

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Estudo sobre a participação dos sistemas noradrenérgico, opioidérgico, canabinoidérgico e de canais para cloreto ativados por cálcio na antinocicepção periférica induzida por dipirona e diclofenaco.**

**Lívia Caroline Resende Silva**

**2011**

***Lívia Caroline Resende Silva***

**Estudo sobre a participação dos sistemas  
noradrenérgico, opioidérgico, canabinoidérgico e de  
canais para cloreto ativados por cálcio na  
antinociceção periférica induzida por dipirona e  
diclofenaco.**

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Ciências Biológicas -  
Fisiologia e Farmacologia - do Instituto de  
Ciências Biológicas da Universidade Federal  
de Minas Gerais, como requisito parcial à  
obtenção do grau de mestre em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Igor Dimitri Gama Duarte

**Belo Horizonte**

**2011**

## RESUMO

A ação analgésica de drogas antiinflamatórias não esteroidais (DAINEs) tem sido explicada desde 1971, pelo estudo de VANE, como resultante da inibição das enzimas ciclooxigenases (COXs) e portanto inibição da síntese de prostaglandinas. Entretanto na década de 90, outros sistemas foram implicados nessa antinocicepção induzida por DAINES.

A melhor compreensão sobre os mecanismos de ação analgésica da dipirona e diclofenaco pode ser o caminho inicial para o desenvolvimento de uma nova classe de drogas analgésicas periféricas, com ação no nociceptor já sensibilizado e sem uma ação inibitória na síntese de metabólitos do ácido araquidônico. O presente estudo teve como objetivo investigar a participação dos sistemas noradrenérgico, opioidérgico, canabinoidérgico e de canais para cloreto ativados por cálcio (CaCC) na antinocicepção periférica induzida por dipirona e diclofenaco. O agente hiperalgésico de escolha para esse estudo foi prostaglandina E<sub>2</sub> (2 µg /pata) e a algiesimetria foi realizada pelo método do limiar de retirada da pata de rato submetida à compressão mecânica, descrito originalmente por Randall e Selitto (1957). A administração intraplantar de diclofenaco (5, 10 e 20 µg) e dipirona (10, 20 e 40 µg) induziu antinocicepção de maneira dose-dependente frente ao estímulo hiperalgésico, prostaglandina E<sub>2</sub>. As doses de 20 e 40 µg por pata de diclofenaco e dipirona, respectivamente, induziram intenso efeito antinociceptivo apenas periférico e portanto foram utilizadas para os experimentos subsequentes.

O pré-tratamento dos animais com guanetidina (30 mg/kg, por três dias) foi capaz de antagonizar a antinocicepção periférica induzida por dipirona e diclofenaco, sugerindo a participação do sistema noradrenérgico na antinocicepção induzida por esses analgésicos. A partir desse resultado investigamos os receptores adrenérgicos

envolvidos no efeito antinociceptivo das DAINEs. O pré-tratamento com o antagonista clássico dos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos ioimbina (5, 10 e 20  $\mu\text{g/pata}$ ) e o antagonista seletivo para o subtipo  $\alpha_{2C}$  rauwoscina (10, 15 e 20  $\mu\text{g/pata}$ ) preveniu de forma dose-dependente a ação antinociceptiva periférica do diclofenaco (20  $\mu\text{g/pata}$ ) e dipirona (40  $\mu\text{g/pata}$ ). Todavia, os antagonistas para os subtipos  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  e  $\alpha_{2D}$  (BRL 44 480, imiloxana e RX 821002, respectivamente; 20  $\mu\text{g/pata}$ ) não se mostraram capazes de bloquear a antinocicepção produzida pelas DAINEs. Prazosina, um antagonista dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos (0,5, 1 e 2  $\mu\text{g/pata}$ ), antagonizou de maneira dose-dependente o efeito antinociceptivo periférico da dipirona e diclofenaco. De forma semelhante propranolol, um antagonista dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos, antagonizou de maneira dose-dependente a analgesia das DAINEs testadas nesse estudo.

Buscando investigar a participação de opioides na antinocicepção periférica pelos DAINEs, os receptores  $\mu$ ,  $\delta$  e  $\kappa$  opioides foram bloqueados utilizando os respectivos antagonistas, cloccinamox (40  $\mu\text{g/pata}$ ), naltrindole (50  $\mu\text{g/pata}$ ) e norbinaltorfimina (Nor-BNI, 80  $\mu\text{g/pata}$ ). Houve bloqueio apenas com o uso do Nor-BNI, sugerindo que somente a ativação do receptor  $\kappa$  opioide parece estar envolvida na indução da antinocicepção periférica por diclofenaco e dipirona.

O Bloqueio dos receptores canabinoides  $\text{CB}_1$  e  $\text{CB}_2$  pelo uso dos antagonistas AM251 (80  $\mu\text{g/pata}$ ) e AM630 (100  $\mu\text{g/pata}$ ) não alterou a antinocicepção induzida pelas DAINEs desse estudo.

Por fim, ácido niflúmico, bloqueador do canal para cloreto ativado por cálcio (CaCC), nas doses de 32 e 64  $\mu\text{g/pata}$ , não modificou a antinocicepção periférica das DAINEs.

Este estudo fornece evidências da participação dos sistemas noradrenérgico e opioidérgico na antinocicepção periférica induzida por diclofenaco e dipirona. Especificamente, a ativação dos receptores  $\alpha_1$ ,  $\alpha_{2C}$  e  $\beta$ -adrenérgicos e  $\kappa$  opioide parece estar envolvida. A ativação dos receptores canabinóides  $\text{CB}_1$  e  $\text{CB}_2$  e CaCC parece não ser importante para a atividade antinociceptiva periférica das DAINEs.

**PALAVRAS CHAVES:** DAINEs, antinociceção periférica, canabinóide, opióide.