



Draxxin®

O antibiótico de dose única com ação de 15 dias.

Indicações:

- doença respiratória bovina (pneumonia);
- necrobacilose interdigital (podridão dos cascos);
- queratoconjuntivite.

Dosagem:

1 mL para 40 kg de peso vivo.
Via de aplicação: injeção subcutânea.

Carência:

Carne: 18 dias
Leite: não aplicar em animais produzindo leite para consumo humano.

Precauções:

Não usar em vacas prenhes, dentro de dois meses antes da data prevista de parto.



Copyright Zoetis Indústria de Produtos Veterinários Ltda. Todos os direitos reservados. Material Produzido JANEIRO/2014. Cód. Z0EMBL026.

- Bovinos de Leite
- Bovinos de Corte
- Equinos
- Ovinos

- Reprodução
- Sanidade
- Manejo
- Genética
- Nutrição

Zoetis
São Paulo, SP
Brasil

Número 04
Ano 2013

Zoetis

Boletim Técnico

Estudos demonstram que **DRAXXIN® (tulatromicina)** promove apoptose em neutrófilos e favorece o controle da inflamação em bovinos*.

Aspectos Importantes

- DRAXXIN® (tulatromicina) induz apoptose de neutrófilos em bovinos, um fenômeno importante no controle do processo inflamatório. Esse efeito pode ser observado em neutrófilos circulantes e em leucócitos presentes nos pulmões de bovinos tratados com DRAXXIN®.
- O efeito pró-apoptótico de DRAXXIN® é direto e ocorreu na presença ou ausência da bactéria *Mannheimia haemolytica*, indicando que esta propriedade independe dos efeitos antimicrobianos da tulatromicina.
- DRAXXIN® inibiu a produção de potentes mediadores pró-inflamatórios, como Leucotrieno B₄ e RNA mensageiro da Interleucina-8.
- DRAXXIN® inibiu eventos-chave que regulam a inflamação e a sobrevivência de neutrófilos bovinos ativados, como a fosforilação da IκBα e a translocação nuclear da subunidade p65 do Fator Nuclear Kappa B.

Introdução

DRAXXIN® (tulatromicina) é um antibiótico macrolídeo de dose única e eficácia clínica superior no tratamento de queratoconjuntivites, podridão dos cascos e infecções respiratórias dos bovinos. O efeito antimicrobiano isolado pode não explicar totalmente a superioridade clínica de DRAXXIN®, verificada em diversos estudos com bovinos confinados ou a pasto [1-4].

A morbidade e a mortalidade causadas pelas doenças respiratórias são, em grande parte, causadas pela reação inflamatória dos pulmões bovinos em resposta à presença de patógenos, como *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis* e *Pasteurella multocida*. Em tecidos inflamados, a produção de numerosos mediadores pró-inflamatórios e de produtos gênicos que regulam a sobrevivência celular é controlada pelo Fator Nuclear Kappa B (NF-κB). Durante a evolução da Doença Respiratória dos Bovinos (DRB), há elevação das concentrações

*DRAXXIN® é registrado no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento sob o nº 9.345/2007, sendo indicado para bovinos no tratamento terapêutico e metafílico da doença respiratória bovina associada com *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somni* e *Mycoplasma bovis*; Tratamento de Queratoconjuntivite bovina associada a *Moraxella bovis* e *Neisseria spp.*; Tratamento de necrobacilose interdigital causada por *Fusobacterium necrophorum*, *Bacteróides melaninogenicus* e *B. nodosus*.

a) Tulathromycin – A novel single-dose triamilide antimicrobial for respiratory diseases in cattle and swine. Veterinary Therapeutics, v.6, p.83-95, 2005.

SAC: 0800 011 19 19 | www.zoetis.com.br
Para informações sobre a titularidade dos produtos consulte o site www.zoetis.com.br.

pulmonares de Interleucina-8 (CXCL8) e Leucotrieno B₄ (LTB₄), os dois mais potentes ativadores de neutrófilos [5,6]. Esse processo inibe a remoção de células inflamatórias por apoptose normal (morte celular programada), de forma que as células se acumulam e morrem por necrose no local da inflamação, exacerbando o dano tecidual. Assim, a DRB é um exemplo onde ambos os fatores de patogenidade bacteriana e grave processo inflamatório participam da patogenia da doença.

Os estudos aqui apresentados foram realizados para avaliar se DRAXXIN® apresenta benefícios anti-inflamatórios adicionais às suas propriedades

antimicrobianas, o que poderia explicar sua eficácia superior no ambiente clínico.

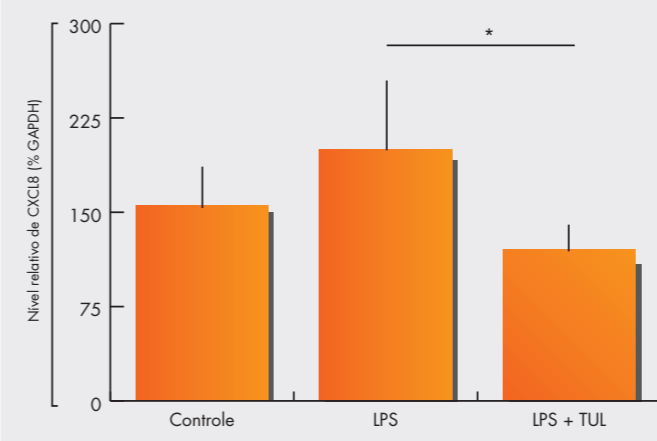
Definição de apoptose:

A palavra apoptose tem origem grega, e sua tradução literal remete ao “cair de folhas ou pétalas”. Em biologia, significa um tipo de morte celular programada, no qual a maquinaria celular especializada é ativada para realizar uma seqüência ordenada de eventos que conduzem à desagregação do DNA e morte da célula, sem causar reação inflamatória. Este processo ocorre durante o crescimento e o desenvolvimento do organismo, como parte do envelhecimento celular natural, e também em resposta à lesão celular, infecção ou exposição a drogas.

responsáveis pelo agravamento do processo inflamatório nos pulmões de bovinos infectados pela *M. haemolytica* [5]. DRAXXIN® inibiu a transcrição do RNA mensageiro de CXCL8, normalmente induzida pelo LPS bacteriano em neutrófilos bovinos (Figura 7).

Figura 7: Mensuração dos níveis relativos do RNA mensageiro de CXCL8 em neutrófilos bovinos ativados por LPS bacteriano e tratados com DRAXXIN® (LPS + TUL) ou não (LPS). Neutrófilos tratados com solução veículo e não expostos ao LPS bacteriano serviram como controles (Controle). *P < 0,05 (LPS vs. LPS + TUL).

Figura 7: DRAXXIN® inibiu a transcrição do RNA mensageiro do mediador pró-inflamatório CXCL8 em neutrófilos bovinos.



Conclusões

Estes resultados demonstram que DRAXXIN® auxilia na resolução do processo inflamatório em adição aos seus efeitos antimicrobianos [18]. Estas propriedades são devidas à indução de apoptose nos neutrófilos, e a um efeito imunomodulador direto que atenua a produção de mediadores pró-inflamatórios, tais como LTB₄ e CXCL8. O efeito é direto, independente das atividades antimicrobianas do antibiótico e, ao menos parcialmente, célula e de droga seletivo. Os mecanismos implicados nestas propriedades imunomoduladoras envolvem a inibição da cascata de sinalização do NF-κB. Uma vez que estes efeitos têm importantes conseqüências anti-

inflamatórias no animal infectado, eles potencialmente contribuem para a eficácia clínica superior de DRAXXIN®.

Referências

- Nutsch RG, Skogerboe TL, Rooney KA, Weigel DJ, Gajewski K, Lechtenberg KF. Comparative efficacy of tulathromycin, tilmosin, and florfenicol in the treatment of bovine respiratory disease in stocker cattle. *Vet Ther* 2005;6(2):167-179.
- Skogerboe TL, Rooney KA, Nutsch RG, Weigel DJ, Gajewski K, Kilgore WR. Comparative efficacy of tulathromycin versus florfenicol and tilmosin against undifferentiated bovine respiratory disease in feedlot cattle. *Vet Ther* 2005;6(2):180-196.
- Rooney KA, Nutsch RG, Skogerboe TL, Weigel DJ, Gajewski K, Kilgore WR. Efficacy of tulathromycin compared with tilmosin and florfenicol for the control of respiratory disease in cattle at high risk of developing bovine respiratory disease. *Vet Ther* 2005;6(2):154-166.
- Godinho KS, Wolf RM, Sherington J, Rowan TG, Sunderland SJ, Evans NA. Efficacy of tulathromycin in the treatment and prevention of natural outbreaks of bovine respiratory disease in European cattle. *Vet Ther* 2005;6(2):1528-3593.
- Hsuan SL, Kannan MS, Jeyaseelan S, Prakash YS, Malazdrewich C, Abrahamson MS, Sieck GC, Maheswaran SK. *Pasteurella haemolytica* leukotoxin and endotoxin induced cytokine gene expression in bovine alveolar macrophages requires NF- κ B activation and calcium elevation. *Microb Pathog* 1999;26:263-273.
- Henricks PA, Binkhorst GJ, Drijver AA, Nijkamp FP. *Pasteurella haemolytica* leukotoxin enhances production of leukotriene B₄ and 5-hydroxyicosatetraenoic acid by bovine polymorphonuclear leukocytes. *Infect Immun* 1992;60:3238-3243.
- Henson PM, Johnston RB Jr. Tissue injury in inflammation: Oxidants, proteinases, and cationic proteins. *J Clin Invest* 1987;79(3):669-674.
- Walker RD, Hopkins FM, Schultz TW, McCracken MD, Moore RN. Changes in leukocyte populations in pulmonary lavage fluids of calves after inhalation of *Pasteurella haemolytica*. *Am J Vet Res* 1985;46(12):2429-2433.
- Cox JG, Crossely J, Xing Z. Macrophage engulfment of apoptotic neutrophils contributes to the resolution of acute pulmonary inflammation in vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;12(2):232-237.
- Haslett C. Granulocyte apoptosis and its role in the resolution and control of lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt.2):S5-S11.
- Fadok VA, Bratton DL, Guthrie L, Henson PM. Differential effects of apoptotic versus lysed cells on macrophage production of cytokines: role of proteases. *J Immunol* 2001;166(11):6847-6854.
- Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions, and terms. *FASEB J* 2007;21(2):325-332.
- Gilroy DW, Lawrence T, Perretti M, Rossi AG. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3(5):401-416.
- Hallett JM, Leitch AE, Riley NA, Duffin R, Haslett C, Rossi AG. Novel pharmacological strategies for driving inflammatory cell apoptosis and enhancing the resolution of inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29(2):250-257.
- Rubin BK, Tamaaki J. Macrolide antibiotics as biological response modifiers. *Curr Opin Invest Drugs* 2000;1(2):169-172.
- Azuma A. Roles of macrolides in treatment of lung injury. In: Parnham MJ, Rubin BK, Tamaaki J, et al. *Antibiotics as antiinflammatory and immunomodulating agents*. Basel: Birkhauser (Basel, Springer) 2005:219-226.
- Evans NA. Tulathromycin: an overview of a new triamidine antibiotic for livestock respiratory disease. *Vet Ther* 2005;6(2):83-95.
- Fischer CD, Beatty JK, Zvaigne CG, Morck DW, Lucas ML, Buret AG. 2010. Anti-inflammatory benefits of antibiotic-induced neutrophil apoptosis: Tulathromycin induces caspase-3-dependent neutrophil programmed cell death and inhibits NF- κ B signaling and CXCL8 transcription. *Antimicrobial Ag Chemother* [2011; January issue].

Quadro Esquemático

Morte dos Neutrófilos pode ocorrer de duas formas:

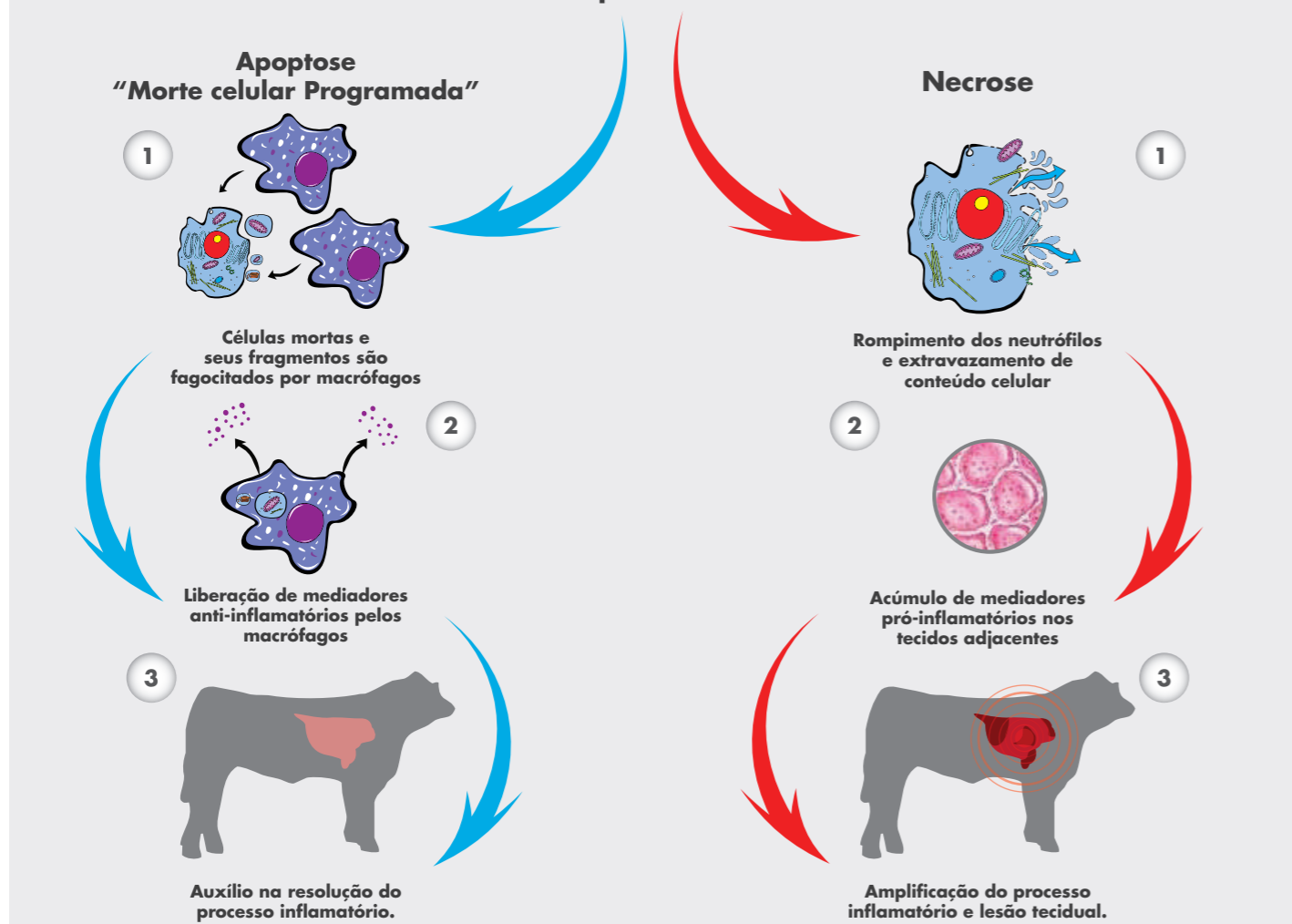
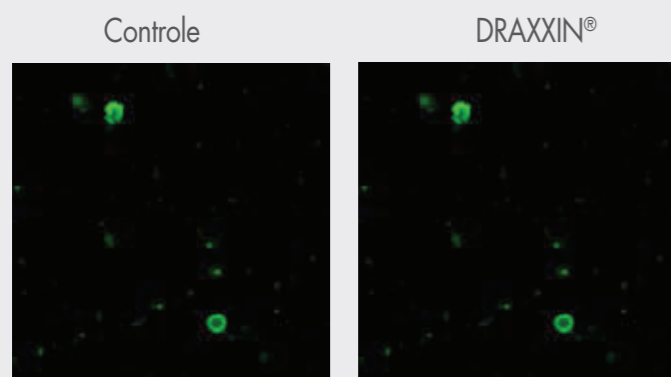


Figura 4: Coloração fluorescente de neutrófilos bovinos tratados (DRAXXIN®) ou não (Controle) com tulatromicina. A fluorescência verde indica a presença de fosfatidilserina na membrana externa de neutrófilos, um fenômeno típico da morte celular apoptótica. As lâminas foram carregadas com o mesmo número de células.

Figura 4: DRAXXIN® aumentou significativamente a indução de apoptose em neutrófilos bovinos.

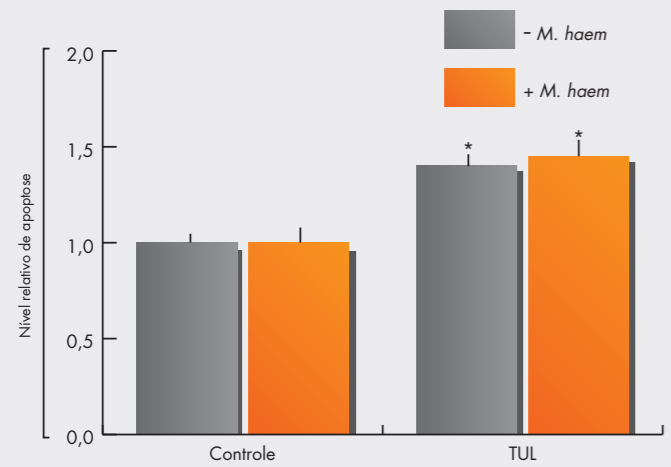


3. A apoptose induzida por DRAXXIN® em neutrófilos bovinos é independente de sua atividade antimicrobiana.

DRAXXIN® induziu apoptose em neutrófilos, independentemente da presença *M. haemolytica* (Figura 5).

Figura 5: Níveis de apoptose em neutrófilos em células bovinas incubadas com DRAXXIN® (TUL) ou não (Controle), na presença ou ausência de 2×10^7 *M. haemolytica* vivas. Valores foram calculados como taxa de absorvância relativa aos valores observados no grupo Controle. *P < 0,05 (TUL vs. Controle).

Figura 5: A indução de apoptose em neutrófilos por DRAXXIN® é independente de sua atividade antimicrobiana.

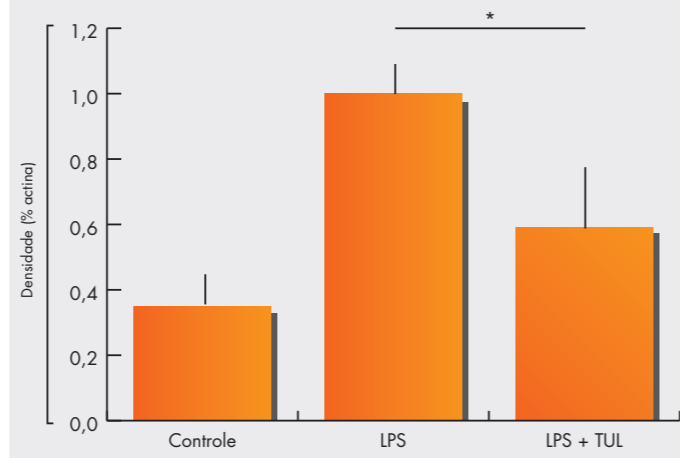


4. DRAXXIN® inibiu a fosforilação de IκBα e bloqueou a translocação nuclear da subunidade p65 do NF-κB.

Devido ao fato de as enzimas envolvidas na cascata apoptótica poderem clivar proteínas do NF-κB e, desse modo, impedir a transcrição dos genes de vários mediadores pró-inflamatórios, experimentos adicionais foram realizados para avaliar se os efeitos pró-apoptóticos de DRAXXIN® estão associados à modulação da sinalização de NF-κB. Assim como ocorre em células pulmonares infectadas por *M. haemolytica*, neutrófilos bovinos expostos aos LPS bacterianos apresentam níveis elevados de IκBα fosforilado. O tratamento das células com DRAXXIN® inibiu a indução da fosforilação de IκBα pelos LPS bacterianos (Figura 6).

Figura 6: Leituras de densitometria (western blot) para IκBα fosforilada em neutrófilos controle (Controle), ativados com LPS bacteriano (LPS) ou ativados com LPS bacteriano e tratados com DRAXXIN® (LPS + TUL). Dados de densitometria são expressos como porcentagem de actina (gene constitutivo usado como referência). *P < 0,05 (LPS vs. LPS + TUL).

Figura 6: DRAXXIN® inibiu a fosforilação de IκBα em neutrófilos bovinos ativados por lipopolissacarídeo bacteriano.



De forma semelhante, DRAXXIN® preveniu a translocação da subunidade p65 do NF-κB para o núcleo do neutrófilo, fenômeno normalmente observado após a ativação pelo LPS bacteriano.

5. Tulatromicina inibiu a transcrição do RNA mensageiro de CXCL8.

A CXCL8 é um mediador pró-inflamatório e um dos principais

A importância anti-inflamatória dos neutrófilos na apoptose:

Os macrófagos alveolares são responsáveis pela eliminação de partículas estranhas e coordenação da resposta inflamatória nos pulmões. Durante este processo, os macrófagos liberam substâncias quimioatrativas que induzem a migração de neutrófilos da corrente sanguínea para os pulmões. A migração de neutrófilos para os sítios de infecção bacteriana visa proteger rapidamente o hospedeiro da doença, de forma que três horas após uma infecção bacteriana inicial já é possível observarmos reações inflamatórias severas nos pulmões.

A morte de neutrófilos pode ocorrer de dois modos: necrose ou apoptose. Quando os neutrófilos morrem por necrose, as células se rompem, liberando compostos tóxicos nos tecidos, como radicais livres de oxigênio, enzimas proteolíticas e proteínas catiônicas [7]. Esta liberação descontrolada de moléculas reativas amplia ainda mais a lesão inflamatória local. No pulmão de um animal com DRB, a infiltração de neutrófilos e a apoptose estão descontroladas, culminando em acúmulo de neutrófilos necróticos nos tecidos pulmonares [8], danos inflamatórios extensos, insuficiência pulmonar e morte.

Em contraste à necrose, a apoptose de neutrófilos, contribui para a resolução da inflamação [9]. Na apoptose, não há extravasamento de conteúdo celular para o meio extracelular, pois as células apoptóticas e os seus fragmentos são removidos de forma ordenada por macrófagos (Quadro Esquemático) [9,10]. Mais significativamente, a eliminação dos neutrófilos que sofreram apoptose pelos macrófagos não induz a liberação de mediadores pró-inflamatórios - em vez disso desencadeiam a produção de mediadores anti-inflamatórios por aqueles macrófagos [11]. Portanto, a remoção de neutrófilos apoptóticos por fagocitose favorece a resolução do processo inflamatório e, por isso, tem sido proposta como novo alvo terapêutico para as doenças inflamatórias [12-14].

A forma como os neutrófilos morrem e são eliminados (apoptose ou necrose) ditará o resultado final do processo inflamatório. A necrose amplificará a inflamação, enquanto a apoptose auxiliará na resolução do processo.

Efeitos anti-inflamatórios dos macrolídeos:

Tradicionalmente, considera-se que os benefícios clínicos dos antibióticos são devidos somente à sua eficácia antimicrobiana. No entanto, recentes estudos científicos indicam que alguns antibióticos também atuam diretamente no processo inflamatório, o que potencialmente maximiza a eficácia clínica. Este fenômeno tem sido observado em estudos com macrolídeos [15,16], nos quais observaram-se modulação do recrutamento dos neutrófilos para o local da inflamação, alteração de secreção de compostos tóxicos pelos neutrófilos, redução da produção de mediadores pró-inflamatórios e indução da morte celular por apoptose. No entanto, os mecanismos relacionados às atividades pró-apoptóticas e anti-inflamatórias dos macrolídeos ainda não estão elucidados. Estas observações sugerem que a eficácia clínica superior de DRAXXIN® pode se dar através de efeitos imunomoduladores, que auxiliam na resolução do processo inflamatório.

Utilizando modelos experimentais de doença respiratória em bezerros em complemento a estudos com células extraídas de bovinos, os objetivos dos estudos aqui demonstrados foram:

- 1) Avaliar os efeitos de DRAXXIN® na indução da apoptose em neutrófilos;
- 2) Determinar se DRAXXIN® altera a produção de mediadores pró-inflamatórios;
- 3) Avaliar os efeitos de DRAXXIN® sobre a cascata de sinalização de NF-κB.

Métodos

1. Estudos em bezerros vivos

Bezerros machos saudáveis da raça Holandesa, com 2 a 3 semanas de idade, foram aleatoriamente distribuídos para receber um dos seguintes tratamentos: 1) Controle: administração intratraqueal de 10 mL de solução tampão, sem endotoxina; 2) Bezerros infectados, não tratados e desafiados com *M. haem.*: administração intratraqueal de 10 mL de solução tampão contendo 2×10^8 *M. haemolytica* vivas (biotipo A sorotipo 1, estirpe B122), sem endotoxina e injeção subcutânea de solução veículo; ou 3) Bezerros infectados e tratados com TUL: administração intratraqueal

de 10 mL de solução tampão contendo 2×10^8 *M. haemolytica* vivas, sem endotoxina e injeção subcutânea de 2,5 mg/Kg de tulatromicina (1 mL de DRAXXIN® para cada 40 Kg de peso corporal) no momento da infecção intra-traqueal.

Práticas de cuidados experimentais foram realizados de acordo com as normas do Conselho Canadense de Cuidados Animais. Amostras de lavados bronco-alveolar foram obtidas entre três e 24 horas após a inoculação para contagem bacteriana e avaliação das concentrações de LTB₄. Os resultados são apresentados nas Figuras 1 e 2.

2. Estudos em células purificadas

Experimentos adicionais foram realizados em células purificadas, expostas ou não a várias concentrações de tulatromicina ao longo do tempo (os dados aqui apresentados são de 2 mg/mL de DRAXXIN® durante 30 minutos). Os efeitos de DRAXXIN® na apoptose em neutrófilos e monócitos circulantes foram avaliados comparativamente a células epiteliais, endoteliais pulmonares e fibroblastos traqueais bovinos adquiridas comercialmente (ATCC, Manassas, VA, EUA). A indução de apoptose de neutrófilos também foi avaliada após exposição a concentrações equimolares de ceftiofur, oxitetraciclina e penicilina G. Utilizaram-se neutrófilos previamente ativados por LPS bacteriano e a técnica de *western blotting* para avaliar os efeitos de DRAXXIN® sobre eventos-chave na ativação do NF-κB (fosforilação de IκBα e translocação nuclear da subunidade p65). Isolamento de RNA e real-time PCR foram realizados para quantificar o RNA mensageiro de CXCL8 em neutrófilos similarmente ativados por exposição a LPS bacteriano (1 mg/mL). Os resultados são apresentados nas figuras 3 a 7.

3. Análises estatísticas

Os dados foram analisados por análise de variância, e as médias comparadas por meio do teste de Tukey. Significância estatística foi considerada quando $P < 0,05$. Os valores numéricos foram expressos como média ± erro padrão da média (EPM).

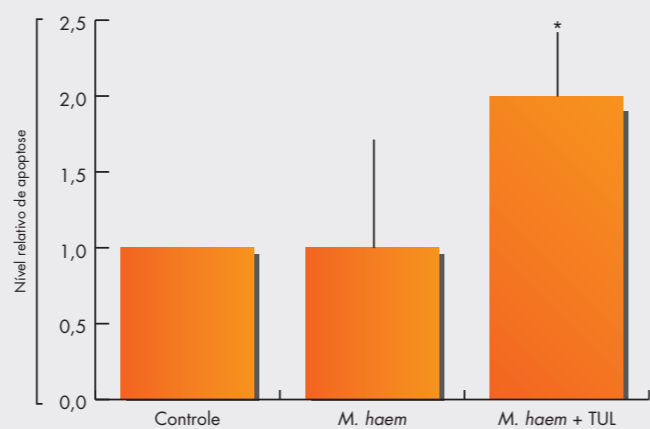
Resultados

1. DRAXXIN® induziu a apoptose em leucócitos de bezerros infectados com *M. haemolytica* e inibiu a produção de LTB₄ nos pulmões.

Números significativamente elevados de leucócitos apoptóticos foram encontrados nos lavados bronco-alveolares de bezerros tratados com DRAXXIN® em comparação aos bezerros infectados tratados com veículo ou dos animais infectados e sem tratamento. (Figura 1).

Figura 1: Níveis de apoptose de leucócitos em amostras de lavados bronco-alveolares isolados de bezerros submetidos ao tratamento Controle, desafiados com *M. haemolytica* (*M. haem*) ou tratados com DRAXXIN® e infectados com *M. haemolytica* (*M. haem* + TUL), três horas após a infecção. Os valores foram calculados como taxa de absorvância relativa aos valores mensurados no grupo Controle. * $P < 0,05$.

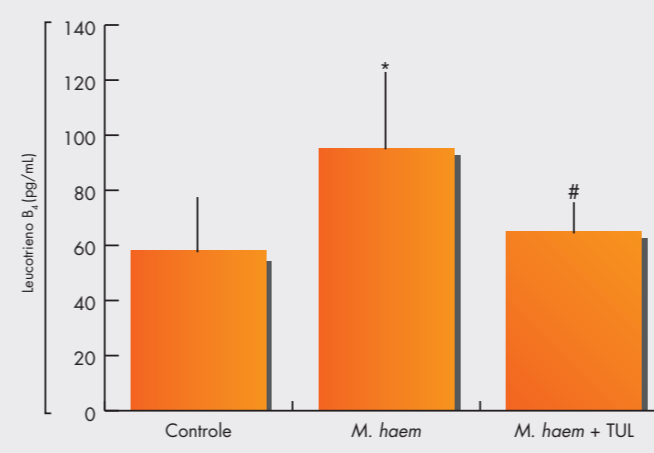
Figura 1: DRAXXIN® induziu a apoptose de neutrófilos em pulmões de bovinos infectados por *M. Haemolytica*.



Após 24 horas da infecção, observou-se aumento significativo da concentração de LTB₄ no lavado broncoalveolar de bezerros infectados e não tratados; esta produção adicional de LTB₄ não ocorreu em animais tratados com DRAXXIN® (Figura 2).

Figura 2: Concentrações de LTB₄ em lavados bronco-alveolares de bezerros submetidos ao tratamento Controle, infectados com *M. Haemolytica* (*M. haem*) ou infectados com *M. haemolytica* e tratados com DRAXXIN® (*M. haem* + TUL), 24 horas após a infecção. * $P < 0,05$ (*M. haem* vs. Controle); * $P < 0,05$ (*M. haem* + TUL vs. *M. haem*).

Figura 2: DRAXXIN® inibiu a produção de LTB₄ pró-inflamatório em pulmões bovinos infectados.



Três horas após a infecção, os lavados bronco-alveolares dos bezerros infectados com *M. haemolytica*, mas não do grupo Controle, apresentaram elevadas contagens bacterianas e de neutrófilos (> 90% das células). O tratamento com DRAXXIN® diminuiu significativamente a contagem bacteriana nos pulmões 24 horas após a infecção (60 bactérias/mL vs. $2,5 \times 10^6$ bactérias/mL), mas não influenciou a contagem de neutrófilos dos bezerros infectados (*M. haem* vs. *M. haem* + TUL; $P > 0,05$).

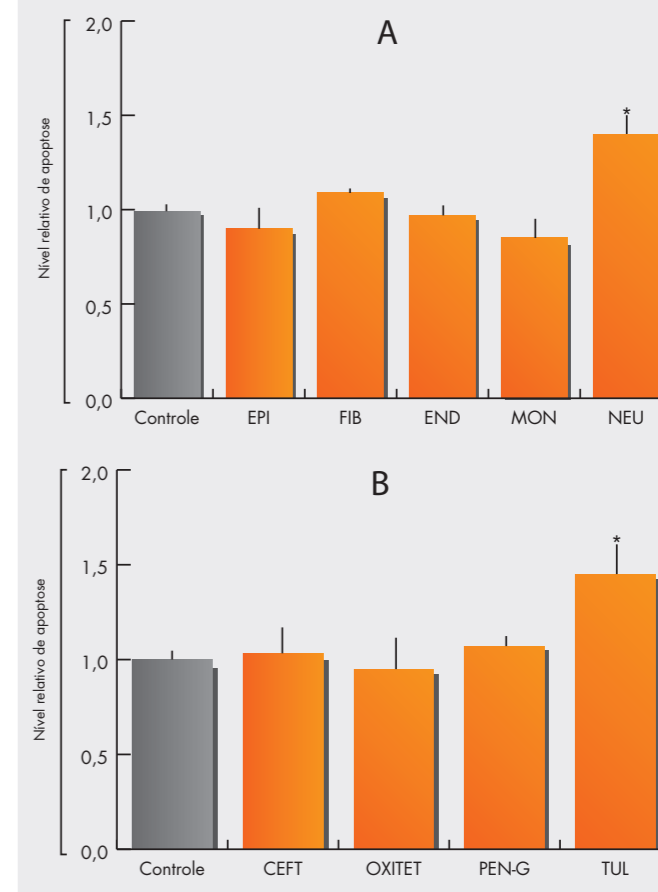
2. DRAXXIN® induziu apoptose, mas não necrose, em neutrófilos circulantes bovinos. O efeito é célula e droga seletivo.

Para investigar os efeitos pró-apoptóticos in vivo da tulatromicina, neutrófilos foram incubados com várias concentrações de tulatromicina. Após 30 minutos de incubação, 1 mg/mL e 2 mg/mL de tulatromicina resultaram em aumento significativo de apoptose comparado com o controle. Após duas horas de incubação, 50 mg/mL e 0,5 mg/mL de tulatromicina também induziram apoptose de neutrófilos. Consistentemente com estudos anteriores, nos quais o acúmulo de tulatromicina no meio intracelular de neutrófilos foi 26 vezes superior às concentrações extracelulares [17], e considerando os resultados previamente mencionados, selecionou-se a concentração de 2 mg/mL de tulatromicina para os estudos posteriores, visando melhor simular as condições fisiológicas. DRAXXIN® induziu apoptose em neutrófilos, mas não em células endoteliais pulmonares, células epiteliais, fibroblastos

traqueais, monócitos circulantes ou macrófagos bovinos (Figura 3A). Em concentrações equimolares, DRAXXIN® induziu apoptose em neutrófilos, o que não ocorreu com a penicilina, ceftiofur ou oxitetraciclina (Figura 3B). Sabese que a morte programada dos neutrófilos não afeta a sua migração para o local da inflamação, nem interfere nas suas atividades antimicrobianas [9-12].

Figura 3: Indução de apoptose em (A) células epiteliais (EPI), fibroblastos (FIB), células endoteliais (END), monócitos circulantes (MON), macrófagos (MAC) e neutrófilos (NEU) bovinos, tratadas com DRAXXIN® ou (B) ceftiofur (CEFT), oxitetraciclina (OXITET), penicilina G (PEN-G), em concentrações equimolares. Os valores foram calculados como a taxa de absorvância relativa aos valores observados em células controle incubadas com HBSS. * $P < 0,05$ (PMN vs. Controle; TUL vs. Controle).

Figuras 3A e 3B: A apoptose induzida por DRAXXIN® é, ao menos parcialmente, célula e droga seletiva.



A avaliação de neutrófilos corados com iodo propídio Annexin-V-FITC confirmou que DRAXXIN® induz apoptose celular, mas não necrose (Figura 4).