

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS –  
FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**

**Mecanismos envolvidos no efeito  
antinociceptivo periférico dos diterpenos  
do café: cafestol e caveol**

**LUCIANA SOUZA GUZZO**

**BELO HORIZONTE  
2012**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS –  
FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**

**Mecanismos envolvidos no efeito antinociceptivo  
periférico dos diterpenos do café: cafestol e caveol**

**LUCIANA SOUZA GUZZO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências Biológicas – Fisiologia  
e Farmacologia do Instituto de Ciências  
Biológicas da Universidade Federal de Minas  
Gerais, como parte integrante dos requisitos para  
a obtenção do título de Doutora em Ciências  
Biológicas, área de concentração Farmacologia.

**ORIENTADOR: IGOR DIMITRI GAMA DUARTE**

**BELO HORIZONTE  
2012**

***Dedicatória***

***Aos meus pais, Luiz Carlos e Josélia***, pelos exemplos de caráter, humildade, persistência e coragem e por jamais medirem esforços para esse momento acontecer.

Vocês são minha fortaleza, meu esteio e fonte inesgotável de sabedoria.

***Ao meu irmão Alfredo***, por ser meu amigo fiel de todas as horas.

***Ao meu esposo Pablo***, pelo apoio e incentivo constantes, pela cumplicidade e amor.

***À Deus***, pelas dádivas recebidas e pela presença constante em minha vida.

## RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito antinociceptivo do cafestol e do caveol e investigar a participação de opióides e canabinóides endógenos, do óxido nítrico (NO), do segundo mensageiro GMPc e de canais para potássio na antinocicepção periférica induzida por esses diterpenos. Para tal, foi utilizado o teste de compressão da pata de ratos e a hiperalgesia foi induzida pela administração intraplantar de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>).

A administração intraplantar de cafestol ou caveol induziu antinocicepção periférica dose-dependente frente ao efeito hiperalgésico da PGE<sub>2</sub>. Esse efeito, mesmo para a maior dose foi local, uma vez que não produziu efeito na pata contralateral, sendo essa a dose adotada nos experimentos subsequentes.

O pré-tratamento com o antagonista de receptores opióides reverteu o efeito antinociceptivo do cafestol e do caveol e o inibidor de aminopeptidases aumentou o efeito antinociceptivo desses diterpenos na dose intermediária. Além disso, o ensaio imuno-histoquímico para  $\beta$ -endorfina mostrou uma maior intensidade de imunorreatividade para  $\beta$ -endorfina no epitélio da superfície plantar da pata de ratos tratados com cafestol e caveol.

O efeito antinociceptivo periférico do cafestol e do caveol foi revertido pelo antagonista de receptores canabinóides CB<sub>1</sub>, mas não pelo antagonista de receptores canabinóides CB<sub>2</sub>. Adicionalmente, o inibidor da hidrolase de amida de ácido graxo e o inibidor da recaptação de anandamida, mas não o inibidor da monoacilglicerol lipase, intensificaram o efeito antinociceptivo periférico do cafestol e do caveol na dose intermediária. Além disso, o caveol aumentou os níveis de anandamida, mas não de 2-AG, no tecido da superfície plantar da pata de ratos.

O efeito antinociceptivo periférico do cafestol e do caveol foi antagonizado pelo inibidor não seletivo da NO sintase (NOS) e pelo inibidor seletivo da NOS neuronal. Todavia, inibidores da NOS endotelial e induzível não modificaram o efeito antinociceptivo desses diterpenos.

O inibidor da guanilato ciclase solúvel bloqueou a ação do cafestol e do caveol e o inibidor de fosfodiesterase de GMPc aumentou o efeito antinociceptivo da dose intermediária desses diterpenos. Adicionalmente, o cafestol e o caveol aumentaram os níveis de nitrito no tecido da superfície plantar da pata de ratos, indicando que esses diterpenos são capazes de induzir a liberação de NO.

O bloqueador específico de canais para  $K^+$  sensíveis ao ATP antagonizou o efeito antinociceptivo do cafestol e do caveol. Entretanto, o bloqueador de canais para  $K^+$  dependentes de voltagem e os bloqueadores de canais para  $K^+$  ativados por  $Ca^{2+}$  de baixa e de alta condutância não se mostraram efetivos em reverter tal efeito.

Os resultados do presente trabalho demonstram, pela primeira vez, o efeito antinociceptivo do cafestol e do caveol e, além disso, fornecem evidências de que esse efeito é resultante da liberação de opióides e canabinóides endógenos e da ativação da via NO/GMPc/canais para  $K^+$  sensíveis ao ATP.

Palavras-chave: antinocicepção periférica, café, cafestol, caveol, opióide, canabinóide, óxido nítrico, GMP cíclico, canais para  $K^+$