidly reverses inflammatory hyperalgesia and prostaglandin E2 production. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;283:1069-75.
22. Riendeau D, Percival MD, Brideau C, et al. Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;296:558-66.
23. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth.* 2001;48:1000-10.
24. Nantel F, Denis D, Gordon R, et al. Distribution and regulation of cyclooxygenase-2 in carrageenan-induced inflammation. *Br J Pharmacol.* 1999;128:853-9.
25. Martin F, Fletcher D, Chauvin M, et al. Constitutive cyclooxygenase-2 is involved in central nociceptive processes in humans. *Anesthesiology.* 2007;106:1013-8.
26. Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord. *Prog Neurobiol.* 2001;64:327-63.
27. Wang BC, Hiller JM, Simon EJ, et al. Analgesia following subarachnoid sodium ibuprofen in rats. *Anesthesiology.* 1992;79:856.
28. Wang BC, Li D, Hiller JM, et al. The antinociceptive effect of S-(+)-ibuprofen in rabbits: epidural versus intravenous administration. *Anesth Analg.* 1995;80:92-6.
29. Parris WC, Janicki PK, Johnson Jr B, et al. Intrathecal ketorolac tromethamine produces analgesia after chronic constriction injury of sciatic nerve in rat. *Can J Anesth.* 1996;43:867-70.
30. Massue T, Dohi S, Asano T, et al. Spinal antinociceptive effect of epidural nonsteroidal antiinflammatory drugs on nitric oxide induced hyperalgesia in rats. *Anesthesiology.* 1999;91:198-206.
31. Miranda HF, Pinardi G. Lack of effect of naltrexone on the spinal synergism between morphine and non steroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacol Rep.* 2009;61:266-74.
32. Eisenach JC, Curry R, Tong C, et al. Effects of intrathecal ketorolac on human experimental pain. *Anesthesiology.* 2010;112:1216-24.
33. Lopez-Garcia JA, Laird JM. Central antinociceptive effects of meloxicam on rat spinal cord in vitro. *Neuroreport.* 1998;9:647-51.
34. Santos AR, Vedana EM, De Freitas GA. Antinociceptive effect of meloxicam, in neurogenic and inflammatory nociceptive models in mice. *Inflamm Res.* 1998;47:302-7.
35. Di Rosa M, Sorrentino L. Some pharmacodynamic properties of carrageenin in the rat. *Br J Pharmacol.* 1970;38:214-20.
36. Hilário MO, Terreri MT, Len CA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. *J Pediatr.* 2006;82: S206-12.
37. Dirig DM, Isakson PC, Yaksh TL. Effect of COX-1 and COX-2 inhibition on induction and maintenance of carrageenan-evoked thermal hyperalgesia in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;285:1031-8.
38. Yamamoto T, Nozaki-Taguchi N. Role of spinal cyclooxygenase (COX)-2 on thermal hyperalgesia evoked by carrageenan injection in the rat. *Neuroreport.* 1997;8:2179-82.
39. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev.* 2001;53:597-652.
40. Kraychete DC, Gozzani JL, Kraychete AC. Dor neuropática – aspectos neuroquímicos. *Rev Bras Anestesiol.* 2008;58:492-505.
41. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol.* 1999;66:1-164.