

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

Fernanda Crunfli

**Participação da via endocanabinoide
no mecanismo de ação da Dipirona**

Alfenas/MG

2013

FERNANDA CRUNFLI

Participação da via endocanabinoide no
mecanismo de ação da Dipirona.

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre do Programa de Pós-Graduação de Biociências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Neurociência e comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Giusti-Paiva.

Alfenas/MG

2013

Crunfli, Fernanda.

Participação da via endocanabinoide no mecanismo de ação da
Dipirona / Fernanda Crunfli. - 2013.
106 f. -

Orientador: Alexandre Giusti-Paiva.

Dissertação (Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde) -
Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2013.

FERNANDA CRUNFLI

Participação da via endocanabinoide no
mecanismo de ação da Dipirona.

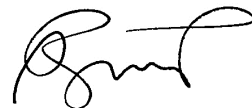
A Banca examinadora abaixo-assinada aprova a
Dissertação apresentada como parte dos requisitos
para obtenção do título de Mestre do Programa de
Pós-Graduação de Biociências Aplicadas à Saúde da
Universidade Federal de Alfenas. Área de
concentração: Neurociência e comportamento.
Orientador: Prof. Dr. Alexandre Giusti-Paiva.

Aprovada em: 11.06.2013

Profº ALEXANDRE GIUSTI PAIVA

Instituição: UNIFAL-MG

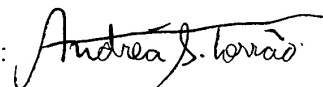
Assinatura:



Profº. Andréa da Silva Torrão

Instituição: ICB-USP

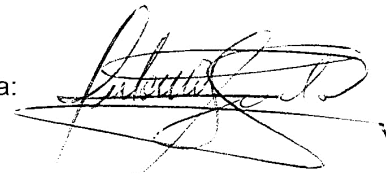
Assinatura:



Profº. Antonio Carlos Bem

Instituição: UNIFAL-MG

Assinatura:



*Dedico esse trabalho aos meus pais,
Pelo amor incondicional, e pela amizade
que me permitiram trilhar meu caminho
acreditando em quem eu sou.*

AGRADECIMENTOS

A Deus e aqueles que de maneira invisível aos meus olhos, mas muito sensível ao meu coração, trabalharam a cada momento no auxílio da minha evolução espiritual.

A minha família: Edi, minha mãe e melhor amiga, pelo seu amor incrível e sua alegria de viver; ao JJ, meu pai e amigo, pelo amor, apoio e ensinamentos, e ao meu irmão André, pela amizade e parceria. A conquista desse grau acadêmico não teria sido possível sem apoio de vocês.

Ao Renato, meu namorado, melhor amigo e companheiro. Agradeço por todo amor, carinho e paciência comigo. “E por amor... Serei... Serás... Seremos”

A minha vó (*in memoriam*), pela mulher inspiradora e guerreira.

A minha tia Liliane e tio Humberto pelo amor, amizade e força.

Ao Professor Alexandre Giusti-Paiva, agradeço pelos ensinamentos, orientação, confiança e amizade.

Ao Professor Valdemar Paffaro Júnior, orientador do PPG Biociências, por todo apoio ao nosso programa.

A Antonieta, por toda dedicação e presteza aos alunos da pós-graduação.

As amigas Lidi, Helô e Fabis, pelos momentos de amizade, pela força e muito carinho. Agradeço as palavras de incentivo, os momentos de lazer e boas risadas.

Aos amigos do laboratório Vanessa, Vivis, Michael, Silvinha, Laísa, Layla e Mara, obrigada pelo apoio, pelo ombro amigo, pelas críticas, colaborações e discussões científicas.

E a todos do laboratório de Fisiologia, que de alguma maneira contribuíram para esse trabalho.

Aos meus amigos da vida: Laris, Marília, Mari, Ge, Leo, Amandinha, Gui, Igor, Pri, Bonce, Tonce, Ber, Paul e Nathaly, pelos momentos de filosofia, diversão, pela bela amizade que torna meu caminho mais alegre.

Ao apoio financeiro da CAPES, FAPEMIG e CNPQ.

A UNIFAL-MG por tornar possível a realização desse trabalho.

*Isso de a gente querer ser exatamente o que a gente é,
ainda vai nos levar além.*

Paulo Leminski

RESUMO

A Dipirona é um medicamento anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) fraco, utilizado principalmente como analgésico e antitérmico. No entanto, existem incertezas quanto ao mecanismo de ação da Dipirona e de outros AINEs, uma vez que inibidores da COX (ciclooxigenase) mais potentes que a Dipirona não possuem efeitos antitérmicos tão evidentes. Existem algumas hipóteses de que o mecanismo da Dipirona possa modular outras vias, entre elas, a via dos endocanabinoides. Diante disso, o objetivo desse trabalho foi avaliar uma possível participação do sistema endocanabinoide nos efeitos provocados pela Dipirona tendo como base os efeitos tetrade dos canabinoides, sendo esses: um estado antinoceptivo, indução ao estado cataléptico, hipolocomoção e hipotermia. Tais efeitos foram avaliados a partir dos testes de Placa quente e Catalepsia e do controle da locomoção e da temperatura corpórea dos animais. Para a realização dos experimentos foram utilizados camundongos *Swiss* machos (40-50g). Na primeira etapa, os animais foram divididos nos seguintes grupos: Salina (10 mL/kg, i.p.) grupo controle e Dipirona (10 mg/kg, 50 mg/kg, 200 mg/kg ou 500 mg/kg, i.p.); na segunda, em grupo Veículo, WIN 55,212-2 (0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg ou 3,0 mg/kg, i.p.); e na terceira etapa, Veículo (Salina, Tween e DMSO, 8:1:1, i.p.) + Salina, Veículo + Dipirona (200 ou 500mg/kg, i.p), AM251 (3 ou 10 mg/kg, i.p.) + Salina e AM251 + Dipirona. A fim de avaliar o mecanismo de hipotermia, foi utilizado o antagonista do receptor TRPV1, Capsazepina (10 mg/kg, i.p.) para avaliação da temperatura. Para análises estatísticas, foi realizada análise de variância (ANOVA one-way ou two-way), seguida do pós-teste de Newman-Keuls ou do teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. De acordo com os testes realizados, a Dipirona provocou uma redução da atividade locomotora acompanhada de um aumento da latência para resposta térmica analgésica e induziu um estado cataléptico e um estado de hipotermia, similares aos efeitos provocados pelo agonista canabinoide, WIN 55,212-2. Já o antagonista canabinoide AM251, reverteu os efeitos provocados pela Dipirona em relação à atividade locomotora, ao estado cataléptico e a resposta térmica analgésica. Em relação à hipotermia, os antagonistas dos receptores CB1 e TRPV1 acentuaram essa

diminuição da temperatura corpórea provocada pela Dipirona. Os resultados indicam uma participação do sistema endocanabinoide, em especial do receptor CB1, na analgesia, na indução ao efeito cataléptico e na hipolocomoção. Já em relação à hipotermia, não há a participação dos receptores CB1 e TRPV1, porém considera-se uma hipótese de haver envolvimento de outro receptor canabinoide. O mecanismo da Dipirona é complexo, e envolve diversos outros sistemas moduladores, entre eles a via endocanabinoide.

Palavras-chave: Dipirona. Endocanabinoide. Efeito tétrede.

Abstract

Dipyrone is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used mainly as an analgesic and antipyretic. However, there are doubts concerning the mechanisms dipyrone uses to reduce the temperature, as COX (cyclooxygenase) inhibitors, stronger than dipyrone, haven't had antipyretic effects so evident. There are some hypotheses that the mechanism of dipyrone can modulate other routes, including the route of endocannabinoids. Thus, the aim of this study was to evaluate the possible role of the endocannabinoid system in the effects induced by dipyrone based on the Tetrad effects of cannabinoids, these being: a state antinoceptive, inducing cataleptic, hypolocomotion and hypothermia, from the hot plate test and catalepsy, and evaluation of locomotion and body temperature of the animals. For the experiments we used male Swiss mice (40-50g). In the first stage, the animals were divided into the following groups: Saline (10 mL/kg, i.p.) - control group, Dipyrone (10 mg/kg, 50 mg/kg, 200 mg/kg or 500 mg/kg, i.p.). In the second group: Vehicle, WIN 55.12-2 (0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg or 3.0 mg/kg, i.p.) and in the third step, the groups were Vehicle (Saline, Tween and DMSO, 8:1:1, i.p.) + Saline, Vehicle + Dipyrone (200 or 500 mg/kg, ip), AM251 (3 or 10 mg/kg, i.p.) + Saline and AM251 + Dipyrone. In order to evaluate the mechanism of hypothermia was used TRPV1 receptor antagonist, capsazepine (10 mg/kg, i.p.) for temperature evaluation. For statistical analyzes were performed analysis of variance (ANOVA one-way or two-way), followed by post-test Newman-Keuls, or by multiple comparison test of Tukey-Kramer. Values $p < 0.05$ were considered significant. According to the tests, dipyrone caused a decrease of locomotor activity, accompanied by an increase of latency to thermal analgesic response, and induced a cataleptic and hypothermic state, similar to the effects caused by the cannabinoid agonist, WIN 55,212-2. And cannabinoid antagonist AM251 reversed the effects caused by dipyrone, in relation to locomotor activity, the cataleptic response and thermal analgesic. As for hypothermia, the antagonists of CB1 and TRPV1 that reduction in body temperature caused by dipyrone accentuated. The results indicate an involvement of the endocannabinoid system, especially the CB1 receptor in analgesia, induction to the cataleptic effect and hypolocomotion. Already, as for hypothermia, there's no involvement of CB1 and TRPV1, but there is a possibility of the involvement of other cannabinoid receptor,

which requires specific experiments to better understand this system. The mechanism of dipyrone is complex and involves several other modulatory systems, including the endocannabinoid pathway.

Key words: dipyrone. Endocannabinoid. Tetrad effect's.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Estrutura de Dipirona e dos metabolitos MAA e AA.....	19
Figura 2	- Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não hormonais.....	20
Figura 3	- Representação esquemática da ação endocanabinoide.....	23
Figura 4	- Esquemático da Biotelemetria.....	34
Gráfico 1	- Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos.....	36
Gráfico 2	- Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos no tempo de 30 minutos após tratamento.....	36
Gráfico 3	- Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos no tempo de 60 minutos após tratamento.....	37
Gráfico 4	- Efeito do agonista canabinoide WIN 55,212-2, administrado por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos.	38
Gráfico 5	- Efeito do agonista canabinoide WIN 55,212-2, administrado por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos no tempo de 30 minutos após o tratamento.....	38
Gráfico 6	- Efeito agonista canabinoide WIN 55,212-2, administrado por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos no tempo de 60 minutos após tratamento.....	39
Gráfico 7	- Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos.....	40
Gráfico 8	- Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongo após 30 minutos dos tratamentos.....	40
Gráfico 9	- Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com Dipirona, administrada por via	

	intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos após 60 minutos dos tratamentos.....	41
Gráfico 10 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos após 120 minutos dos tratamentos.....	42
Gráfico 11 -	Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos.....	43
Gráfico 12 -	Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos após 30 minutos dos tratamentos.....	44
Gráfico 13 -	Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos após 60 minutos dos tratamentos.....	44
Gráfico 14 -	Efeito do agonista canabinoide WIN 55,212-2, administrado por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos.....	45
Gráfico 15 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos.....	46
Gráfico 16 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos após 30 minutos dos tratamentos.....	47
Gráfico 17 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos após 60 minutos dos tratamentos.....	48
Gráfico 18 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos após	

	120 minutos dos tratamentos.....	49
Gráfico 19 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos após 240 minutos dos tratamentos.....	49
Gráfico 20 -	Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no Campo aberto. Análise do número de entradas centrais no campo.....	50
Gráfico 21 -	Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no Campo aberto. Análise do número de entradas na periferia do campo.....	51
Gráfico 22 -	Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no Campo aberto. Análise do número total de locomoção no campo.....	51
Gráfico 23 -	Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no Campo aberto. Análise do número de rearings.....	52
Gráfico 24 -	Efeito do agonista de canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, no Campo aberto, análise do número de entradas no centro do campo.....	53
Gráfico 25 -	Efeito do agonista de canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, no Campo aberto. Análise do número de entradas na periferia do campo.....	54
Gráfico 26 -	Efeito do agonista de canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, no Campo aberto. Análise do total de locomoção.....	55
Gráfico 27 -	Efeito do agonista de canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, no Campo aberto. Análise do número de rearings.....	55
Gráfico 28 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste Campo aberto em camundongos.	

	Análise do número de entradas no centro do campo.....	56
Gráfico 29 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste Campo aberto em camundongos. Análise do número de entradas na periferia do campo.....	57
Gráfico 30 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste Campo aberto em camundongos. Análise do número total de locomoção.....	58
Gráfico 31 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste Campo aberto em camundongos. Análise do número de rearings.....	59
Gráfico 32 -	Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos - Variação da temperatura.....	60
Gráfico 33 -	Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos - Índice Térmico.....	60
Gráfico 34 -	Efeito do agonista canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos - Variação da temperatura.....	61
Gráfico 35 -	Efeito do agonista canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos - Índice Térmico	62
Gráfico 36 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251 (3 mg/kg), em animais tratados com Dipirona 500mg/kg, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos - Variação da temperatura.....	63
Gráfico 37 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251 (3 mg/kg), em animais tratados com Dipirona 500mg/kg, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos - Índice Térmico.....	64

Gráfico 38 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251 (3 mg/kg), em animais tratados com Dipirona 200 mg/kg, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos – Variação da temperatura.....	65
Gráfico 39 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251 (3 mg/kg), em animais tratados com Dipirona 200 mg/kg, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos - Índice Térmico.....	65
Gráfico 40 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251 (10 mg/kg), em animais tratados com Dipirona 200 mg/kg, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos - Variação da temperatura.....	66
Gráfico 41 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251 (10 mg/kg), em animais tratados com Dipirona 200 mg/kg, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos – Índice Térmico.....	67
Gráfico 42 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista do receptor TRPV1, Capsazepina, em animais tratados com AM251 (10 mg/kg) e depois Dipirona 200 mg/kg, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos - Variação da temperatura.....	68
Gráfico 43 -	Efeito do pré-tratamento de antagonista do receptor TRPV1, Capsazepina, em animais tratados com AM251 (10 mg/kg) e depois Dipirona 200 mg/kg, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos – Índice Térmico.....	68
Figura 5 -	Via dos ecosanoides.....	72

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	DIPIRONA.....	18
1.2	SISTEMA ENDOCANABINOIDE.....	22
1.3	SISTEMA ENDOCANABINOIDE X ANALGESIA.....	24
1.4	SISTEMA ENDOCANABINOIDE X CATALEPSIA.....	25
1.5	SISTEMA ENDOCANABINOIDE X LOCOMOÇÃO.....	26
1.6	SISTEMA ENDOCANABINOIDE X HIPOTERMIA.....	27
2	OBJETIVOS	29
2.1	OBJETIVO GERAL.....	29
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICOS.....	29
3	MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1	ANIMAIS.....	30
3.2	GRUPO EXPERIMENTAIS.....	30
3.3	TESTE DA PLACA QUENTE (HOT PLATE).....	31
3.4	CATALEPSIA.....	32
3.5	CAMPO ABERTO (OPEN FIELD).....	32
3.6	AVALIAÇÃO DA TEMPERATURA →BIOTELEMETRIA.....	33
3.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
4	RESULTADOS	35
4.1	RESULTADOS DO TESTE DA PLACA QUENTE (HOT PLATE).....	35
4.1.1	<i>Efeito da Dipirona na latência para resposta ao estímulo termoceptivo.....</i>	<i>35</i>
4.1.2	<i>Efeito do agonista canabinoide WIN 55,212-2 na latência para resposta ao estímulo termoceptivo.....</i>	<i>37</i>
4.1.3	<i>Efeito do antagonista de canabinoide (AM251) na latência para resposta ao estímulo termoceptivo.....</i>	<i>39</i>
4.2	RESULTADOS DO TESTE DE CATALEPSIA.....	42

4.2.1	<i>Efeito da Dipirona no teste de Catalepsia.....</i>	42
4.2.2	<i>Efeito do agonista canabinoide (WIN 55,212-2) no teste de Catalepsia.....</i>	45
4.2.3	<i>Efeito do antagonista canabinoide (AM251) no teste de Catalepsia.....</i>	46
4.3	RESULTADOS DO CAMPO ABERTO (OPEN FIELD).....	49
4.3.1	<i>Efeito da Dipirona no Campo aberto.....</i>	50
4.3.2	<i>Efeito do agonista canabinoide (WIN 55,212-2) no Campo aberto.....</i>	52
4.3.3	<i>Efeito do antagonista canabinoide (AM251) no Campo aberto.....</i>	55
4.4	RESULTADOS DA BIOTELEMETRIA.....	59
4.4.1	<i>Efeito da Dipirona na Biotelemetria.....</i>	59
4.4.2	<i>Efeito do agonista canabinoide (WIN 55,212-2) na Biotelemetria.....</i>	61
4.4.3	<i>Efeito do antagonista canabinoide (AM251) na Biotelemetria.....</i>	62
4.4.4	<i>Efeito do antagonista de TRPV1 (Capsazepina) na Biotelemetria.....</i>	67
5	DISCUSSÃO.....	69
6	CONCLUSÃO.....	77
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78

1 INTRODUÇÃO

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) conhecidos pela humanidade há cerca de cem anos, fazem parte dos medicamentos mais utilizados no mundo e na prática médica. Apresentam um amplo espectro de indicações terapêuticas, como analgesia, anti-inflamação e antipirese (DUBOIS et al., 1998). Dentro do grupo dos AINEs estão os fármacos ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, acetaminofeno, nimesulida, ácido salicílico, Dipirona sódica e outros. A Dipirona é bastante utilizada pela população brasileira por ser um medicamento isento de prescrição (MIP), de baixo custo e com diferentes formulações farmacêuticas (solução oral, injetável, comprimidos) (KNAPPMANN, et al., 2010).

1.1 DIPIRONA

A Dipirona (FIGURA 1) ou *metamizole sodium*, pertence à família das pirazonas, substância mais antiga obtida por síntese farmacêutica (1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona-4-metilaminometanossulfônico), produzida pela primeira vez em 1913 por Hoechst e inicialmente comercializada no Brasil com o nome Novalgina® pelo laboratório Sanofi Aventis, em 1922 (BRUNE, 1997). Consiste de um anti-inflamatório não esteroidal (AINE) fraco, sendo um potente analgésico e antipirético, indicado para patologias como cefaleias, neuralgias e dores reumáticas, pós-operatórias e de outras origens (KNAPPMANN et al., 2010).

A Dipirona é amplamente utilizada no Brasil, Alemanha, México, Espanha, Argentina, Colômbia e alguns países Africanos, entre outros (BENSENOR et al., 2005). Porém, seu uso é proibido nos EUA, Canadá, Japão, Suécia e Reino Unido, devido a sua associação com agranulocitose, uma desordem de início abrupto caracterizada por uma marcante redução da contagem de leucócitos e neutrófilos (BORTOLUZI et al., 2004). Contudo, algumas pesquisas sobre Dipirona têm demonstrado que os riscos de agranulocitose são mínimos e as reações e choque são comuns a todos os analgésicos antipiréticos (KAUFAMAN et al., 1991). Além disso, a evidência disponível sugere que seu uso não está associado com nenhum

efeito colateral gástrico ou renal, problemas comuns dos analgésicos e anti-inflamatórios não-esteroidais (LAPORTE, et al., 1991). De fato, o risco de agranulocitose deve ser entendido no contexto dos riscos associados com o uso de outros analgésicos (ANDRADE, et al., 1998).

A Dipirona é rapidamente absorvida pelas diferentes vias de administração, pela via oral, seu efeito antipirético é notado em aproximadamente trinta minutos, com duração entre quatro e seis horas. É rapidamente hidrolisada pelo suco gástrico no metabólito ativo 4-N-metilaminoantipirina (4-MAA), que por sua vez é prontamente absorvido pelo organismo (GRAHAM; SCOTT, 2003; SIEBEL et al., 2004; BRUNTON; LOZO; PARKER, 2001). O 4-MAA é convertido a uma variedade de metabólitos, incluindo 4-formil-aminoantipirina (FAAP) e 4-amino-antipirina (4-AA, FIGURA1), sendo este último metabólito acetilado a 4-acetil-aminoantipirina (AAP) pela enzima polimórfica N-acetiltransferase (NODA et al., 1976; VOLZ; KELLNER, 1980).

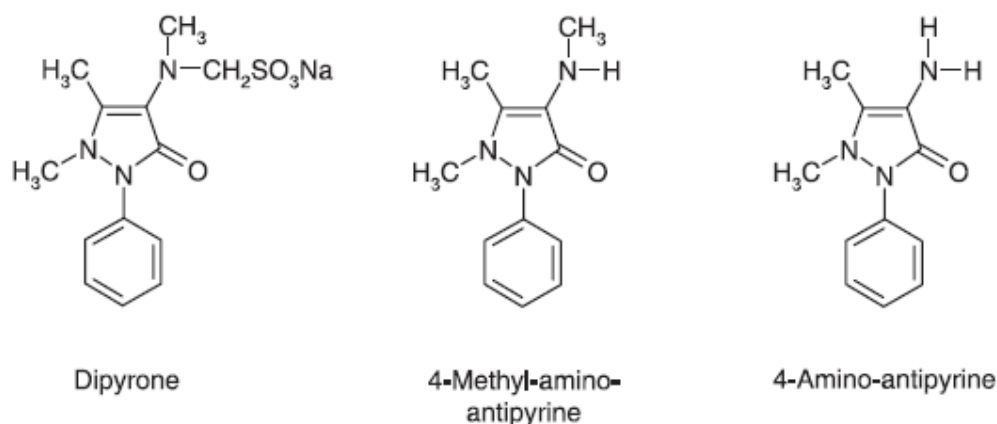


Figura 1 - Estrutura de Dipirona e dos metabólitos MAA e AA.
 Fonte: HINZ et al. (2007)

Quanto ao seu mecanismo de ação, existe uma controvérsia, sendo uma das hipóteses clássicas a ação da Dipirona sobre a síntese de prostaglandinas com consequente diminuição da produção destas, combatendo, assim, a inflamação, a dor e a febre (HILÁRIO et al., 2006, Figura 2).

A síntese das prostaglandinas, e dos demais eicosanoides, é limitada pela disponibilidade do ácido araquidônico (AA). Este ácido graxo é liberado pela ação da fosfolipase A2 sobre os lipídeos da membrana em resposta a estímulos específicos. O AA é metabolizado por duas vias enzimáticas distintas: a via da ciclooxigenase e

da lipoxigenase. A metabolização do AA pela ciclooxigenase (COX) gera o endoperóxido PG₂ ou H₂ que, posteriormente, é convertido em prostaglandinas, prostaciclina ou tromboxano, respectivamente pelas enzimas prostaglandina sintase, prostaciclina sintase ou tromboxano sintase. Existem duas isoformas da COX: a COX-1 constitutiva e a COX-2 induzida (MORROW; ROBERTS, 2001; ROBERTS; MORROW, 2001; SCHOLZ, 2003).

As COXs-1 e 2 possuem pequenas diferenças, o que lhes confere funções distintas. A COX-1 está presente em quase todos os tecidos (vasos sanguíneos, plaquetas, estômago, intestino, rins) e por isso é denominada enzima constitutiva. Está associada à produção de prostaglandinas e resulta em diversos efeitos fisiológicos, como proteção gástrica, agregação plaquetária, homeostase vascular e manutenção do fluxo sanguíneo renal. Em contraste, a COX-2 está presente nos locais de inflamação, sendo por isso denominada enzima indutiva. Ela é expressa primariamente por células envolvidas no processo inflamatório, como macrófagos, monócitos e sinoviócitos. Entretanto, sabe-se que ela também está presente em outros tecidos e órgãos, como rins, cérebro, ovário, útero, cartilagem, ossos e endotélio vascular. A COX-2 é induzida pelas citocinas (IL-1, IL-2 e fator de necrose tumoral-TNF) e outros mediadores nos sítios de inflamação (como fatores de crescimento e endotoxinas). Ela é também, provavelmente, expressa no sistema nervoso central, e tem papel na mediação central da dor e da febre (HILÁRIO et al., 2006).

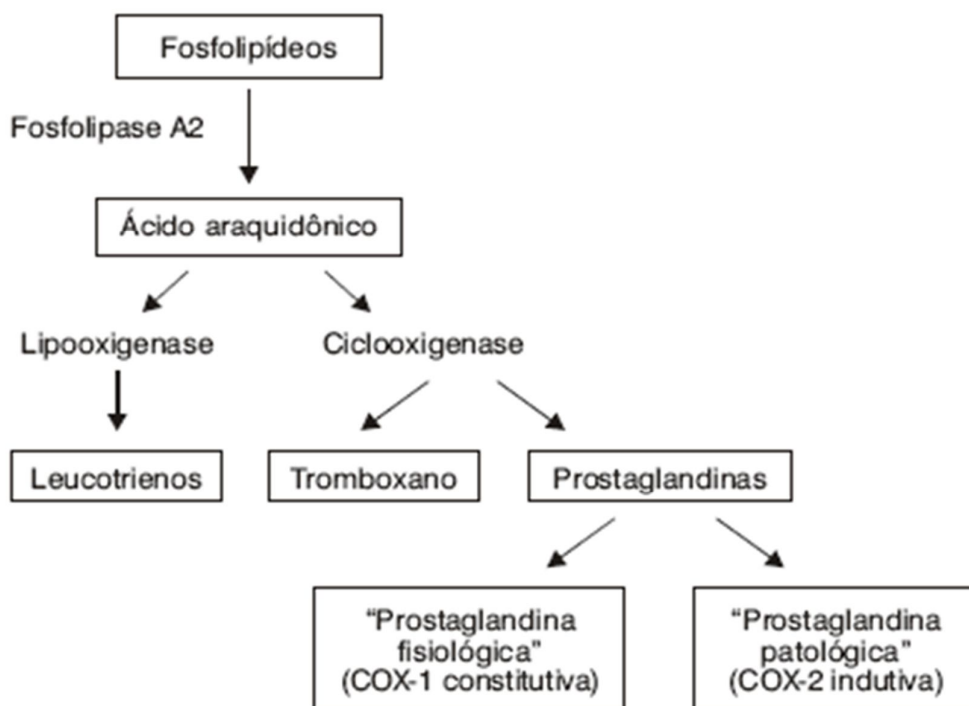


Figura 2 - Mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não hormonais
 Fonte: HILÁRIO et al.(2006)

Embora os anti-inflamatórios não esteroidais sejam amplamente utilizados pelo seu efeito analgésico, o mecanismo deste efeito é ainda surpreendente (BROOKS, 1998). Muitos estudos sugerem que anti-inflamatórios não esteroidais atuam em diferentes alvos da inibição das ciclooxygenases para aliviar a dor. Por exemplo, o ácido salicílico, em concentrações ou doses analgésicas, não inibe a atividade da enzima ciclooxygenase (BRUNE et al., 1991). No local da inflamação na periferia, a inibição da síntese das prostaglandinas é bem estabelecida, como o mecanismo de antinocicepção, induzida pelos anti-inflamatórios não esteroidais (TAIWO; LEVINE, 1990). Por exemplo, a suplementação exógena de prostaglandina nos tecidos periféricos inflamados reverteu o efeito antinociceptivo da indometacina no teste de contorção em ratos e na inflamação aguda nas articulações dos gatos (UENO et al., 2001; HEPPELMANN et al., 1986).

Em geral, os AINES inibem, de forma variável, ambas as isoformas da COX em suas dosagens terapêuticas. Deste modo, passaram a ser caracterizados de acordo com sua capacidade de inibição da COX-1 e 2 (KUMMER; COELHO, 2002).

Por exemplo, a indometacina, um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), inibe tanto a COX-1 como a COX-2, enquanto que a nimesulide inibe preferencialmente a COX-2 (MORROW; ROBERTS, 2001; ROBERTS; MORROW, 2001; SCHOLZ, 2003).

O 4-MAA, um metabólito ativo da Dipirona, atinge o início da reação catalítica das isoformas da COX tanto pela redução dos estados de oxidação mais elevados da COX quanto pela retirada de peróxidos ativos (PIERRE et al., 2007); mas estas sugestões de mecanismo da Dipirona, ainda não são bem elucidadas, possivelmente, devido a questões como baixo custo do medicamento, expiração da patente e proibição de uso em diversos países. Existem poucos estudos sobre os efeitos da Dipirona sobre o SNC (TORTORICI; VANEGAS, 1994).

Relatos na literatura têm demonstrado que a Dipirona, embora seja considerada como membro da família de drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINE), parece não apresentar os efeitos secundários típicos desta classe de drogas (CAMU; VANLERSBERGHE, 2002). Em relação a seu mecanismo de ação, existe uma controvérsia. Segundo Lorenzetti e colaboradores, a Dipirona atua por meio de um mecanismo de bloqueio direto da hiperalgesia inflamatória periférica, estimulando a via de arginina/GMPc nos neurônios sensoriais (LORENZETTI; FERREIRA, 1996). Além disso, estudos recentes têm demonstrado que a Dipirona pode ativar os circuitos opióides envolvidos na modulação da dor descendente (HERNANDEZ; VANEGAS, 2001; TORTORICI, et al., 1996; VASQUEZ; VANEGAS, 2000).

O mecanismo molecular de ação analgésica e antipirética da Dipirona ainda não é esclarecedor (SCHLOSBERG et al., 2012; ROGOSCH et al., 2012), uma vez que inibidores da COX mais potentes do que a Dipirona não possuem efeitos antitérmicos tão evidentes quanto à Dipirona. Vazquez-Rodriguez et al. (2008) demonstraram que os efeitos antinociceptivo da Dipirona por meio da microinjeção na matéria cinzenta periaquedutal ventrolateral foram revertidos pelo antagonista do receptor CB1, o AM251. Há uma hipótese de que a Dipirona possa modular outras vias, entre elas a via dos endocanabinoides centrais, uma vez que tem sido demonstrado o envolvimento do sistema endocanabinoide no mecanismo de atividade analgésica de outros AINEs utilizados para o tratamento da dor, como o paracetamol (acetaminofeno), e nos efeitos farmacológicos do ibuprofeno e indometacina (OTTANI, et al., 2006; HOLT, et al., 2007).

Além disso, a mobilização do ácido araquidônico, um precursor comum das vias de prostaglandinas e de outros prostanoides, endocanabinoides, leucotrienos e lipoxinas é uma condição que favorece o aumento da síntese de anandamida (PAMPLONA, et al., 2010; PESTONJAMASP; BURSTEIN, 1998). E também, estudos sistêmicos têm demonstrado que muitos AINEs, incluindo a indometacina e o ibuprofeno, inibem a atividade da enzima amida hidrolase de ácido graxo, FAAH, responsável pela hidrólise de anandamida, particularmente a um pH baixo (FOWLER et al., 1997, 1999, 2003; HOLT et al., 2001), o que contribui para o aumento da concentração de endocanabinoide.

Deste modo, esse trabalho visa avaliar o envolvimento do sistema endocanabinoide no mecanismo de ação da Dipirona, baseado nos quatro principais efeitos do tratamento sistêmico com canabinoide: analgesia, catalepsia, hipolocomoção e a hipotermia, conhecidos como efeito téttrade, o qual é frequentemente utilizado como um ensaio de comportamento para rastrear novos compostos de atividade no sistema endocanabinoide (COMPTON et al., 1992; MARTIN, et al., 1991). Para esta avaliação realizou-se o teste de Placa quente (Hot Plate), Catalepsia, avaliação da locomoção e da temperatura corpórea (Biotelemetria).

1.2 SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O sistema endocanabinoide é composto por pelo menos dois receptores CB1 e CB2, acoplados a uma proteína G, por seus ligantes endógenos (endocanabinoides; o exemplo da anandamida e do 2-araquidonoil glicerol) e por enzimas responsáveis por sintetizá-los e metabolizá-los (Figura 3; SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010). Os endocanabinoides são mensageiros atípicos, que mediam a transferência das informações dos terminais pós aos pré-sinápticos de uma forma retrógrada: os endocanabinoides são sintetizados sob demanda e não são armazenados em vesículas. As sínteses ocorrem nos neurônios pós-sinápticos após o influxo de cálcio e a subsequente ativação das fosfolipases (fosfolipase D, no caso da anandamida, e diaciglicerol lipase, no caso da 2-AG), que convertem os fosfolípídeos em endocanabinoides. Eles parecem atingir imediatamente a fenda

sináptica por meio da difusão livre ou assistida e se acoplam aos receptores CB1 pré-sinápticos (EGERTOVÁ et. al, 1998). Por meio de uma rede complexa de processos de sinalização intracelular, a ativação dos receptores CB1 resulta finalmente em uma diminuição no influxo de cálcio nos terminais axônicos e, dessa forma, na diminuição da liberação do transmissor. (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

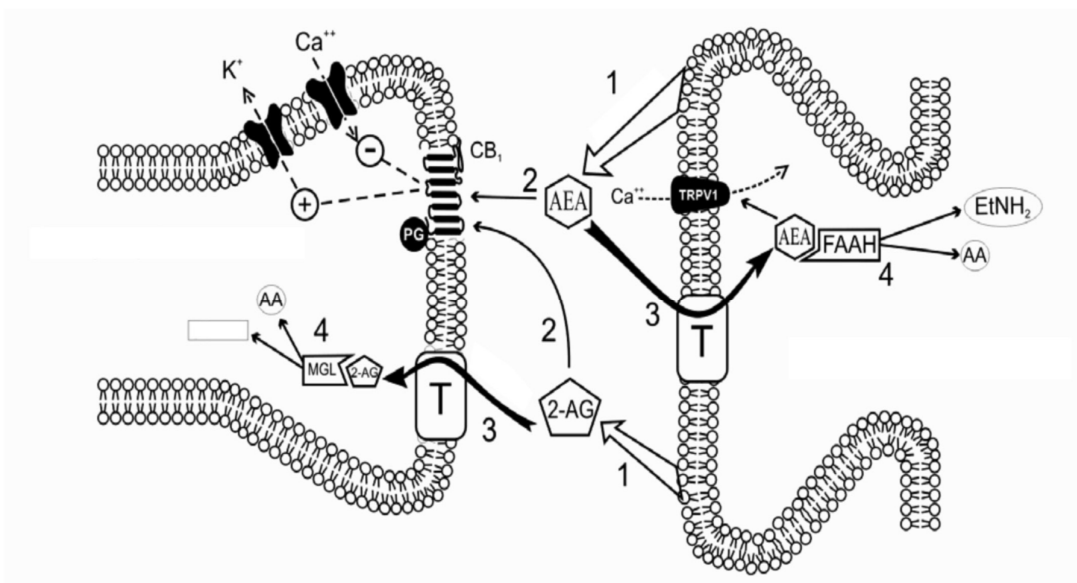


Figura 3: Representação esquemática da ação endocanabinoide. Os endocanabinoides são sintetizados e liberados da membrana dos neurônios pós-sinápticos segundo a demanda após influxo de cálcio (1). Eles ativam os receptores pré-sinápticos CB1 e restringem a atividade neural (2). A anandamida e a 2-AG são removidas da fenda sináptica pela captação na pós e pré-sinapse, respectivamente (3). Uma vez dentro dos neurônios, a anandamida acopla-se ao TRPV1 (com consequência opostas às da ativação do CB1) e passa por hidrólise pela FAAH, ao passo que a 2-AG é hidrolisada pela MGL (4)

Fonte: SAITO; WOTJAK; MOREIRA, (2010).

A ativação de receptores CB1 pelo WIN 55,212-2 promove também um repertório de eventos semelhantes àqueles provocados pelo Δ_9 -THC, que incluem o bloqueio de canais para Ca^{2+} voltagem dependentes, redução da liberação de neurotransmissores (glutamato e ácido gama-aminobutírico - GABA), inibição da produção de AMPc e redução da síntese de NO, diminuição dos efeitos mediados pela proteína quinase A, potenciação da via de sinalização pela proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e ativação de canais para potássio (JEAN-GILLES et al., 2010).

Assim como no caso dos neurotransmissores clássicos, as ações dos endocanabinoides são limitadas por um processo em duas etapas: internalização e

em seguida catabolismo (DI MARZO, 1994). A primeira etapa ainda não está clara, já que há uma controvérsia sobre se a internalização dos endocanabinoides ocorre passivamente por meio da difusão ou por transportadores específicos (BELTRAMO et al., 1997; GIUFFRIDA et al., 2001; GLASER et al., 2003; 2005). Após a internalização, os endocanabinoides sofrem hidrólise enzimática. As principais enzimas responsáveis pela hidrólise da anandamida e da 2-AG são a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e a lipase monoacilglicerol (MGL) (CRAVATT et al., 1996; DINH et al., 2002). É intrigante que os dois endocanabinoides sejam degradados tanto de forma pré-sináptica (2-AG) como pós-sináptica (anandamida). Tanto a FAAH quanto a MGL emergiram como importantes alvos farmacológicos com potencial terapêutico promissor (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

De acordo com a literatura, a administração aguda de um agonista de CB1 produz a diminuição da atividade locomotora, antinocicepção, catalepsia e hipotermia, conhecidos como efeito tétrede (MARTIN et al., 1991). Estes efeitos são produzidos por meio da ativação do receptor de CB1, um receptor acoplado à proteína G, que é altamente expresso em todo o cérebro (ZIMMER et al., 1999). Devido aos efeitos tétrede serem altamente reproduzíveis, são frequentemente utilizados em ensaio de comportamentais para rastrear novos compostos com atividade canabinoide (COMPTON et al., 1992) e para avaliar a tolerância cruzada entre as substâncias canabinoides (FAN et al., 1994).

1.3 SISTEMA ENDOCANABINOIDE X ANALGESIA

Estudos clínicos e experimentais têm demonstrado que os canabinoides endógenos e a ativação concomitante de seus receptores CB1, causam uma plethora de efeitos, entre eles, o envolvimento na antinocicepção, diminuição da sensibilidade aos estímulos dolorosos (LUTZ, 2002). Os canabinoides sintéticos produzem um efeito analgésico e suprimem a neurotransmissão da dor, demonstrando que os canabinoides endógenos podem naturalmente modular a dor (WALKER, 1999).

O envolvimento do sistema endocanabinoide tem sido demonstrado no mecanismo de atividade analgésica de outras drogas utilizadas para o tratamento da dor, como o paracetamol (acetaminofeno), cujo efeito analgésico demonstrado no

teste de Placa quente foi bloqueado por dois antagonistas do receptor CB1, AM281 e SR141716A (OTTANI et al., 2006). Além disso, Gühring et al. (2002) sugerem que a indometacina pode desencadear o aumento da síntese de endocanabinoide através do ácido araquidônico proveniente do bloqueio da ciclooxigenase (COX). Os mesmos pesquisadores demonstraram que o pré-tratamento por meio da injeção de AM251 via intratecal na junção toracolombar espinhal, bloqueia a antinocicepção causada pela indometacina. No entanto, não há evidências no envolvimento do sistema endocanabinoide na antinocicepção periférica induzida pelos anti-inflamatórios não esteroidais.

Para avaliação da participação da via endocanabinoide, em especial do receptor CB1, no mecanismo de ação analgésica da Dipirona, foi avaliado o efeito de analgesia desse fármaco juntamente com um antagonista de canabinoide (AM251) no teste da Placa quente (Hot Plate) e também foi feita a comparação dos efeitos da Dipirona, como analgésico, com os efeitos do agonista (WIN 55,212-2) de canabinoide.

1.4 SISTEMA ENDOCANABINOIDE X CATALEPSIA

Entre os efeitos tétrades dos canabinoides, a catalepsia é utilizada como um parâmetro comportamental, amplamente utilizada na triagem *in vivo* de medicamentos com atividade no sistema canabinoide, que consiste na avaliação do tempo de imobilidade de movimentos do animal (FRIDE, et. al., 2006; PERTWEE, 1972). A catalepsia também pode ser utilizada para avaliação dos efeitos colaterais extrapiramidais (EPS) desencadeados pelos medicamentos antipsicóticos (GHOSH, et al.,2011).

Os antipsicóticos são divididos em antipsicóticos convencionais, como haloperidol (HP), e antipsicóticos atípicos, como a clozapina (CLOZ). O quadro clínico de melhoras observadas em pacientes tratados com antipsicóticos convencionais é frequentemente acompanhado pelo aparecimento de efeitos colaterais extrapiramidais (EPS), tais como rigidez acinesia e tremores. O bloqueio do receptor de dopamina D2 nos núcleos basais tem sido associado ao

desenvolvimento de EPS (KAPUR; REMINGTON, 2001). Antipsicóticos atípicos, em diferentes graus, são capazes de antagonizar o receptor dopamina D2 estriatal em doses terapêuticas, contudo, eles têm mostrado baixa ou nenhuma propensão para induzir EPS (TARSI et al., 2002).

O bloqueio do receptor D2 e a estimulação do receptor canabinoides CB1 são conhecidos por afetarem a atividade motora. Consistentemente, diversas pesquisas envolvendo voluntários que receberam agonistas CB1, em laboratório, mostraram uma deficiência em uma variedade de tarefas motoras (YESAVAGE et al., 1985; WILSON et al., 1994). Em ratos, foram observados, ataxia e catalepsia, dose-dependente após a administração sistêmica de canabinoides (CHAPERON; THIEBOT, 1999).

Além do mais, a microinjeção de Δ_9 -THC no núcleo *accumbens*, amígdala, ou hipotálamo, locais onde os receptores de canabinoides CB1 são expressos, induz a uma imobilização sugerindo um estado cataléptico do animal (FUJIWARA; EGASHIRA, 2004). O Δ_9 -THC induz um efeito cataléptico em ratos, sendo este comportamento anormal antagonizado pelo SR141716A, antagonista do receptor CB1 (KATAOKA et al., 1987).

Dentro do sistema nervoso central, os receptores CB1 e D2 são densamente expressos nos núcleos da base (HERKENHAM et al.1991), e a co-localização entre os dois receptores tem sido indicada no *striatum* de ratos (HERMANN et al., 2002). Em um estudo anterior, Anderson et al.(1996) demonstraram que o CP-55,940, agonista de canabinoide, exacerbou a catalepsia induzida pelo antagonista dos receptores D2, raclopride .

O Canabidiol (CDB) é o segundo componente mais abundante da *Cannabis sativa*, que tem propriedade fraca e parcial como antagonista dos receptores CB1. O CBD inibe a recaptção e hidrólise da anandamida, o mais importante agonista do receptor CB1 endógeno, e apresenta atividade antioxidante e neuroprotetora. O SR141716 é um potente e seletivo antagonista do receptor CB1. Portanto, uma vez que ambos CBD e SR141716 possam reverter alguns dos efeitos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais dos agonistas dos receptores CB1, propôs-se que ambos CBD e SR141716 tenham propriedades antipsicóticas. Vários estudos experimentais em animais, voluntários humanos saudáveis e pacientes esquizofrênicos apoiam esta ideia. Além disso, estudos recentes sugerem que os

canabinoides, como CDB e SR141716 possuem um perfil farmacológico semelhante ao de antipsicóticos atípicos (ROSER et al., 2010).

1.5 SISTEMA ENDOCANABINOIDE X LOCOMOÇÃO

Um dos efeitos mais importantes da ativação do receptor CB1 é a depressão motora, o qual é um significante papel modulador dos endocanabinoides nos núcleos da base (GOUGH; OLLEY, 1978; LEDENT et al, 1999; SANUDO-PENA et al, 1999; VAN DER STELT; DI MARZO, 2003).

Consistentemente, o tratamento farmacológico com agonista CB1 exerce efeitos bifásicos, especialmente em relação à atividade motora, em baixas doses induz a uma ativação da atividade motora e em altas doses produz uma supressão da atividade motora ou catalepsia. O efeito bifásico na locomoção, também foi demonstrado por ligantes endógeno do receptor canabinoide, como anandamida (DREWS et al. 2005; POLISSIDIS et al.,2010; RODVELT et al., 2007; SANUDO-PENA et al., 2000;SULCOVA et al., 1998).

Zimmer et al. (1999) realizaram a avaliação da atividade locomotora, em camundongos *knockout* para receptor CB1, e observou-se uma hipoatividade no Campo aberto, e o aumento da imobilidade no teste de Catalepsia. Estes resultados confirmam o papel postulado do sistema canabinoide endógeno na modulação da resposta motora. Além disso, estudos relatam que o bloqueio do receptor de CB1 com antagonista SR141716A estimula a atividade locomotora (COMPTON et al., 1996).

Os substratos neurais associadas com a hipolocomoção induzida por canabinoide são os menos estudados dos comportamentos tétrade. No entanto, pesquisas recentes indicam que os canabinoides podem reduzir a atividade locomotora por meio de um mecanismo que envolve receptores de adenosina A_{2A} (CARRIBA et al. 2007; LERNER et al. 2010).

1.6 SISTEMA ENDOCANABINOIDE X HIPOTERMIA

A regulação da temperatura é um processo biológico complexo controlado pela área pré-óptica, anterior ao hipotálamo, e por receptores térmicos periféricos (ROMANOVSKY, 2007). Recentemente, tem sido demonstrado que a família dos canais iônicos dos receptores de potencial transitório (TRP) são fundamentais nesta regulação e estão envolvidos no mecanismo periférico, pelos quais sentimos temperaturas quentes e frias. O TRPV1, receptor potencial transitório de vaniloide tipo 1, um membro da família TRP, é amplamente expresso no corpo humano, no sistema nervoso periférico e no cérebro, sendo um canal de cátions não seletivo, com preferência para o cálcio (ROMANOVSKY, 2007).

No sistema nervoso periférico, o TRPV1 é ativado por calor, baixo pH e substância da pimenta malagueta, a Capsaicina. Dentro do sistema nervoso central, o TRPV1 é expresso nos terminais nervosos pós-sinápticos e é possível que seja ativado de forma intracelular pela anandamida, que leva à despolarização aumentada das membranas pós-sinápticas, demonstrando um efeito oposto a ativação do CB1 (SAITO; WOTJAK; MOREIRA, 2010).

A influência do sistema endocanabinoide sobre a regulação da temperatura em situação de inflamação/infecção tem sido pouco abordada, apesar de se conhecer que a ativação de receptores CB1 e TRPV1 provoca hipotermia, a qual pode ser usada como um parâmetro importante para discriminar um canabinoide CB1 ou TRPV1 e para localizar a ação de novas drogas, não se sabe ao certo qual mecanismo exato desencadeia a hipotermia (RAWLS et al., 2002; 2006).

A Capsaicina, uma substância ativa da pimenta malagueta, atua no receptor TRPV1, desencadeando diversos efeitos fisiológicos, entre eles a hipotermia (NAGY et al., 2004). Ding et al. (2005) observaram que a Capsaicina causa uma hipotermia por mecanismos independentes dos receptores CB1 e CB2 e o agonista canabinoide, WIN 55,212-2, produz uma hipotermia por mecanismo independente do TRPV1.

O fato de as pessoas que habitam climas mais quentes usarem a Capsaicina, o protótipo agonista do receptor TRPV1, para se esfriar, ressalta a importância terapêutica da hipotermia, principalmente em relação aos receptores TRPV1 (RAWLS et al., 2002, 2006).

Assim, a administração aguda de um agonista de CB1 produz a diminuição da atividade locomotora, antinocicepção, catalepsia e hipotermia, conhecidos como efeito téttrade (MARTIN et al., 1991). Estes efeitos são produzidos por meio da ativação do receptor de CB1, um receptor acoplado à proteína G, que é altamente expresso em todo o cérebro (ZIMMER et al., 1999). Devido aos efeitos téttrade serem altamente reprodutíveis, eles são frequentemente utilizados em ensaio de comportamentais para rastrear novos compostos com atividade canabinoide (COMPTON et al., 1992) e para avaliar a tolerância cruzada entre as substâncias canabinoides (FAN et al., 1994). Logo, esse trabalho teve como base os efeitos téttrade para determinar se o mecanismo da Dipirona tem participação ou modulação da via endocanabinoide.

2 OBJETIVOS

Diante da introdução apresentada, esse trabalho teve como objetivos:

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a participação do sistema endocanabinoide, em especial o receptor CB1 no mecanismo de ação da Dipirona sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), a partir do estudo comportamental em camundongos, e o seu efeito antipirético.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os efeitos da Dipirona em relação à analgesia, catalepsia, locomoção e temperatura corpórea.
- Avaliar os efeitos do agonista canabinoide para CB1 (WIN 55,212-2) em relação à analgesia, catalepsia, locomoção e temperatura corpórea.
- Avaliar a interação do antagonista canabinoide (AM251) com a Dipirona, observando o comportamento animal em relação à analgesia, catalepsia, locomoção e temperatura corpórea.
- Analisar a interação do antagonista do receptor TRPV1 (Capsazepina) com o AM251 e com a Dipirona, observando as alterações na temperatura corpórea.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Os experimentos desse trabalho foram realizados no Laboratório de Fisiologia da Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL, de acordo com os protocolos descritos abaixo.

3.1 ANIMAIS

Foram utilizados camundongos *Swiss* machos (40 - 50g) provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL, por meio da aprovação do protocolo de registro 360/2011 pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA). Os animais foram tratados com ração comercial e água *ad libitum*, durante todo experimento, garantida sua adaptação por 7 dias em sala climatizada a $23 \pm 2^\circ$ C, e em caixas de polipropileno adequadas à sua manutenção. Para os experimentos, os animais foram subdivididos e mantidos separadamente em grupos de acordo com cada experimento.

3.2 GRUPOS EXPERIMENTAIS

Inicialmente, os animais foram separados nos seguintes grupos:

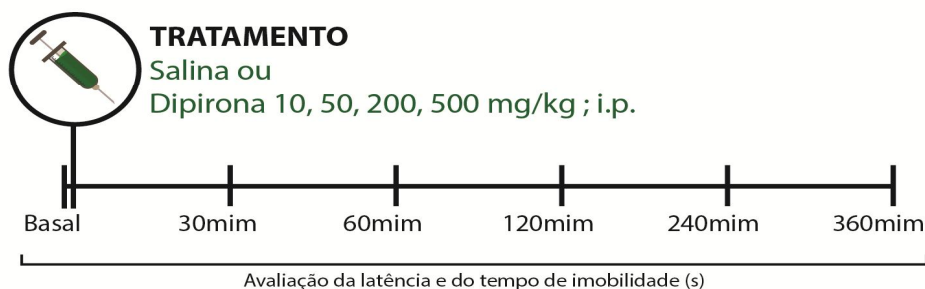
1. Veículo → Solução Salina, i.p.;
2. 10 mg/kg de Dipirona, i.p.;
3. 50 mg/kg de Dipirona, i.p.;
4. 200 mg/kg de Dipirona, i.p.;
5. 500 mg/kg de Dipirona, i.p.;

As doses selecionadas foram de acordo com os experimentos realizados anteriormente no laboratório de Fisiologia. Foi realizada a leitura basal ou inicial para os testes de Placa quente, Catalepsia e Biotelemetria, e em seguida iniciou-se os tratamentos e avaliação das respostas após 30, 60, 120, 240 e 360 minutos para o

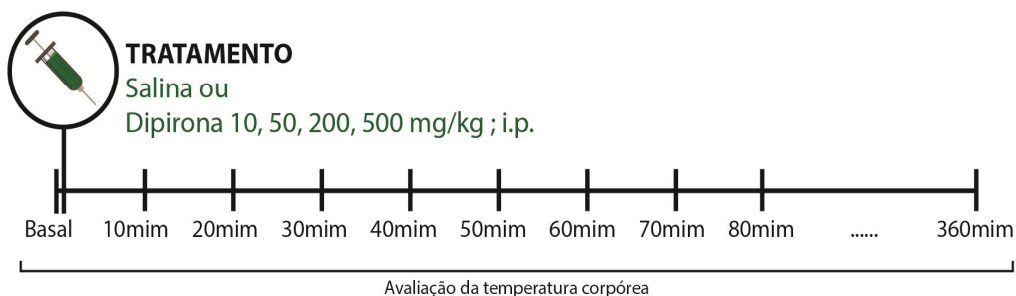
teste de Placa quente e Catalepsia. Para avaliação da temperatura por Biotelemetria foi feita a leitura basal da temperatura corpórea dos animais, logo em seguida foi feito o tratamento, e a continuação da avaliação da temperatura corpórea de 10 em 10 minutos até completar 360 minutos após o tratamento conforme a descrição dos protocolos experimentais abaixo.

- PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS:

Placa Quente e Catalepsia



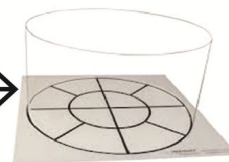
Biotelemetria



Na avaliação do Campo aberto, os animais foram tratados com Salina ou Dipirona e após 1 hora foram colocados no aparato e avaliados por 5 minutos, conforme o protocolo abaixo:

Campo Aberto (Open Field)

TRATAMENTO → 1 Hora
 Salina ou
 Dipirona 10, 50, 200, 500 mg/kg ; i.p.



Na segunda etapa desse trabalho, foram realizados os mesmos testes com o agonista canabinoide WIN-55,212-2. Os grupos experimentais foram:

- 1- Veículo → Salina + Cremophor + DMSO (8:1:1), i.p.
- 2- 0,3 mg/kg de WIN 55,212-2 , i.p.;
- 3- 1,0 mg/kg de WIN 55,212-2 , i.p.;
- 4- 3,0 mg/kg de WIN 55,212-2 , i.p.;

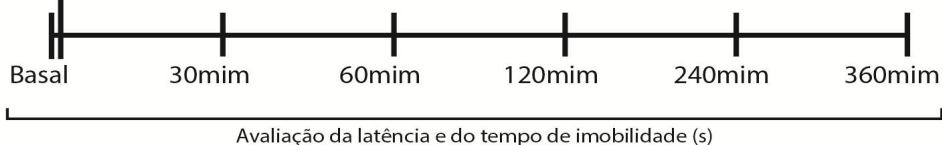
As doses do agonista de CB1 foram baseadas no trabalho de Pava et al. (2012) e Polissidis et al. (2013). Os protocolos experimentais foram similares ao utilizado para o tratamento com Dipirona, somente as drogas utilizadas foram modificadas de acordo com o esquema abaixo.

Placa Quente e Catalepsia



TRATAMENTO

Veículo ou
 WIN 55, 212-5 (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg) ; i.p.

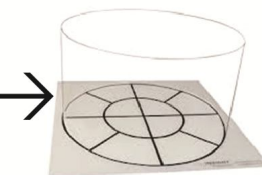


Campo Aberto (Open Field)

TRATAMENTO

Veículo ou
WIN 55, 212-5 (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg) ; i.p.

1 Hora

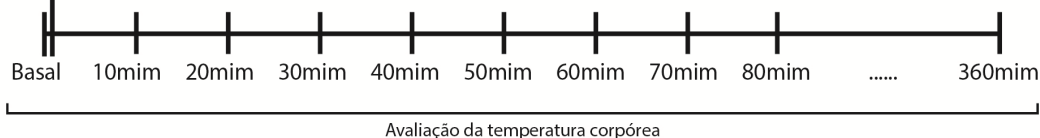


Biotelemetria



TRATAMENTO

Veículo ou
WIN 55, 212-5 (0,3; 1,0; 3,0 mg/kg) ; i.p.

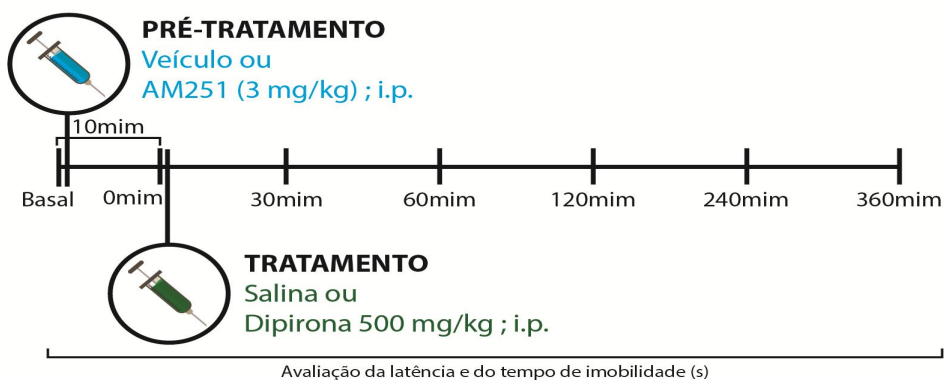


Para avaliação da via neural envolvida no efeito da Dipirona sobre as possíveis alterações na temperatura corpórea e nos efeitos comportamentais, os animais foram pré-tratados com antagonista do sistema endocanabinoide, AM251(3 mg/kg), 10 minutos antes do tratamento com Salina ou Dipirona (500 mg/kg) e divididos nos seguintes grupos:

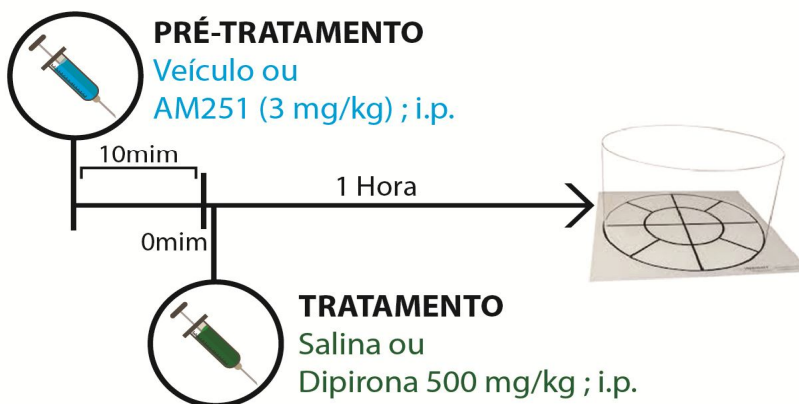
- 1- Veículo + Salina, i.p.;
- 2- Veículo. + Dipirona (500 mg/kg), i.p.;
- 3- AM251 (3mg/kg) + Salina, i.p.;
- 4- AM251 (3mg/kg) + Dipirona (500 mg/kg), i.p.;

Para o teste de Placa quente e Catalepsia os animais foram pré-tratados com antagonista do sistema endocanabinoide, AM251(3 mg/kg), 10 minutos antes do tratamento com Salina ou Dipirona (500 mg/kg), de acordo com os protocolos abaixo.

Placa Quente e Catalepsia

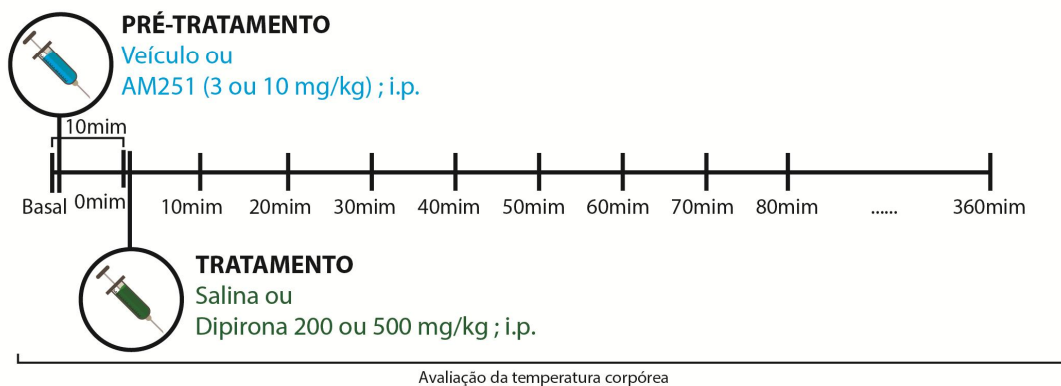


Campo Aberto (Open Field)



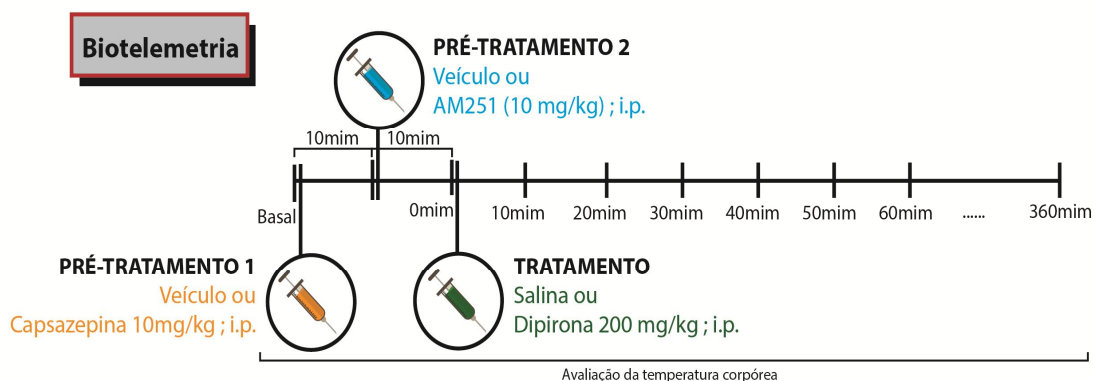
Foram testadas também as doses das drogas Dipirone (200 mg/kg) e AM251 (10 mg/kg) para a Biotelemetria, conforme a descrição dos protocolos experimentais abaixo. As doses utilizadas para o antagonista canabinoide foram fundamentadas no trabalho de Shamima et al. (2012).

Biotelemetria



Na investigação apenas das alterações da temperatura corpórea, para maior esclarecimento dos receptores endocanabinoides envolvidos nesse mecanismo, foi utilizado o antagonista do receptor TRPV1, a Capasazepina (10 mg/kg, i.p.), fundamentado no trabalho de Ding et al. (2005), como pré-tratamento inicial, formando os seguintes grupos experimentais:

1. Veículo + Veículo + Salina, i.p.;
2. Veículo + Veículo + Dipirona (200 mg/kg), i.p.;
3. Veículo + AM251(10mg/kg) + Salina, i.p.;
4. Veículo + AM251(10mg/kg) + Dipirona (200 mg/kg), i.p.;
5. Capasazepina (10 mg/kg) + Veículo + Salina, i.p.;
6. Capasazepina (10 mg/kg) + Veículo + Dipirona (200 mg/kg), i.p.;
7. Capasazepina (10 mg/kg) + AM251(10mg/kg) + Salina, i.p.;
8. Capasazepina (10 mg/kg) + AM251(10mg/kg) + Dipirona (200 mg/kg), i.p.;



3.3 TESTE DA PLACA QUENTE (HOT PLATE)

O teste da Placa quente é utilizado para medir a latência de resposta ao estímulo termoceptivo, é adequado para avaliação de analgésico com ação central e foi realizado de acordo com o método descrito por Ferreira et al. (2002).

Os camundongos foram colocados individualmente sobre uma Placa quente ($50 \pm 1^\circ\text{C}$), com um gabinete de acrílico transparente. O teste consistiu na observação do tempo necessário para a primeira resposta (lamber as patas, saltar, ou remover rapidamente as patas), como descrito por Minami et al. (1994), sendo o tempo máximo de permanência de 20 segundos para evitar injúria tecidual. As respostas foram observadas em 0, 30, 60, 120, 240 e 360 minutos após a injeção do pré-tratamento (antagonista canabinoide, AM251) e tratamentos (salina, Dipirona e agonista canabinoide), para uma avaliação da dose resposta X tempo.

3.4 CATALEPSIA

A Catalepsia é definida como a aceitação e retenção de uma postura anormal, que é mensurada por meio do *bar test*, inicialmente descrito por Pertwee (1972). Resumidamente, as patas dianteiras de camundongos foram colocadas delicadamente sobre uma barra horizontal, fixada a uma altura de 3,8 cm acima da superfície de trabalho e 2 cm de diâmetro. O período de tempo durante o qual o animal manteve esta posição foi marcado com cronômetro por um observador, medindo o tempo que decorre a partir da colocação do animal até a remoção de um das patas dianteiras. Nesse caso, cada animal foi colocado na posição de teste no tempo de 0, 30, 60, 120, 240 e 360 minutos após as administrações dos tratamentos. Em cada sessão foi registrado o tempo (segundos) em que o animal permaneceu segurando a barra, ou seja, o tempo de imobilidade do animal.

3.5 CAMPO ABERTO (OPEN FIELD)

Para avaliar atividade locomotora, o animal foi colocado em uma caixa de 60 x 60 cm, com o piso dividido em 16 quadrados de 15 x 15 cm. Os 12 quadrados junto às paredes da caixa são considerados como a periferia e os 4 demais são os centrais. O camundongo foi colocado no centro da caixa e filmado por cinco minutos após 1 hora do tratamento e pré-tratamento, conforme o protocolo experimental. O aparato foi lavado com álcool 10% a cada teste com camundongos diferentes. Para avaliação da atividade locomotora dos animais foram considerados: o número de cruzamentos com as quatro patas (i) no centro e (ii) na periferia do aparato; (iii) o número total de locomoção, que é a soma dos cruzamentos centrais e periféricos; e (iiii) o número de rearings (modificado Di MARZO et al., 2001).

3.6 AVALIAÇÃO DA TEMPERATURA CORPÓREA → BIOTELEMETRIA

Para avaliar a temperatura corpórea, as animais foram anestesiados com tribromoetanol (TBE, 1mg/kg), em seguida foi realizada a assepsia abdominal com álcool 70% e tiveram sondas biotelemétricas, previamente implantadas na cavidade peritoneal. Após a cirurgia, foi administrado pentabiótico veterinário (0,1 mg/kg), os animais foram mantidos em caixa individuais, e passaram por um período de recuperação de 4 a 7 dias. Após esse período, as gaiolas foram colocadas em um receptor de telemetria (modelo ER-4000 Energizer; Mini-Mitter) conectado a um computador. As sondas biotelemétricas são sensores de pré-processamento de dados que são alimentados por captação de energia a partir de campos elétricos gerados pelo receptor ER-4000 Energizer. Isso permite que as sondas operem sem baterias e permaneçam indefinidamente implantadas para monitorar a temperatura. Os dados foram coletados e graficamente exibidos em um monitor, impressos digitalmente e armazenados em discos rígidos, usando software adequado (Vital Ver, Mini-Mitter – Data View).

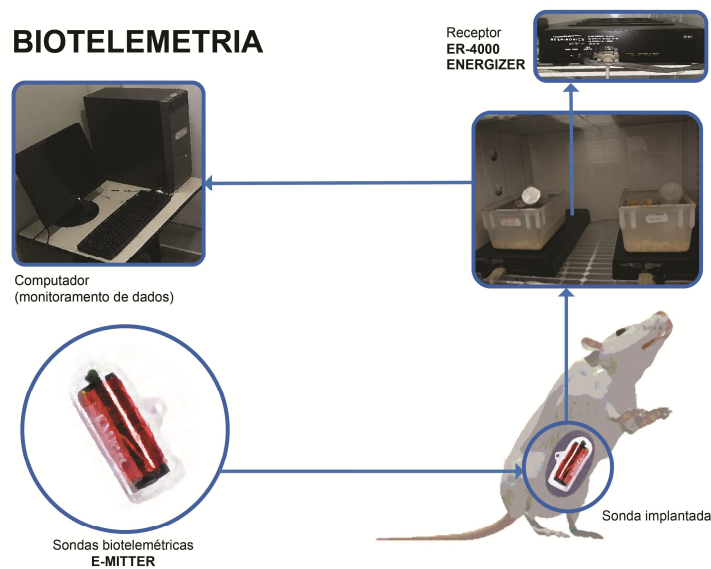


Figura 4 - Esquemático da Biotelemetria
 Fonte: modificado de CARPARELLI, 2007.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média (EPM). Para comparação de duas médias foi aplicado o teste “t” de Student. Para comparação de três ou mais médias foi aplicada a análise de variância (ANOVA de uma via ou duas vias), seguida do pós-teste de Newman-Keuls. O nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em 5% ($p < 0.05$).

Para a análise dos dados da Biotelemetria, foi feito a área sobre a curva do tempo 0 minutos do eixo X até o tempo de 180 minutos. Após a área sobre a curva, foram realizadas as análises estatísticas com esses dados usando one-way análise de variância (ANOVA), seguidas pelo teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer. Todos os dados foram expressos como média \pm SEM. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

4 RESULTADOS

De acordo com os experimentos realizados foram obtidos os seguintes resultados descrito abaixo.

4.1 RESULTADOS DO TESTE DA PLACA QUENTE (HOT PLATE)

O teste da Placa quente foi utilizado para medir a latência de resposta ao estímulo termoceptivo, adequado para avaliação de analgésico com ação central.

4.1.1 Efeito da Dipirona na latência para resposta ao estímulo termoceptivo

Na avaliação da analgesia foi realizado o teste de Placa quente (n= 6 por grupo) e observou-se pelo teste de estatística ANOVA de duas vias que houve uma diferença no fator tratamento ($F_{4,130} = 12,83$; $p < 0,001$) e no fator tempo ($F_{5,130} = 8,864$; $p < 0,001$), e, além disso, houve uma interação ($F_{20,130} = 2,745$, $p < 0,001$) entre o tempo e as doses utilizadas no tratamento dos grupos experimentais (GRÁFICO 1).

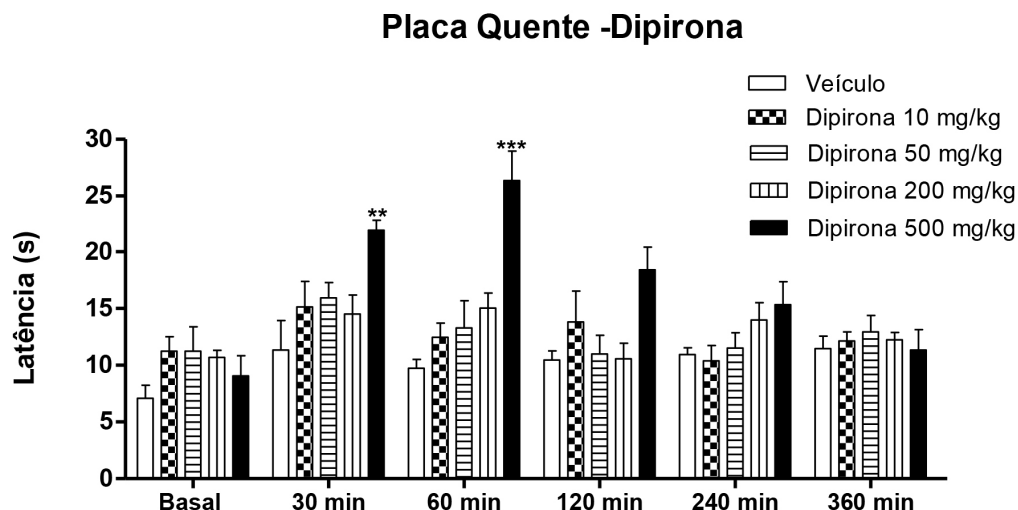


Gráfico 1: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos. Os animais foram tratados com Veículo ou Dipirona (doses 10, 50, 200 e 500 mg/kg), antes do teste da Placa quente a 51°C. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de seis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor.

Observou-se um aumento ($F_{4,27} = 4,676$; $p < 0,05$) da latência para resposta analgésica no grupo tratado com Dipirona 500 mg/kg aos 30 minutos ($22,00 \pm 0,86s$) e 60 minutos ($F_{4,25} = 11,41$; $p < 0,001$; $26,36 \pm 2,62s$) quando comparado com o grupo Veículo ($11,34 \pm 2,6s$ e $9,75 \pm 0,76s$, respectivamente, GRÁFICO 2 e 3).

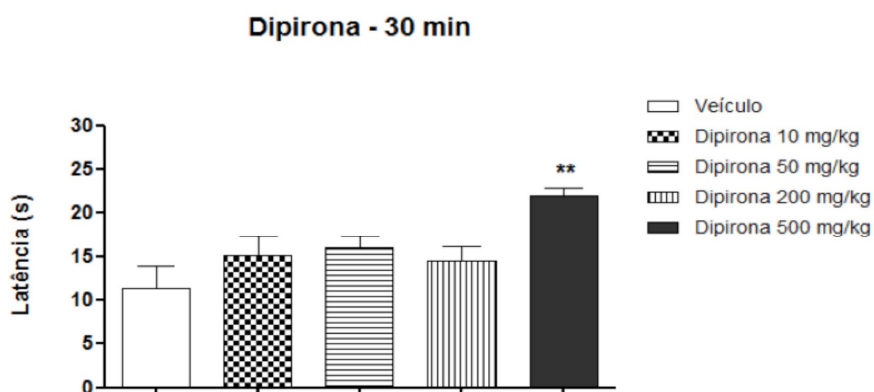


Gráfico 2: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos. Os animais foram tratados com Veículo ou Dipirona (doses 10, 50, 200 e 500 mg/kg), 30 minutos antes do teste da Placa quente a 51°C. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de seis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, ** $p < 0,01$, quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor.

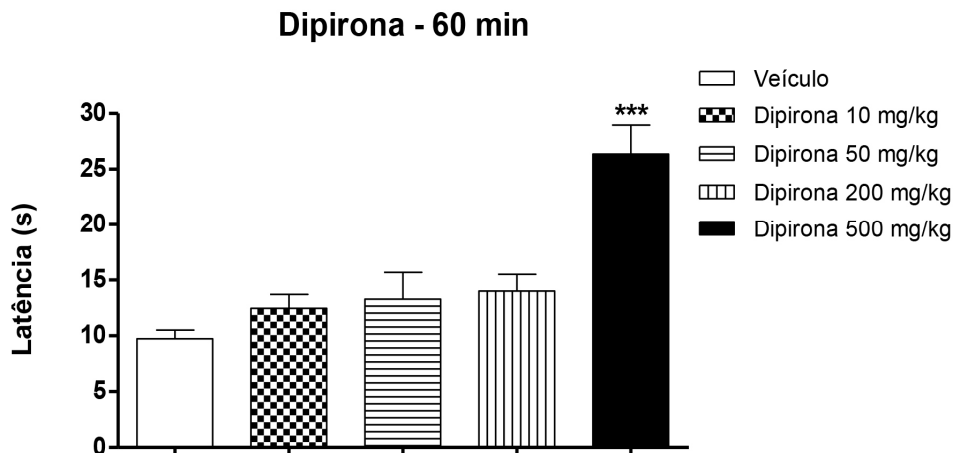


Gráfico 3: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos. Os animais foram tratados com Veículo ou Dipirona (doses 10, 50, 200 e 500 mg/kg), 60 minutos antes do teste da Placa quente a 51°C. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de seis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, *** $p < 0,001$, quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor.

Após 120, 240 e 360 minutos dos tratamentos realizados, não houve diferença significativa entre a latência dos grupos experimentais, conforme demonstrado no Gráfico1.

4.1.2 Efeito do agonista canabinoide WIN 55,212-2 na latência para resposta ao estímulo termoceptivo

Na avaliação de analgesia dos animais tratados ($n = 9$ por grupo) com agonista de canabinoide (WIN 55,212-2), observou-se através do ANOVA two-way que houve diferença apenas no fator tratamento ($F_{3,192} = 9,300$, $p < 0,001$). Após 30 minutos dos tratamentos, observou-se um aumento ($F_{3,35} = 4,421$; $p < 0,01$) da latência do grupo WIN 3,0 mg/kg ($15,34 \pm 1,49s$) e do grupo WIN 0,3 mg/kg ($13,62 \pm 1,88s$, $p < 0,05$) quando comparados com a latência do grupo Veículo ($8,58 \pm 0,87s$; GRÁFICO 4 e 5).

Placa Quente - WIN 55,212-2

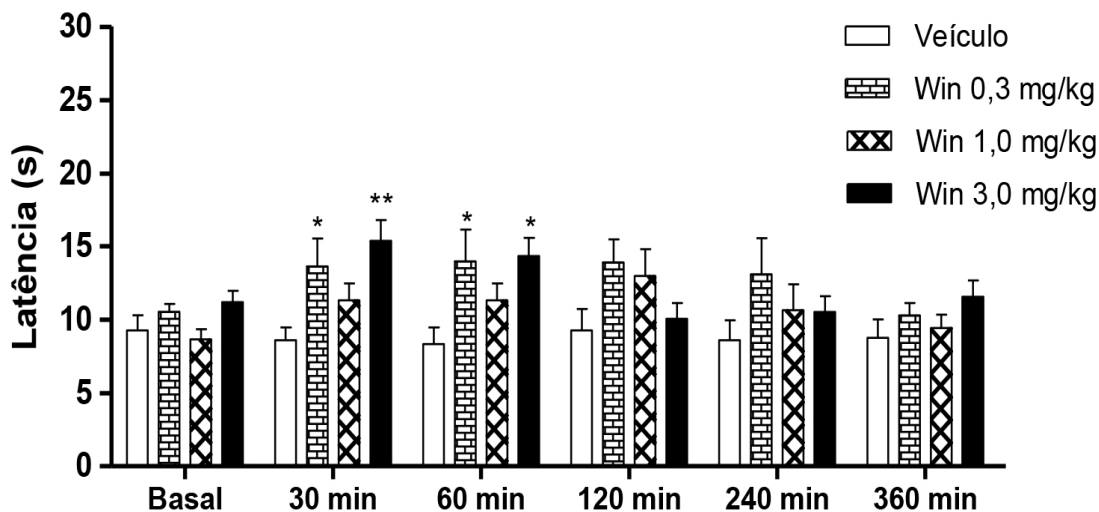


Gráfico 4: Efeito do agonista canabinoide WIN 55,212-2, administrado por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos. Os animais foram tratados com Veículo ou WIN 55,212-2 (doses 0,3; 1,0 e 3,0 mg/kg), antes do teste da Placa quente a 51°C. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de nove camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor.

WIN 55,212-2 - 30 min

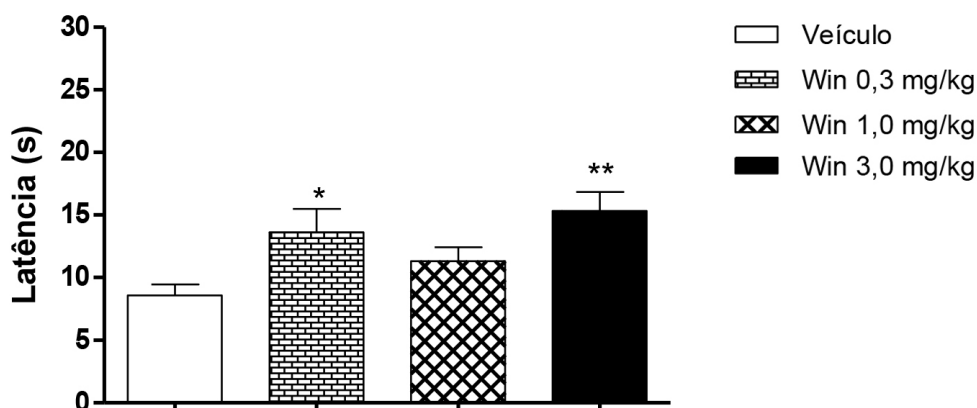


Gráfico 5: Efeito do agonista canabinoide WIN 55,212-2, administrado por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos. Os animais foram tratados 30 minutos antes do teste da Placa quente a 51°C, com Veículo ou WIN 55,212-2 (doses 0,3; 1,0 e 3,0 mg/kg). Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de nove camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor.

No tempo de 1 hora após o tratamento dos animais, observou-se um aumento ($F_{3,35} = 3,504$; $p < 0,05$) da latência do grupo WIN 3,0 mg/kg ($14,32 \pm 1,22s$)

e do grupo WIN 0,3 mg/kg ($13,96 \pm 2,17s$) quando comparados com a latência do grupo Veículo ($8,32 \pm 1,15s$; GRÁFICO 6).

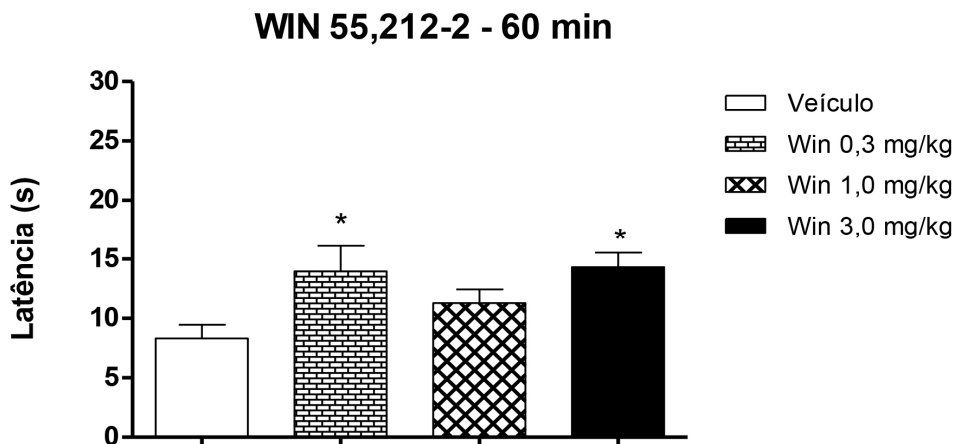


Gráfico 6: Efeito agonista canabinoide WIN 55,212-2, administrado por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos. Os animais foram tratados 60 minutos antes do teste da Placa quente a 51°C, com Veículo ou WIN 55,212-2 (doses 0,3; 1,0 e 3,0 mg/kg). Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de nove camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor.

Já após 120, 240 e 360 minutos do tratamento dos animais, não houve diferença significativa entre as latência dos diferentes grupos experimentais, conforme a visualização no Gráfico 4.

4.1.3 Efeito do antagonista de canabinoide (AM251) na latência para resposta ao estímulo termoceptivo

Na avaliação da latência dos animais ($n=12$ por grupo) no tempo de 30 minutos, não houve diferença no fator pré-tratamento ($F_{1,38} = 3,868$), mas observou-se uma diferença no fator tratamento ($F_{1,38} = 13,44$; $p < 0,001$) e na interação ($F_{1,38} = 6,026$; $p < 0,05$). Isso significa que o grupo Veículo + Dipirona 500mg/kg apresentou um aumento ($p < 0,001$) da latência ($17,18 \pm 1,33s$) quando comparado com o grupo Veículo + Salina ($10,31 \pm 0,92s$). O grupo que recebeu o pré-tratamento com antagonista de canabinoide AM251(3 mg/kg) teve o efeito exercido pela Dipirona

revertido, ou seja, a latência diminui ($p < 0,01$) para $12,22 \pm 1,59$ s quando comparada com a do grupo Veículo + Dipirona 500 mg/kg ($17,18 \pm 1,33$ s, GRÁFICO 7 e 8).

Placa Quente - AM251

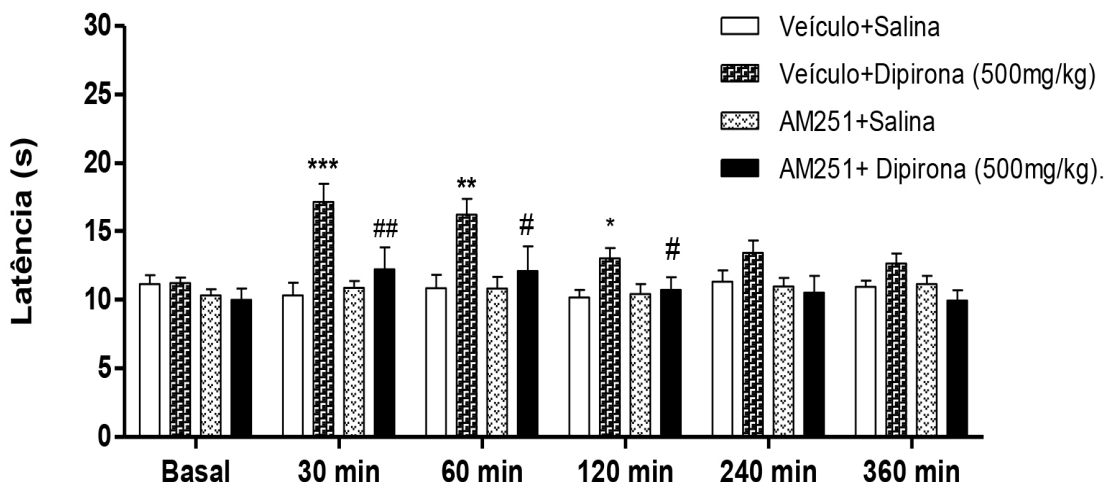


Gráfico 7: Efeito do pré tratamento de antagonista canabinóide AM251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos a 51°C. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg) e, após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg). Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de doze camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ e *** $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Veículo + Salina; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ quando comparado ao grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor.

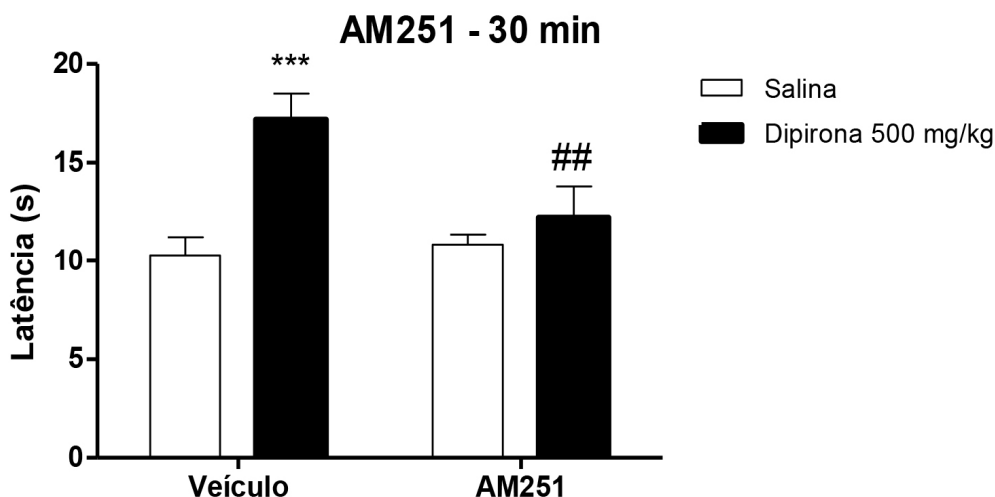


Gráfico 8: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos a 51°C. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg), e 30 minutos depois, o teste foi realizado, medindo o tempo de latência. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de doze camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, *** $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Veículo + Salina; ## $p < 0,01$ quando comparado ao grupo

Veículo + Dipirona (500 mg/kg) (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

Após 60 minutos dos tratamentos dos animais, apenas o fator tratamento apresentou uma diferença ($F_{1,39} = 7,739$; $p < 0,01$), ou seja, o grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) apresentou um aumento ($p < 0,01$) da latência ($16,27 \pm 1,13s$) quando comparado ao grupo Veículo + Salina ($10,84 \pm 0,96s$). O grupo AM251 + Dipirona (500 mg/kg) apresentou uma diminuição da latência ($12,09 \pm 1,8$, $p < 0,05$) quando comparado ao grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg), ou seja, o efeito exercido pela Dipirona, de aumento da latência, foi revertido pelo pré- tratamento com o antagonista de canabinoide, AM251 (GRÁFICO 9).

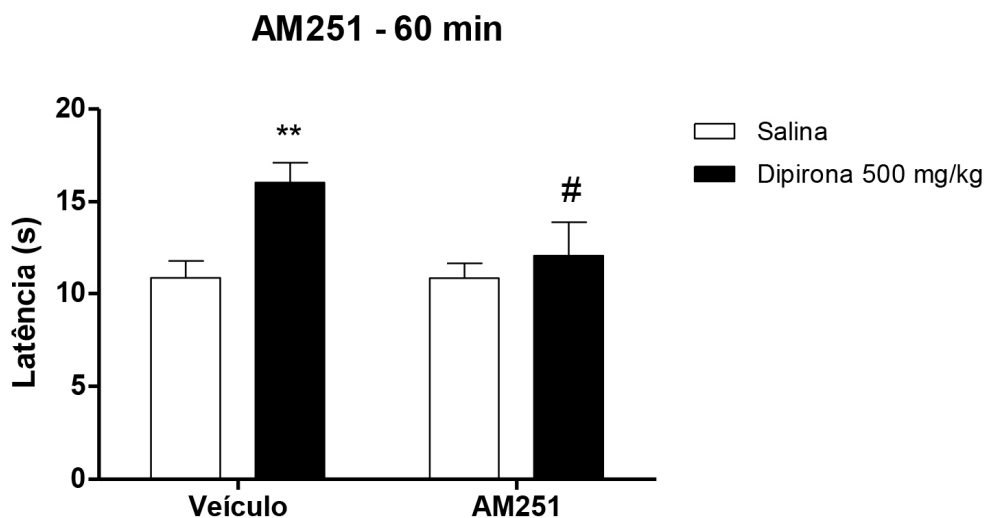


Gráfico 9: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos a 51°C. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg) e, 60 minutos após o tratamento, o teste de Placa quente foi realizado. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de doze camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; ** $p < 0,01$ quando comparado ao grupo Veículo + Salina; # $p < 0,05$, quando comparado ao grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

No tempo de 120 minutos, houve somente uma diferença no fator tratamento ($F_{1,38} = 4,681$; $p < 0,05$). O grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg), apresentou novamente um aumento ($p < 0,05$) da latência ($13,02 \pm 0,74s$), quando comparado ao grupo Veículo + Salina ($10,17 \pm 0,54s$). Já a latência do grupo AM251 + Dipirona (500 mg/kg) diminuiu ($10,72 \pm 0,9s$, $p < 0,05$) quando comparada com a do grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg), conforme demonstrado no Gráfico 10.

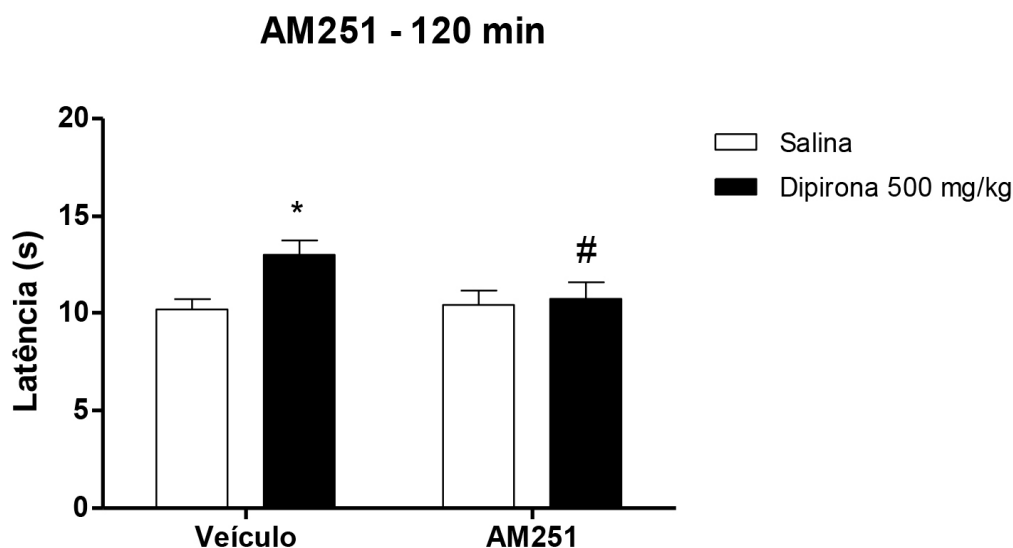


Gráfico 10: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da Placa quente em camundongos a 51°C. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg), e, 120 minutos após o tratamento, foi realizado o teste de Placa quente. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de doze camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; * $p < 0,05$ quando comparado ao grupo Veículo + Salina; # $p < 0,05$, quando comparado ao grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

Já no tempo de 240 e 360 minutos após o tratamento dos animais, não houve diferença significativa entre as latências dos diferentes grupos experimentais, conforme a visualização do Gráfico 7.

4.2 RESULTADOS DO TESTE DE CATALEPSIA

O teste de Catalepsia é bastante utilizado para avaliar uma droga com ativação do SNC que seja capaz de promover um estado cataléptico.

4.2.1 Efeito da Dipirona no teste de Catalepsia

No teste de Catalepsia (n=16 por grupo), observou-se uma diferença no fator tratamento ($F_{4,408} = 14,31$; $p < 0,001$), no fator tempo ($F_{5,408} = 6,457$, $p < 0,001$) e na interação ($F_{20,408} = 2,010$; $p < 0,01$) entre droga e tempo (GRÁFICO 11).

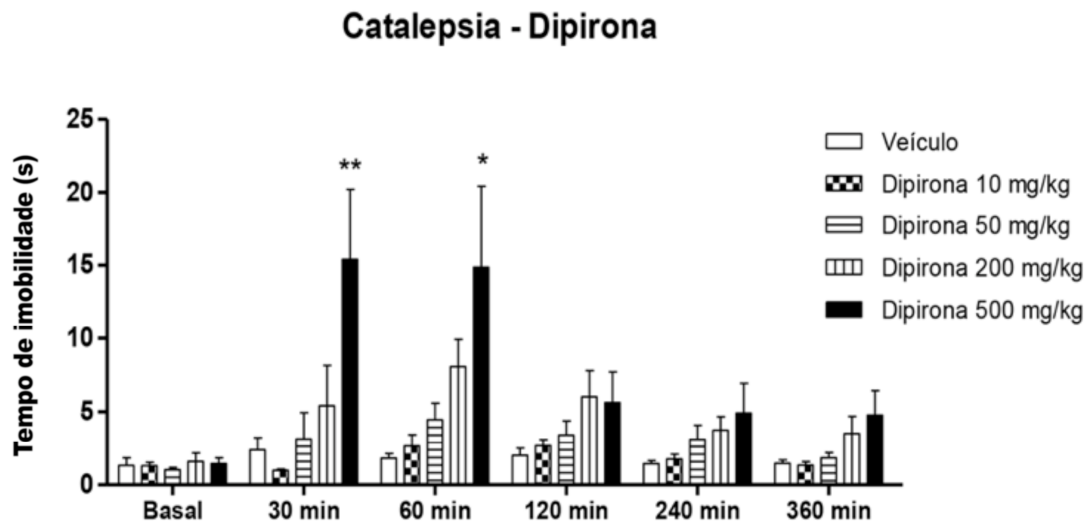


Gráfico 11: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos. Os animais foram tratados com Veículo ou Dipirona (doses 10, 50, 200 e 500 mg/kg). Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de dezesseis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

Foi observado um aumento ($F_{4,47} = 4,848$; $F_{4,77} = 3,518$; respectivamente; $p < 0,01$) no tempo de imobilidade dos animais tratados com Dipirona na dose de 500 mg/kg após 30 minutos ($15,41 \pm 4,79s$) e 60 minutos ($14,86 \pm 5,95s$) quando comparados com o grupo controle ($2,4 \pm 0,86s$; $1,93 \pm 0,33s$, respectivamente, GRÁFICO 12 e 13).

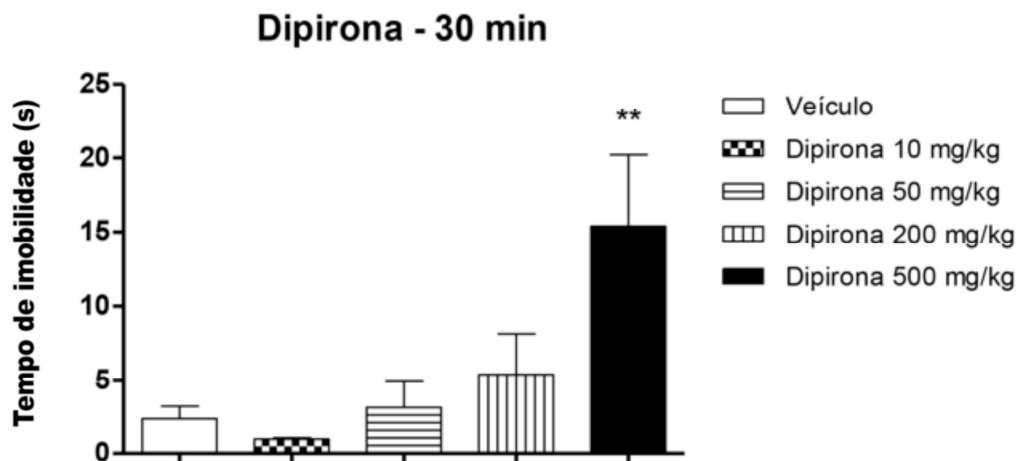


Gráfico 12: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos. Os animais foram tratados com Veículo ou Dipirona (doses 10, 50, 200 e 500 mg/kg) 30 minutos antes do teste de Catalepsia. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de dezesseis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância ** $p < 0,01$ quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

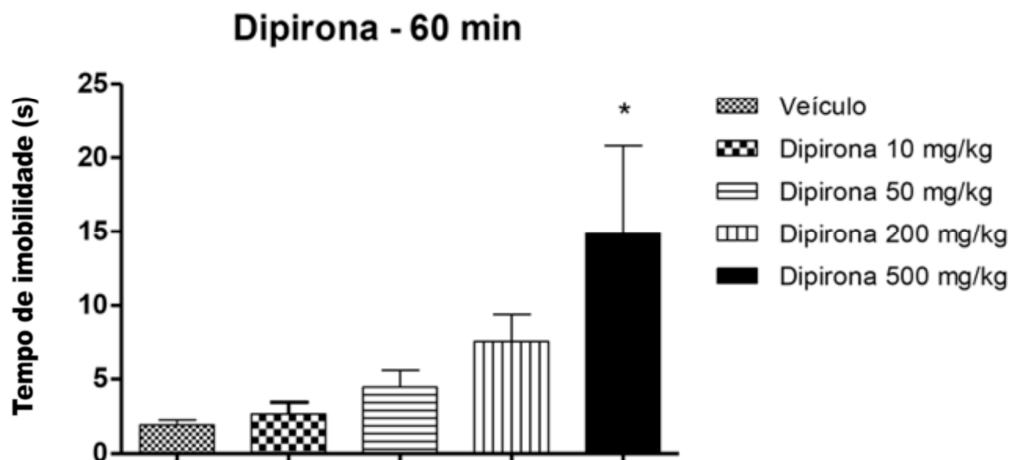


Gráfico 13: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos. Os animais foram tratados com Veículo ou Dipirona (doses 10, 50, 200 e 500 mg/kg) 60 minutos antes do teste de Catalepsia. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de dezesseis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância * $p < 0,05$, quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

Após 120, 240 e 360 minutos do tratamento dos animais com Dipirona, não houve diferença significativa entre os tempos de imobilidade dos grupos experimentais (GRÁFICO 11).

4.2.2 Efeito do agonista canabinoide (WIN 55,212-2) no teste de Catalepsia

Os resultados do teste de Catalepsia dos animais ($n = 9$ por grupo) que foram tratados com agonista canabinoide (WIN 55,212-2) apresentaram uma dispersão entre os valores, por tanto, esses resultados foram expressos em Logaritmo base 10, demonstrando uma diferença no fator tratamento ($F_{3,180} = 35,75$, $p < 0,001$), no fator tempo ($F_{5,180} = 14,89$; $p < 0,001$) e na interação ($F_{15,180} = 2,072$;

$p < 0,01$) entre as doses dos tratamentos e o tempo de aplicação desses (GRÁFICO 14).

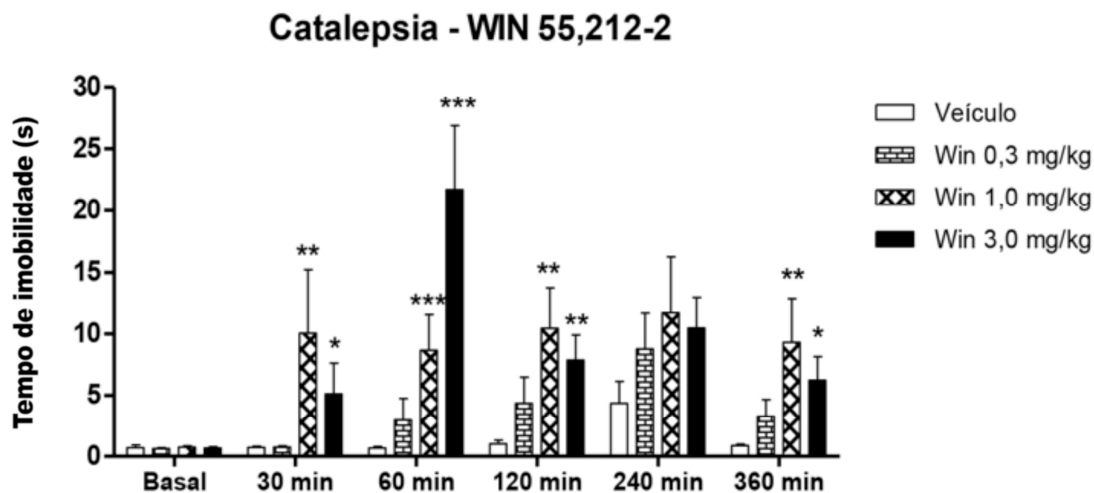


Gráfico 14: Efeito do agonista canabinoide WIN 55,212-2, administrado por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos. Os animais foram tratados com Veículo ou WIN 55,212-2 (doses 0,3; 1,0 e 3,0 mg/kg). Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de dezesseis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância $*p < 0,05$; $**p < 0,01$ quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de duas vias seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

Em relação aos grupos tratados com o agonista no tempo de 30 minutos, o grupo tratado com as doses de WIN 1,0 e 3,0 mg/kg teve um aumento do tempo de imobilidade ($F_{3,33} = 7,533$; $p < 0,01$; $p < 0,05$, respectivamente) quando comparado com o grupo Veículo. No tempo de 60 minutos (GRÁFICO 14), os grupos tratados com as doses mais altas de WIN (1,0 e 3,0 mg/kg) também apresentaram um aumento do tempo de imobilidade ($F_{3,33} = 17,98$; $p < 0,001$) quando comparados com o grupo Veículo.

Nos tempos de 120 e 360 minutos também ocorreu um aumento do tempo de imobilidade ($F_{3,33} = 5,650$; $p < 0,01$; $F_{3,33} = 4,764$; $p < 0,05$, respectivamente) dos grupos tratados com as doses mais alta de WIN (1,0 e 3,0 mg/kg) quando comparados com o grupo Veículo, indicando uma possível ativação dos receptores CB1 no Sistema Nervoso Central, levando os animais a um estado cataléptico (GRÁFICO 14).

4.2.3 Efeito do antagonista canabinoide (AM251) no teste de Catalepsia

Em relação aos resultados com a administração do antagonista do receptor canabinoide (AM251), observou-se no tempo de 30 minutos, uma diferença no fator tratamento ($F_{1,30} = 10,91$; $p < 0,01$), no fator pré-tratamento ($F_{1,30} = 5,693$; $p < 0,05$) e na interação ($F_{15,198} = 6,087$; $p < 0,001$) entre as drogas administradas nos animais ($n=10$ por grupo) e o tempo de administração dessas (GRÁFICO 15).

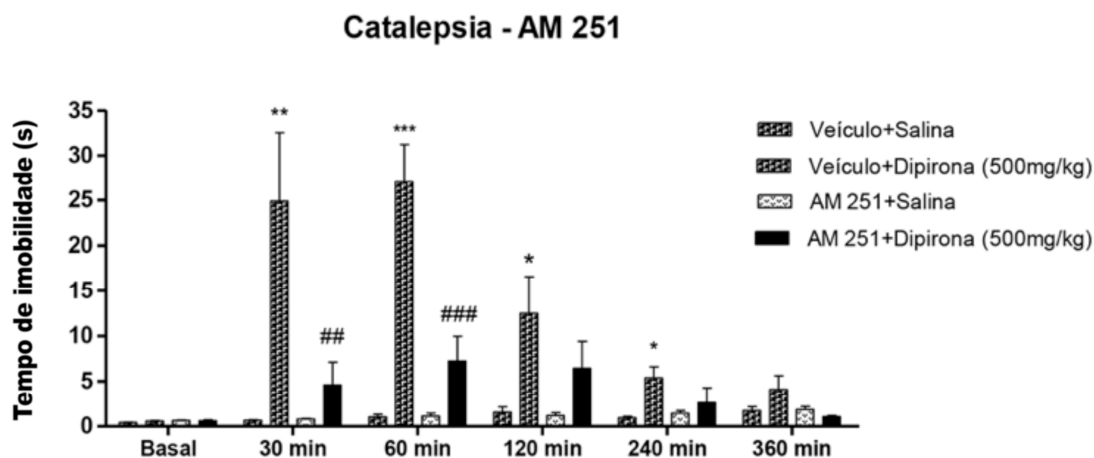


Gráfico 15: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg) e, após o tratamento, foi realizado o teste de Catalepsia. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de dez camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Veículo + Salina; # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ quando comparado ao grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

Isso significa um aumento ($p < 0,01$) do tempo de imobilidade do grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) quando comparado com o grupo Veículo + Salina ($25,18 \pm 8,67s$; $0,67 \pm 0,05s$, respectivamente). O grupo AM251 + Dipirona (500mg/kg) apresentou uma diminuição ($p < 0,01$) do tempo de imobilidade ($4,6 \pm 2,5s$) quando comparado com o grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) ($25,18 \pm 8,67s$), ou seja, o antagonista canabinoide (AM251) está revertendo o estado cataléptico induzido pela Dipirona (GRÁFICO 16).

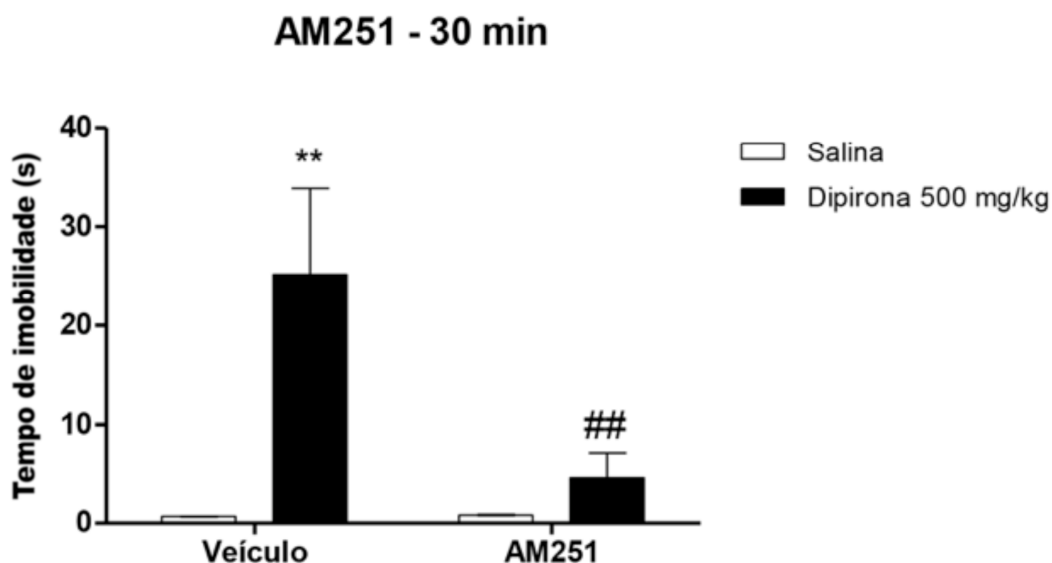


Gráfico 16: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM 251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg) e, 30 minutos após o tratamento, foi realizado o teste de Catalepsia. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de dez camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; ** $p < 0,01$ quando comparado ao grupo Veículo + Salina; ## $p < 0,01$, quando comparado ao grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

No tempo de 1 hora após os tratamentos realizados, observou-se uma diferença no fator tratamento ($F_{1,30} = 38,80$; $p < 0,001$), no fator pré-tratamento ($F_{1,30} = 14,81$; $p < 0,05$) e na interação ($F_{1,30} = 15,04$; $p < 0,001$) entre as drogas administradas nos animais ($n=10$ por grupo) e o tempo de administração destas. O grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) apresentou um aumento ($p < 0,001$) do tempo de imobilidade ($27,44 \pm 4,62s$) quando comparado com o grupo Veículo + Salina ($1,04 \pm 0,32s$). No Gráfico 16, o grupo AM251 + Dipirona 500mg/kg apresentou o quadro de Catalepsia provocado pela Dipirona revertido, e observou-se uma diminuição do tempo de imobilidade ($7,26 \pm 2,7s$; $p < 0,001$) quando comparado com o grupo Veículo + Dipirona 500 mg/kg ($27,44 \pm 4,62s$).

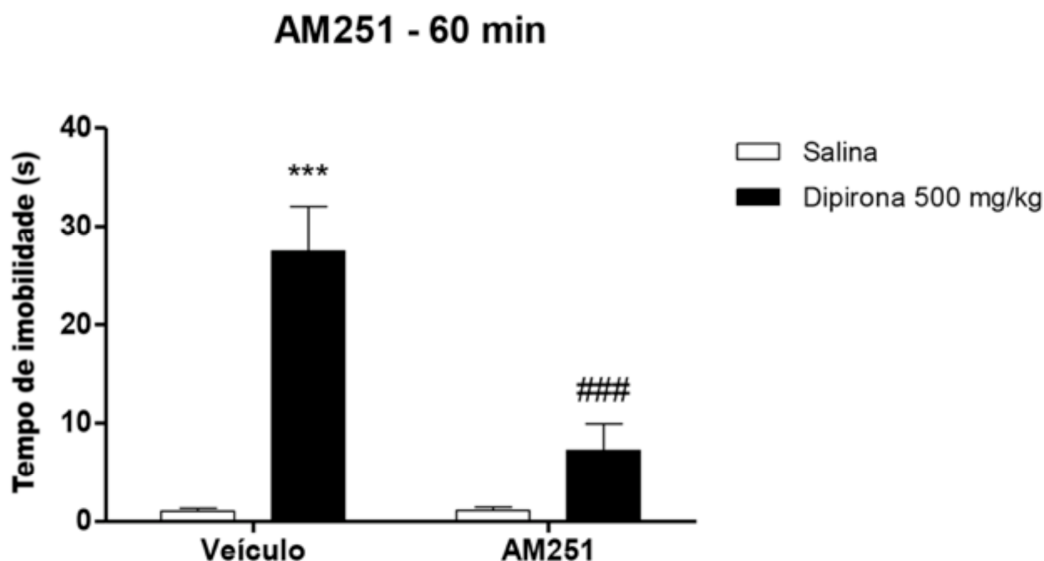


Gráfico 17: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM 251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg) e, 60 minutos após o tratamento, foi realizado o teste de Catalepsia. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de dez camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; ** $p < 0,01$ quando comparado ao grupo Veículo + Salina; ## $p < 0,01$, quando comparado ao grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

No Gráfico 18, após 120 minutos dos tratamentos, houve uma diferença somente no fator tratamento ($F_{1,30} = 9,131$), isso indica um aumento ($p < 0,05$) do tempo de imobilidade do grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) ($12,5 \pm 4,6s$) quando comparado com o grupo Veículo + Salina ($1,56 \pm 0,67s$). O grupo AM251 + Dipirona (500mg/kg) apresentou uma reversão parcial do quadro de um estado cataléptico provocado pela Dipirona, com uma redução do tempo de imobilidade, mas não foi significativa ($6,42 \pm 2,97s$) quando comparado com o grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg).

No Gráfico 19, após 240 minutos dos tratamentos, houve apenas uma diferença no fator tratamento ($F_{1,30} = 7,378$), indicando um aumento ($F_{3,33} = 35,08$; $p < 0,05$) do tempo de imobilidade do grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) ($5,43 \pm 1,37s$) quando comparado com o grupo Veículo + Salina ($0,85 \pm 0,11s$). O grupo AM251 + Dipirona (500mg/kg) apresentou uma reversão parcial do quadro de um estado cataléptico provocado pela Dipirona, com uma redução do tempo de imobilidade, mas não foi significativa ($2,61 \pm 1,65s$) quando comparado com o grupo

Veículo + Dipirona (500 mg/kg). Após 6 horas dos tratamentos, não houve diferença significativa entre o tempo de imobilidade dos grupos experimentais (GRÁFICO 15).

AM251 - 120 min

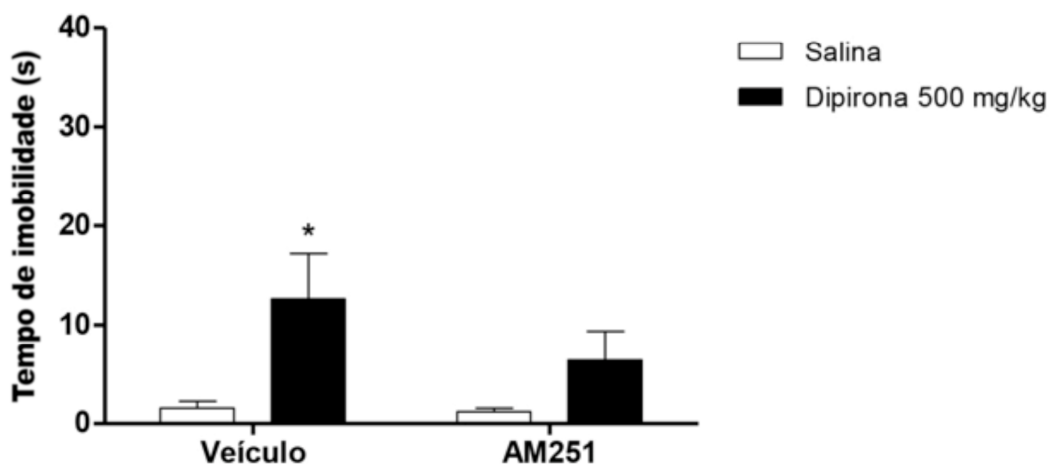


Gráfico 18: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg) e, 120 minutos após o tratamento, foi realizado o teste de Catalepsia. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de dez camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; * $p < 0,05$ quando comparado ao grupo Veículo + Salina (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

AM251 - 240 min

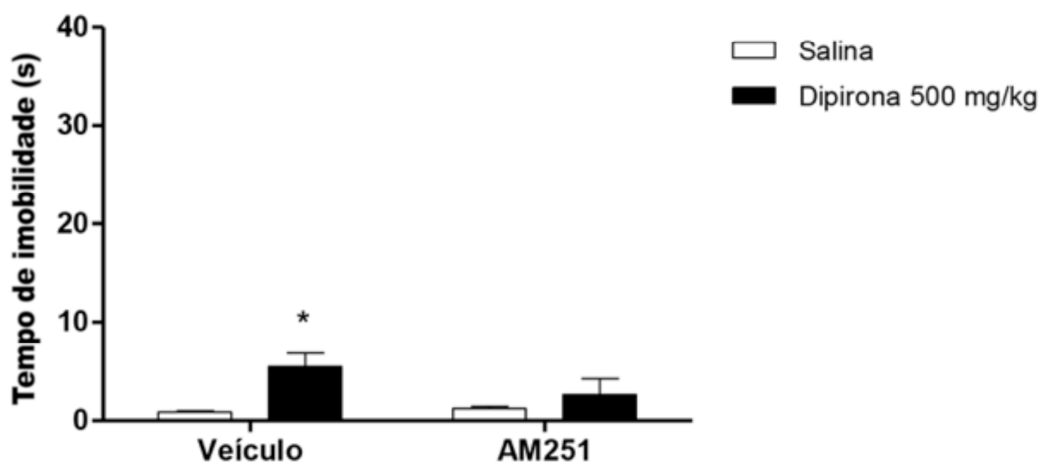


Gráfico 19: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de Catalepsia em camundongos. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg) e, 240 minutos após o tratamento, foi

realizado o teste de Catalepsia. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de dez camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; * $p < 0,05$ quando comparado ao grupo Veículo + Salina (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

4.3 RESULTADOS DO CAMPO ABERTO

Para avaliação da atividade locomotora dos animais, foram utilizados os aparatos do Campo aberto, com o objetivo de avaliar o efeito das drogas administrada sobre a locomoção dos camundongos.

4.3.1 Efeito da Dipirona no Campo aberto

No teste de Campo aberto ($n=12$ por grupo) observou-se que a Dipirona (500 mg/kg) induziu uma redução ($F_{4,55} = 3,674$; $p < 0,01$) no número de entradas nos quadrantes centrais (de $27,83 \pm 3,17$ para $12,0 \pm 2,5$) e no número de entradas nos quadrantes periféricos (de $58,58 \pm 6,37$ para $21,63 \pm 3,58$; $p < 0,01$) quando comparado com o grupo Veículo (GRÁFICO 20 e 21).

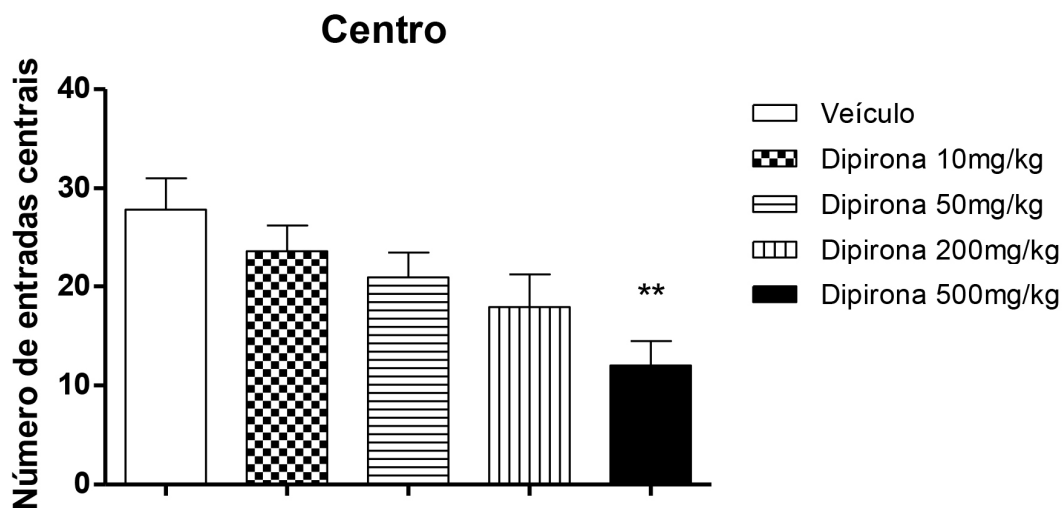


Gráfico 20: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no Campo aberto. Análise do número de entradas centrais no campo. Os animais foram tratados com Veículo e Dipirona (doses 10, 50, 200 e 500 mg/kg) 1 hora antes do teste. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. seis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, **

$p < 0,01$, quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

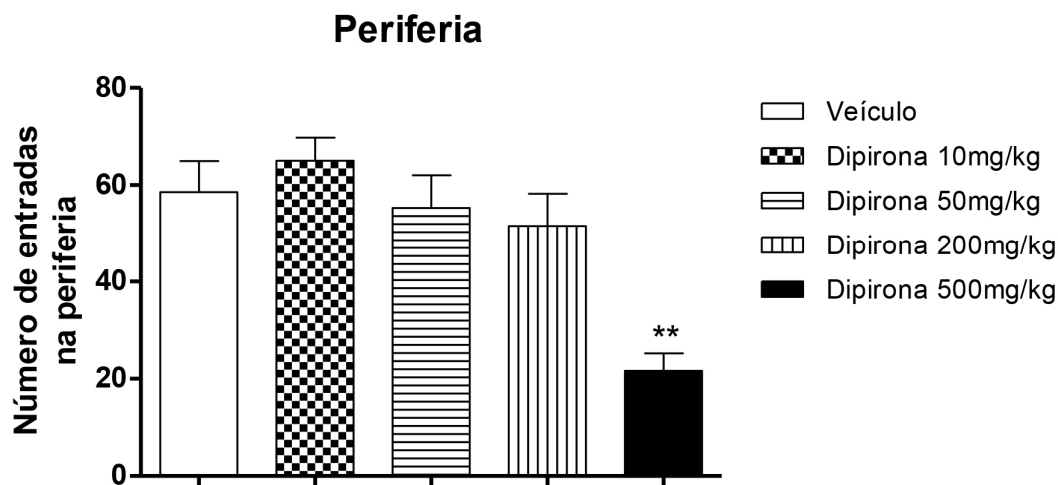


Gráfico 21: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no Campo aberto. Análise do número de entradas na periferia do campo. Os animais foram tratados com Veículo e Dipirona (doses 10, 50, 200 e 500 mg/kg) 1 hora antes do teste de Campo aberto. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. seis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, $**p < 0,01$ quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

No Gráfico 22, o número total de entradas reduziu ($F_{4,55} = 6,088$; $p < 0,001$) de $86,83 \pm 8,57$ para $33,63 \pm 4,46$ quando comparados com o grupo Veículo.

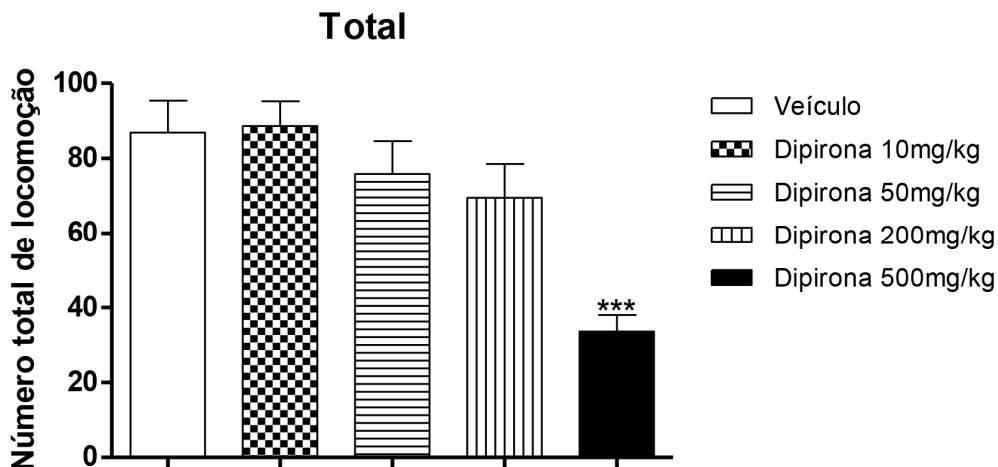


Gráfico 22: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no Campo Aberto. Análise do número total de locomoção no campo. Os animais foram tratados com Veículo e Dipirona (doses 10, 50, 200 e 500 mg/kg) 1 hora antes do teste de Campo aberto. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. seis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, $*** p < 0,001$, quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

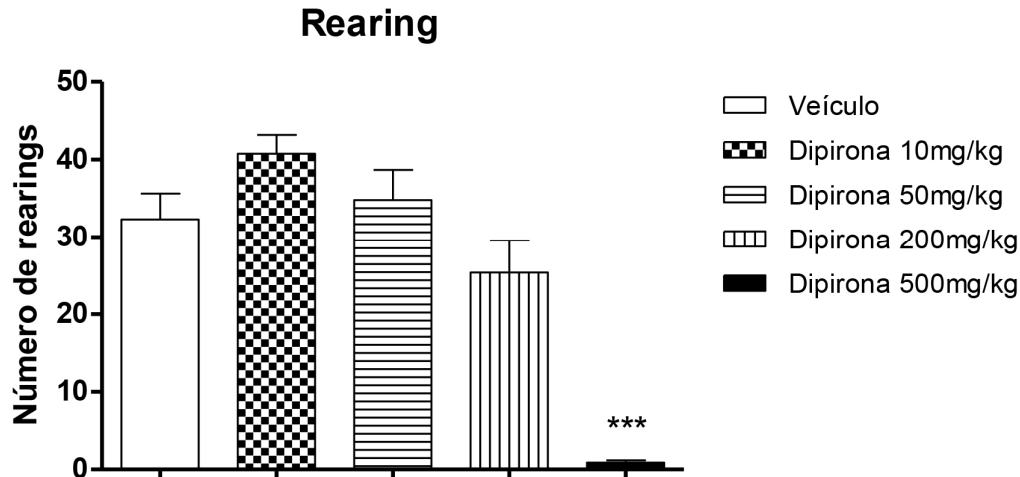


Gráfico 23: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no Campo aberto, análise do número de rearings. Os animais foram tratados com Veículo e Dipirona (doses 10, 50, 200 e 500 mg/kg), 1 hora antes do teste de Campo aberto. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. seis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, *** $p < 0,001$, quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

O número de rearings também reduziu ($F_{4,55} = 17,07$; $p < 0,001$) de $0,87 \pm 0,29$ para $32,33 \pm 3,33$ (GRÁFICO 23). Os resultados demonstram uma diminuição da atividade locomotora dos animais após a administração da Dipirona 500 mg/kg.

4.3.2 Efeito do agonista canabinoide (WIN-55,212-2) no Campo aberto

O tratamento dos animais ($n=6$ animais por grupo) com a maior dose (3mg/kg) do agonista dos receptores canabinoide (WIN-55,212-2) apresentou uma diminuição ($F_{3,21} = 12,19$; $p < 0,001$) no número de entradas centrais ($8,2 \pm 3,48$) quando comparado com o número do grupo Veículo ($25,50 \pm 1,61$). A dose intermediária do agonista (1 mg/kg) também apresentou uma diminuição no número de entradas centrais ($13,8 \pm 2,35$, $p < 0,01$) quando comparada com o número do grupo Veículo (GRÁFICO 24).

Em relação ao número de entradas na periferia (GRÁFICO 25), os animais tratados com 3 mg/kg do agonista WIN-55,212-2 apresentaram uma redução ($F_{3,20} =$

4,272; $p < 0,05$) desse número quando comparados com os animais tratados com 0,3 mg/kg de WIN-55,212-2 ($30 \pm 9,65$; $77,5 \pm 16,43$, respectivamente). No número total de locomoção (GRÁFICO 26), e no número de Rearings (GRÁFICO 27), os animais tratados com 3 mg/kg do agonista WIN-55,212-2, também apresentaram uma redução ($F_{3,21} = 5,300$; $p < 0,05$) nesses parâmetros quando comparados com o grupo Veículo ($84,5 \pm 7,7$ para $38,20 \pm 12,56$; $37,00 \pm 4,78$ para $19,00 \pm 6,88$, respectivamente) e com o grupo WIN 0,3 mg/kg ($102,8 \pm 17,04$, $39,5 \pm 3,89$, respectivamente). De acordo com os resultados obtidos, a maior dose do agonista dos receptores canabinoide (WIN-55,212-2) apresentou uma diminuição na locomoção dos animais, ou seja, um efeito de hipolocomoção.

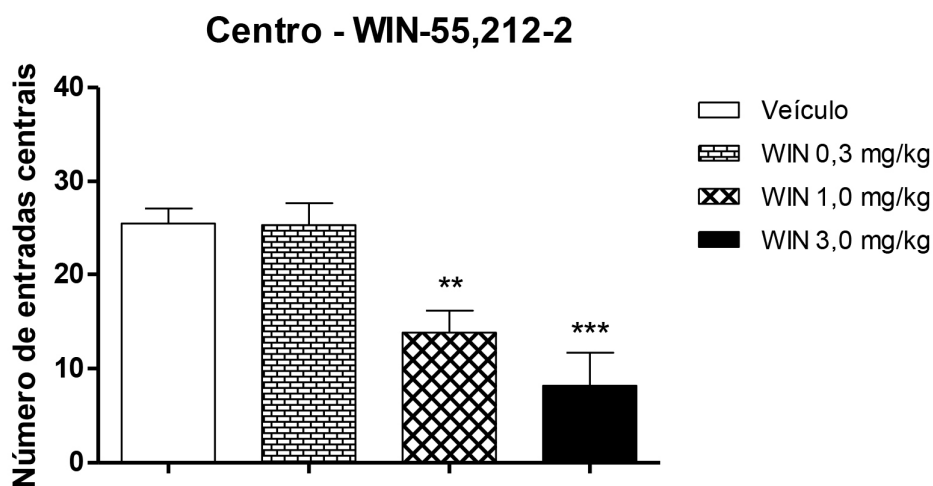


Gráfico 24: Efeito do agonista de canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, no Campo aberto. Análise do número de entradas no centro do campo. Os animais foram tratados com Veículo e WIN 55,212-2 (doses 0,3; 1,0 e 3,0 mg/kg) 1 hora antes do teste de Campo aberto. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. seis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, ** $p < 0,01$, quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

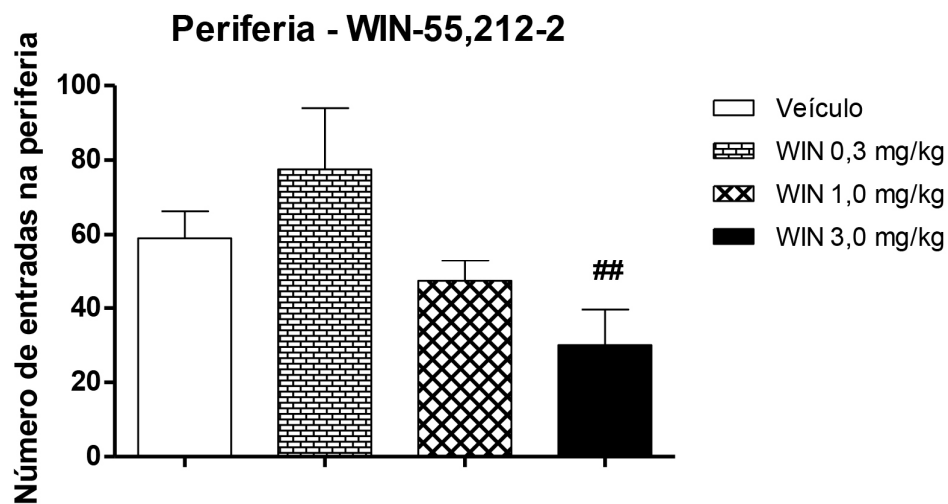


Gráfico 25: Efeito do agonista de canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, no Campo aberto. Análise do número de entradas na periferia no campo. Os animais foram tratados com Veículo e WIN 55,212-2 (doses 0,3; 1,0 e 3,0 mg/kg) antes do teste de Campo aberto. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. seis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, ## $p < 0,01$, quando comparados ao grupo WIN 0,3 mg/kg (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

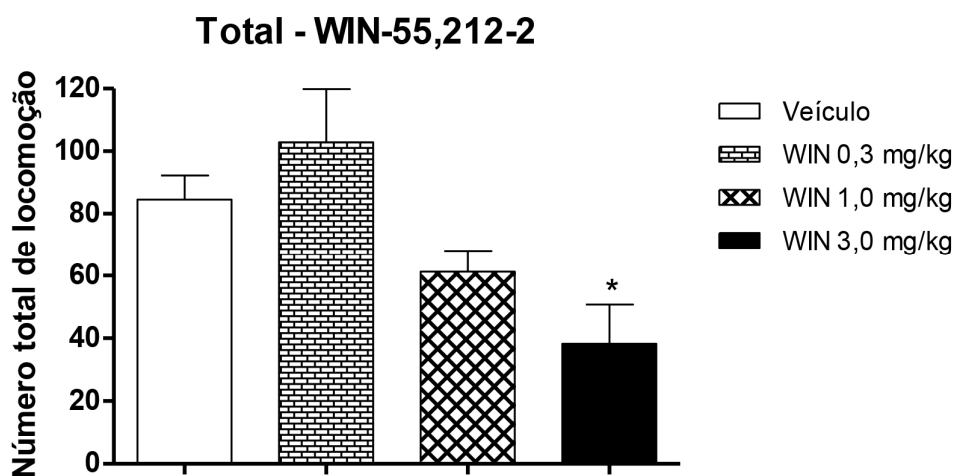


Gráfico 26: Efeito do agonista de canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, no Campo aberto. Análise do total de locomoção. Os animais foram tratados com Veículo e WIN 55,212-2 (doses 0,3; 1,0 e 3,0 mg/kg) 1 hora antes do teste de Campo aberto. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. seis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, ** $p < 0,01$, quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor.

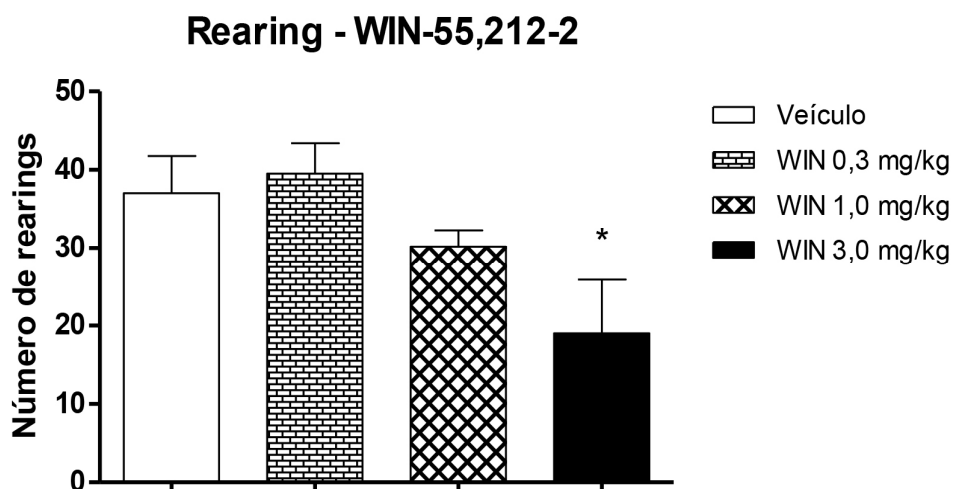


Gráfico 27: Efeito do agonista de canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, no Campo aberto. Análise do número de rearings. Os animais foram tratados com Veículo e WIN 55,212-2 (doses 0,3; 1,0 e 3,0 mg/kg) 1 hora antes do teste de Campo aberto. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. seis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância, $**p < 0,01$, quando comparado ao grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

4.3.3 Efeito do antagonista canabinoide (AM251) no Campo Aberto

Os animais ($n = 10$ por grupo) que foram tratados com AM251, antagonista do sistema endocanabinoide, não apresentaram diferença no fator pré-tratamento ($F_{1,28} = 0,2593$), porém, apresentaram no tratamento ($F_{1,28} = 13,04$; $p < 0,01$) e na resposta interativa ($F_{1,28} = 18,54$; $p < 0,001$) entre o tratamento (Salina ou Dipirona 500 mg/kg) e o pré-tratamento (Veículo ou AM251), em relação ao número de entradas no centro do aparato. Isso reflete em uma diminuição ($p < 0,001$) do número de entradas no centro do aparato do grupo Veículo + Dipirona 500 mg/kg ($6,89 \pm 1,47$) quando comparado com o grupo Veículo + Salina ($25,89 \pm 2,25$), mas após o tratamento com o antagonista, AM251, essa diminuição da exploração provocada pela Dipirona, foi revertida, ou seja, o grupo AM251 + Dipirona 500 mg/kg apresentou um aumento do número de entradas centrais ($16,0 \pm 4,27$; $p < 0,05$), quando comparado com o grupo Veículo + Dipirona 500 mg/kg (GRÁFICO 28).

Centro - AM 251 X Dipirona 500mg/kg

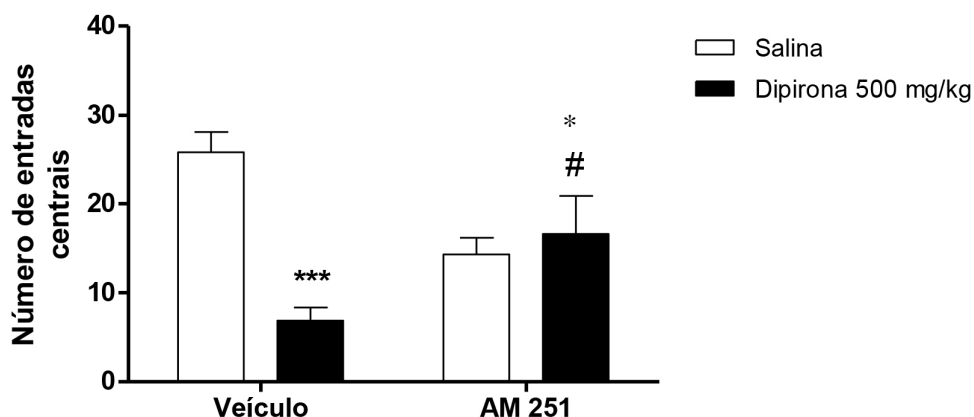


Gráfico 28: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste Campo aberto em camundongos. Análise do número de entradas no centro. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg) e, 60 minutos após o tratamento, foi realizado o teste de Campo aberto. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de dez camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; *** $p < 0,001$, * $p < 0,05$ quando comparado ao grupo Veículo + Salina; # $p < 0,05$, quando comparado ao grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

Em relação número de entradas na periferia, não houve diferença no fator pré-tratamento ($F_{1,29} = 0,518$), mas observou-se uma diferença no fator tratamento ($F_{1,2} = 20,2$; $p < 0,001$) e na interação ($F_{1,29} = 4,91$; $p < 0,05$) entre o tratamento (Salina ou Dipirona 500 mg/kg) e o pré-tratamento (Veículo ou AM251), ou seja, o grupo Veículo + Dipirona 500 mg/kg apresentou uma redução ($p < 0,001$) no número de cruzamentos periféricos quando comparados com os do grupo Veículo + Salina ($61,11 \pm 5,26$ para $21,22 \pm 5,38$). Quando os animais foram pré-tratados com AM251, essa resposta de hipolocomoção foi revertida, demonstrada pelo aumento, tanto do número de entradas na periferia ($p < 0,01$) do grupo AM251 + Dipirona 500mg/kg ($38,67 \pm 10,32$) quanto quando comparado com o grupo Veículo + Dipirona 500 mg/kg (GRÁFICO 29).

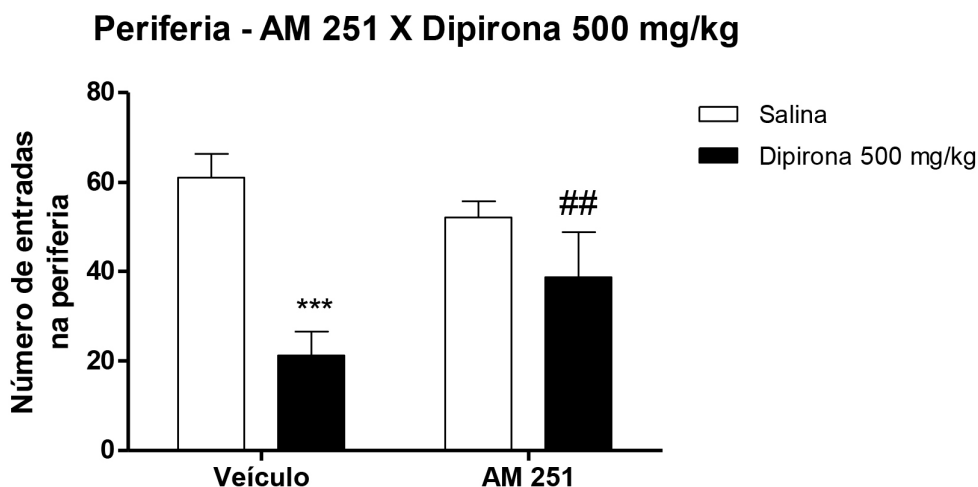


Gráfico 29: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste Campo aberto em camundongos. Análise do número de entradas na periferia. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg) e, 60 minutos após o tratamento, foi realizado o teste de Campo aberto. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de dez camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; *** $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Veículo + Salina; ## $p < 0,01$, quando comparado ao grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

No Gráfico 29, em relação ao número total de locomoção, não ocorreu diferença no fator pré-tratamento ($F_{1,29} = 0,4569$), já no fator tratamento ($F_{1,30} = 16,34$; $p < 0,001$) e na interação ($F_{1,30} = 10,14$; $p < 0,01$) entre o tratamento e o pré-tratamento houve uma diferença. Isso reflete na redução ($p < 0,001$) da locomoção do grupo Veículo + Dipirona 500 mg/kg quando comparados com o grupo Veículo + Salina ($87 \pm 6,90$ para $28,11 \pm 6,58$). Quando os animais foram pré-tratados com AM251, essa resposta de hipolocomoção foi revertida, demonstrada pelo aumento do número total de locomoção ($p < 0,05$), do grupo AM251 + Dipirona 500mg/kg ($59,57 \pm 14,17$) quando comparado com o grupo Veículo + Dipirona 500 mg/kg.

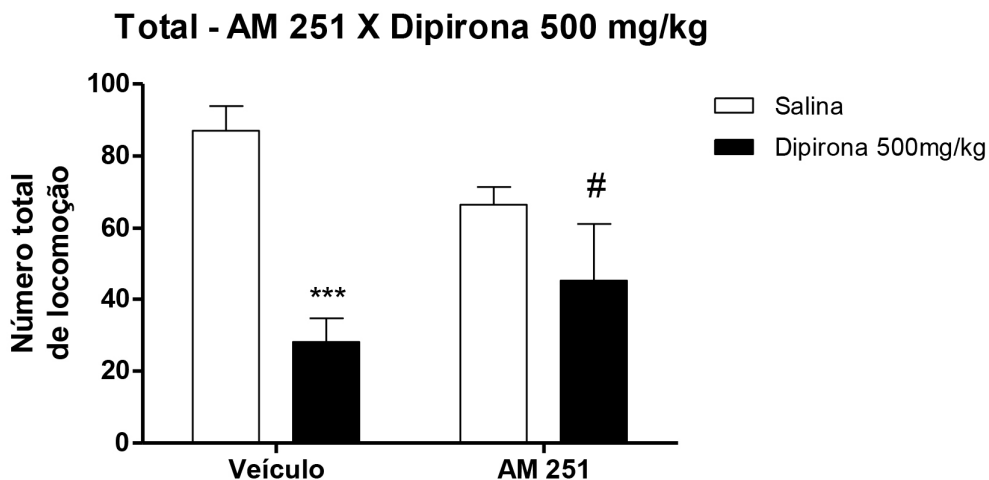


Gráfico 30: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste Campo aberto em camundongos. Análise do número total de locomoção. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg) e, 60 minutos após o tratamento, foi realizado o teste de Campo aberto. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de dez camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; *** $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Veículo + Salina; ## $p < 0,01$, quando comparado ao grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

Já em relação ao número de Rearings, a resposta foi diferente em relação aos outros parâmetros do teste Campo aberto, observou-se uma diferença no fator tratamento ($F_{1,30} = 145,2$; $p < 0,001$) e no fator pré-tratamento ($F_{1,30} = 10,59$; $p < 0,01$), porém não houve diferença na interação ($F_{1,30} = 2,818$) desses fatores. Isso demonstra uma redução ($p < 0,001$) do grupo Veículo + Dipirona 500 mg/kg desse parâmetro ($5,33 \pm 2,57$) quando comparado com o grupo Veículo + Salina ($38,11 \pm 2,59$). O grupo que recebeu o pré-tratamento com AM251 também apresentou uma redução ($1,5 \pm 0,57$, $p < 0,001$) quando comparado com o grupo controle (GRÁFICO 31).

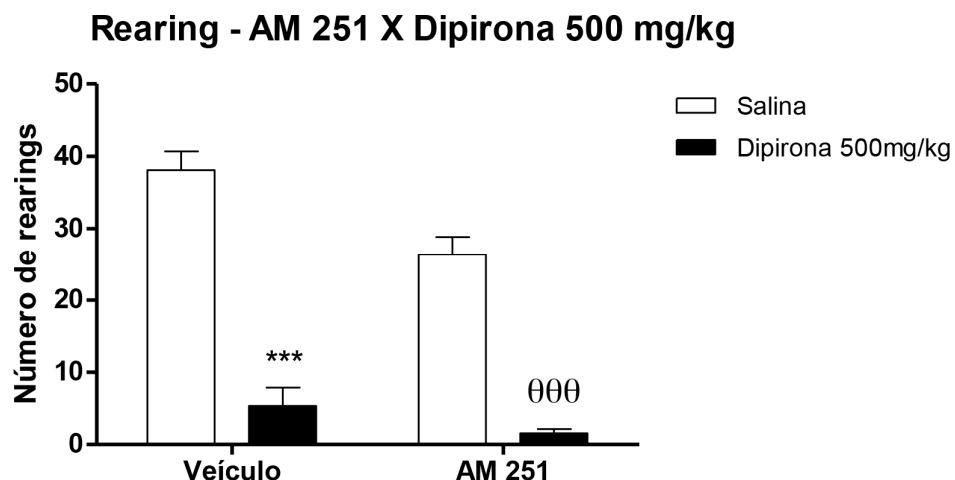


Gráfico 31: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste Campo aberto em camundongos. Análise do número de número de rearings. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg) e, 60 minutos após o tratamento, foi realizado o teste de Campo aberto. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. de dez camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; *** $p < 0,001$ quando comparado ao grupo Veículo + Salina, $\theta\theta\theta$ $p < 0,001$, quando comparado ao grupo Veículo + Dipirona (500 mg/kg) (ANOVA de uma via seguido pelo teste de Newman-Keuls).

Fonte: Do autor

4.4 RESULTADOS DA BIOTELEMETRIA

O teste de Biotelemetria é um modelo de transmissão sem fio, que permite a detecção de parâmetros fisiológicos, tais como a temperatura corpórea, permitindo obter informações importantes do funcionamento do sistema corporal dos camundongos.

4.4.1 Efeito da Dipirona na Biotelemetria

Na análise da temperatura corpórea, avaliada por Biotelemetria (n=6 por grupo) por meio da variação da temperatura, observou-se que a administração de Dipirona (500 mg/kg) resultou em uma redução ($p < 0,001$) da temperatura corpórea de $37,51 \pm 0,04$ °C (Veículo) para $34,00 \pm 0,13$ °C, entre 60 a 80 minutos após o

tratamento. Os grupos Dipirona 50 e 200 mg/kg também apresentaram uma redução ($p < 0,05$) da temperatura corpórea para $36,67 \pm 0,08$ °C e $36,19 \pm 0,07$ °C, (GRÁFICO 32). A análise estatística foi baseada na Área sobre a curva da variação da temperatura, dando origem ao Índice Térmico (°C.min).

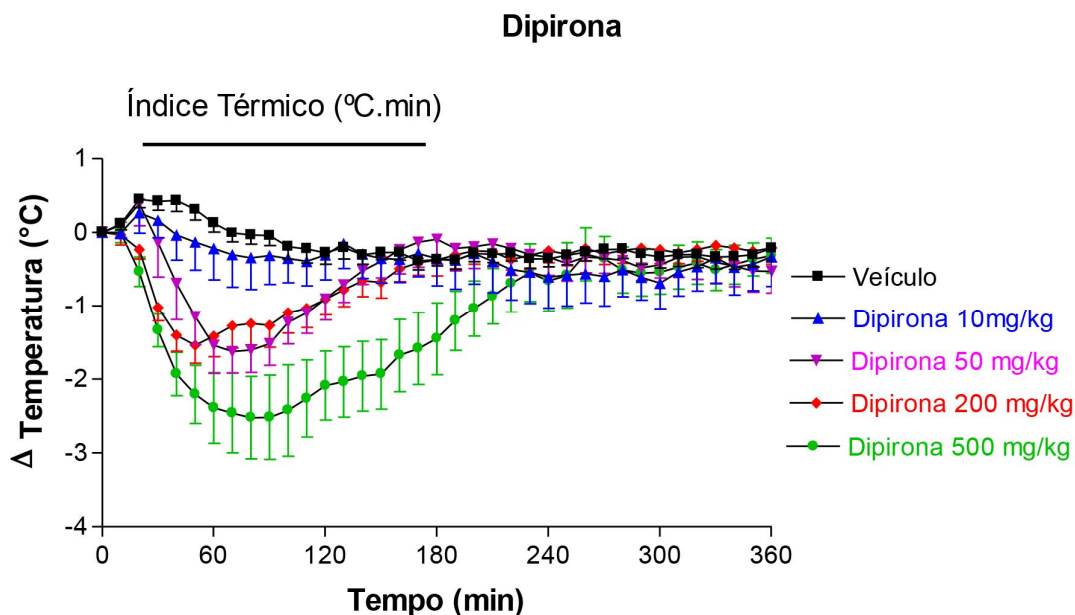


Gráfico 32: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos. Os animais foram tratados com Salina ou Dipirona (10, 50, 200 e 500 mg/kg), e a temperatura foi mensurada até 360 minutos após o tratamento. Cada linha representa o Índice Térmico (°C.min) de seis camundongos por grupo.

Fonte: Do autor

Os grupos Dipirona 500, 200 e 50 mg/kg, apresentaram uma diminuição ($F_{4,35} = 11,07$; $p < 0,001$; $p < 0,05$, respectivamente) do Índice Térmico, quando comparados com o grupo Veículo (GRÁFICO 33).

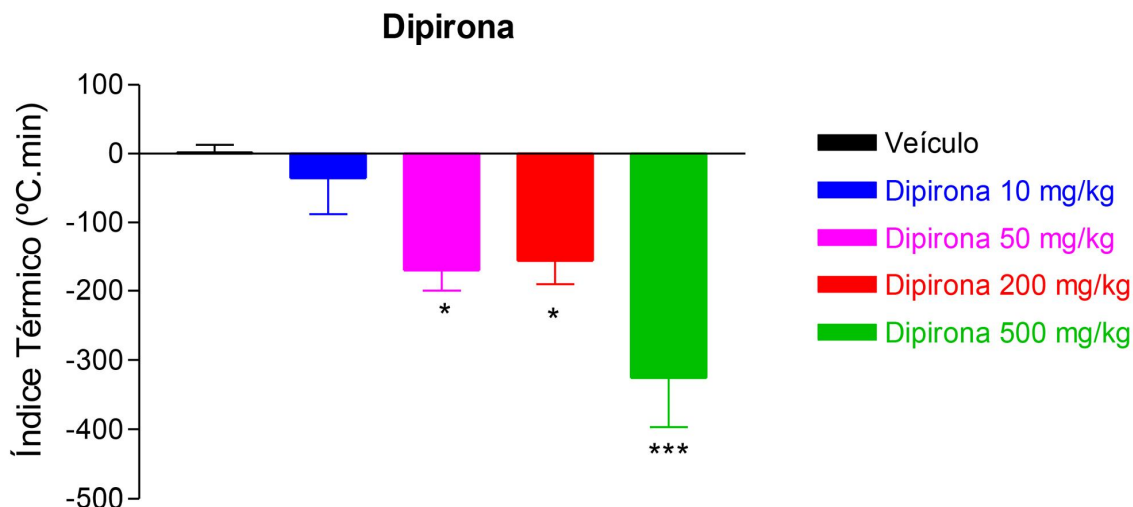


Gráfico 33: Efeito da Dipirona, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos. Os animais foram tratados com Salina ou Dipirona (10, 50, 200 e 500 mg/kg), e a temperatura foi mensurada até 360 minutos após o tratamento. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. do Índice térmico ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}$) de seis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ quando comparado com o grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste Tukey).

Fonte: Do autor

4.4.2 Efeito do agonista canabinoide (WIN 55,212-2) na Biotelemetria

Após a administração do agonista canabinoide, observou-se uma redução da temperatura corpórea do grupo WIN 3,0 mg/kg ($36,39 \pm 0,09$ $^{\circ}\text{C}$; $p < 0,001$) e do grupo WIN 0,3 mg/kg ($36,54 \pm 0,03$ $^{\circ}\text{C}$; $p < 0,05$) quando comparados com o grupo Veículo ($36,77 \pm 0,03$ $^{\circ}\text{C}$), no tempo entre 30 a 80 minutos (Gráfico 34). Na avaliação estatística, foi realizada Área sobre a curva do gráfico com os dados da Variação da temperatura, dando origem ao parâmetro Índice Térmico ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}$) para uma análise mais precisa.

O grupo experimental que recebeu uma dose maior do agonista canabinoide (WIN 3,0 mg/kg), apresentou uma diminuição ($F_{3,29} = 7,828$, $p < 0,01$) do Índice Térmico ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}$) quando comparado com o grupo Veículo (GRÁFICO 35).

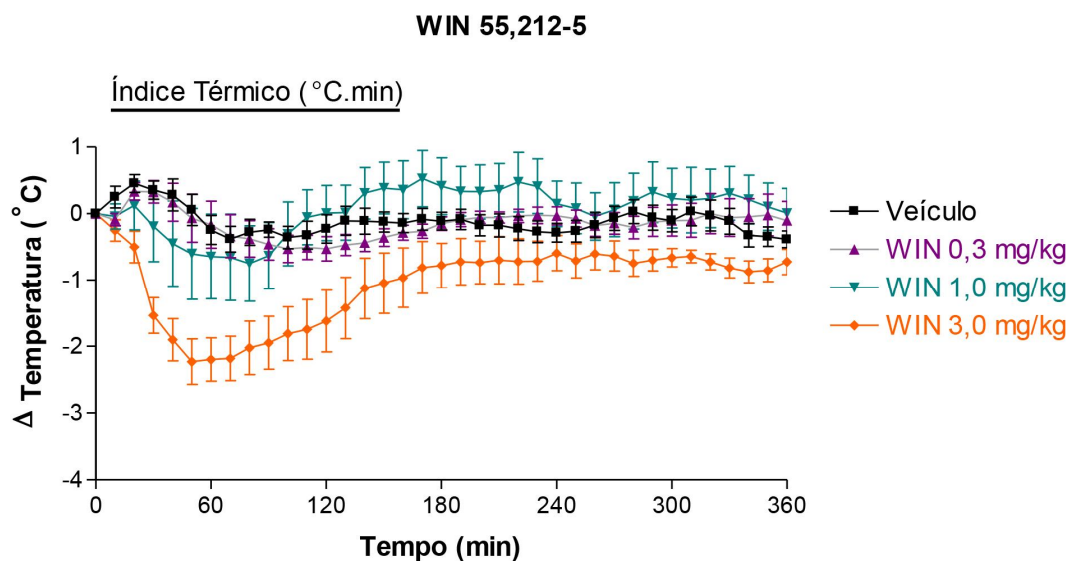


Gráfico 34: Efeito do agonista canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, na biotelemetria em camundongos. Os animais foram tratados com Veículo ou WIN 55,212-2 (doses 0,3; 1,0 e 3,0 mg/kg), e a temperatura foi mensurada até 360 minutos após o tratamento. Cada linha representa o Índice Térmico ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}$) de nove camundongos por grupo.

Fonte: Do autor

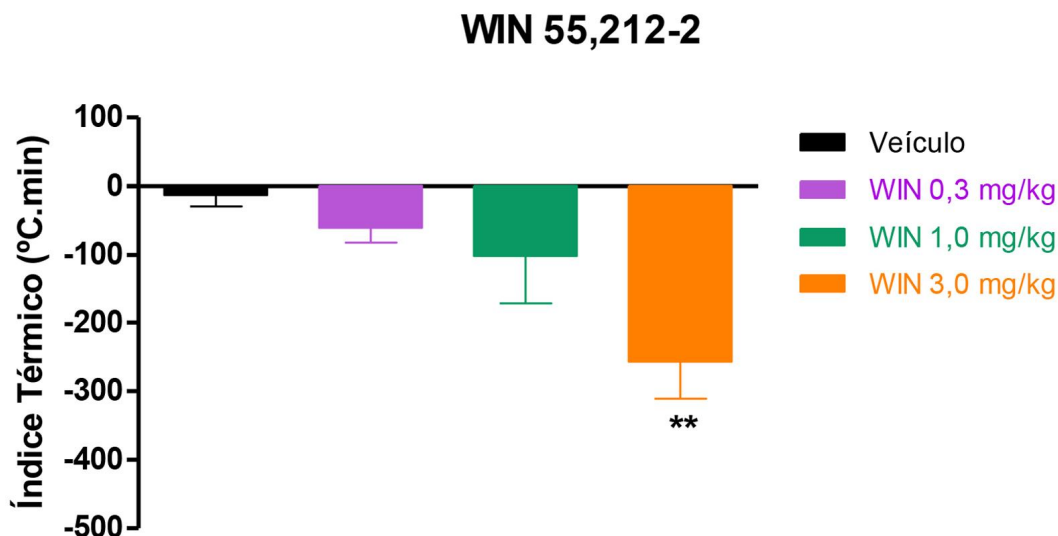


Gráfico 35: Efeito do agonista canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos. Os animais foram tratados com Veículo ou WIN 55,212-2 (doses 0,3; 1,0 e 3,0 mg/kg). Cada coluna representa a média \pm E.P.M. do Índice Térmico ($^{\circ}\text{C}.\text{min}$) de nove camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; ** $p < 0,01$ quando comparado com o grupo Veículo (ANOVA de uma via seguido pelo teste Tukey).

Fonte: Do autor

4.4.3 Efeito do antagonista canabinoide (AM251) na Biotelemetria

A avaliação da temperatura corpórea após os tratamentos dos grupos experimentais apresentou uma redução ($p < 0,001$) da temperatura dos grupos Veículo + Dipirona (500mg/kg) e AM251(3mg/kg) + Dipirona (500mg/kg). Os dois grupos que receberam o segundo tratamento de Dipirona (500mg/kg), apresentaram uma diferença estatisticamente significativa entre eles ($p < 0,001$) quando comparados entre si (GRÁFICO 36).

Para a análise estatística dos dados da Biotelemetria foi realizada a Área sobre a curva do gráfico da Variação da temperatura, que resultou no parâmetro Índice Térmico, com o intuito de verificar melhor a significância entre os grupos experimentais. Em relação aos resultados com administração do antagonista canabinoide, o grupo que recebeu o pré-tratamento com AM251 e o tratamento com a Dipirona 500 mg/kg apresentou uma redução ($F_{3,26} = 8,835$; $p < 0,001$) do Índice

Térmico quando comparado com o grupo Veículo + Salina, e quando comparado com o grupo Veículo +Dipirona apresentou uma hipotermia mais acentuada ($p<0,05$) (GRÁFICO 37).

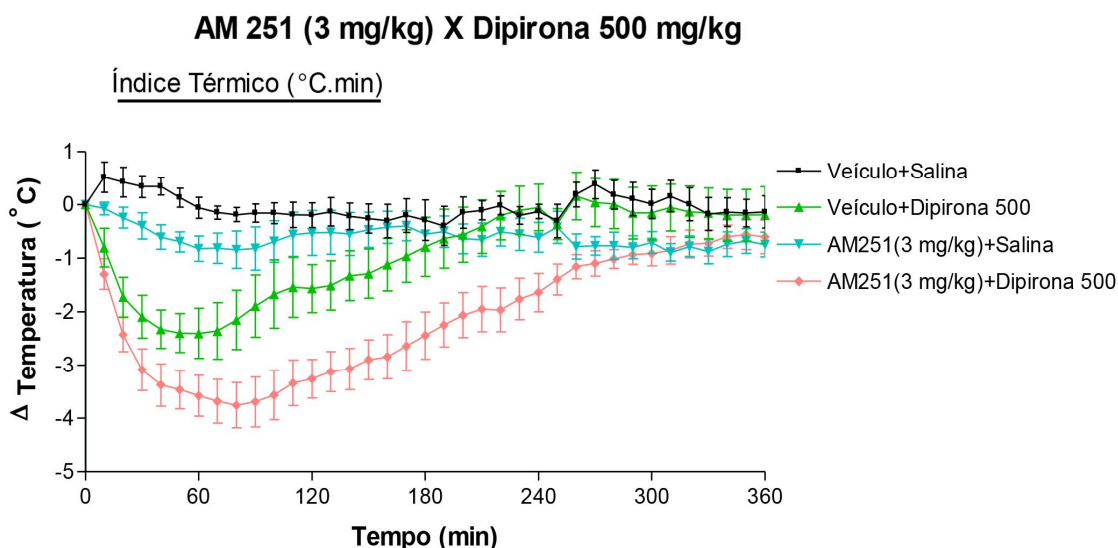


Gráfico 36: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM 251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg), e a temperatura foi mensurada até 360 minutos após o tratamento. Cada linha representa o Índice Térmico (°C.min) de sete camundongos por grupo.

Fonte: Do autor

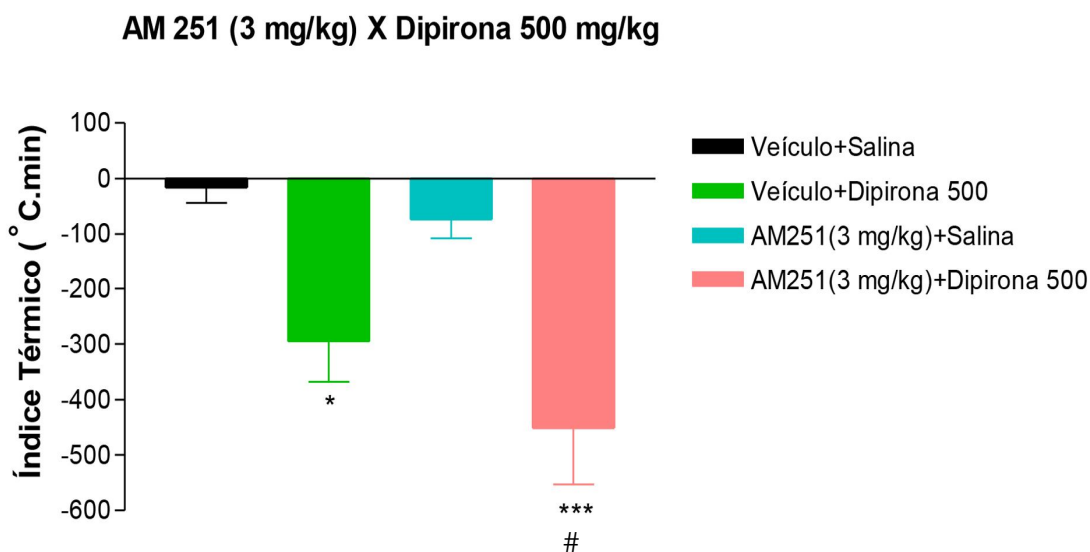


Gráfico 37: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM 251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (500 mg/kg), e a temperatura foi mensurada até 360 minutos após

o tratamento. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. do Índice Térmico ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}$) de sete camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; *** $p < 0,001$, * $p < 0,05$ quando comparado com o grupo Veículo, # $p < 0,05$ quando comparado com o grupo Veículo + Dipirona 500 mg/kg (ANOVA de uma via seguido pelo teste Tukey).

Fonte: Do autor

A dose de 200 mg/kg de Dipirona também desencadeou uma hipotermia, logo essa dose também foi utilizada para um melhor entendimento desse mecanismo. Na avaliação da temperatura, o grupo Veículo + Dipirona 200 mg/kg induziu a hipotermia, uma redução ($p < 0,05$) da variação da temperatura, quando comparado com o grupo Veículo. O grupo AM251 + Dipirona 200 mg/kg acentuou mais a hipotermia, ou seja, apresentou também uma redução $p < 0,05$ da variação da temperatura quando comparado com o grupo Veículo (GRÁFICO 38). Porém, para a análise estatística, foi realizada a Área sobre a curva da Variação da temperatura, para avaliação do Índice Térmico ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}$). O grupo Veículo + Dipirona 200 mg/kg teve uma redução ($F_{3,32} = 7,292$; $p < 0,05$) do Índice Térmico quando comparado com o grupo Veículo + Salina, e o pré-tratamento com AM251 acentuou a hipotermia desencadeada pela Dipirona, ou seja, o grupo AM251 + Dipirona 200 mg/kg desenvolveu um Índice Térmico menor ($p < 0,01$) quando comparado com o grupo controle (GRÁFICO 39).

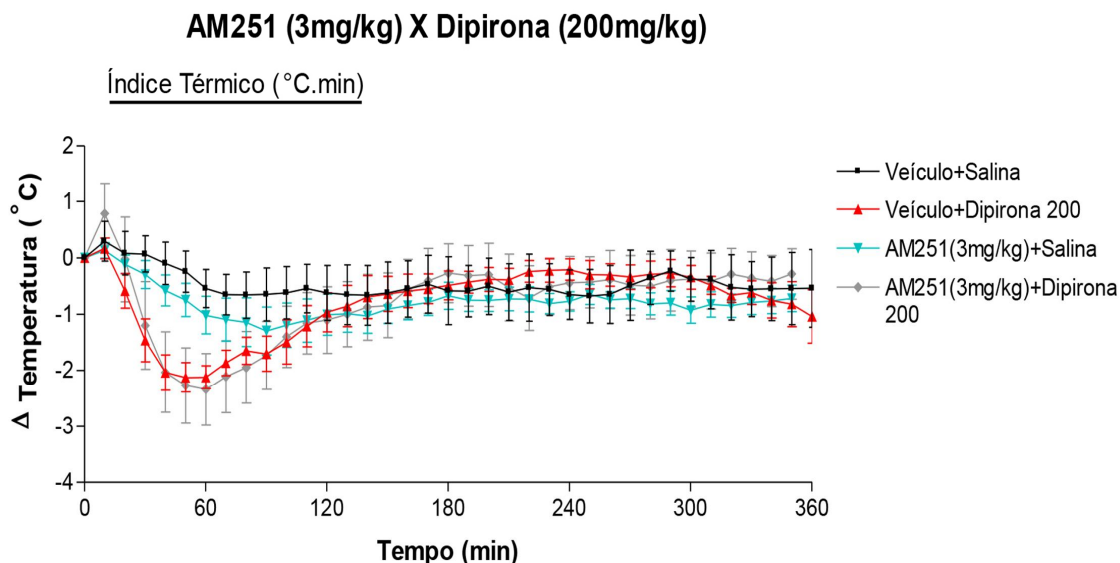


Gráfico 38: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (200 mg/kg), e a temperatura foi mensurada até 360 minutos após o tratamento. Cada linha representa o Índice Térmico ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}$) de dez camundongos por grupo.

Fonte: Do autor

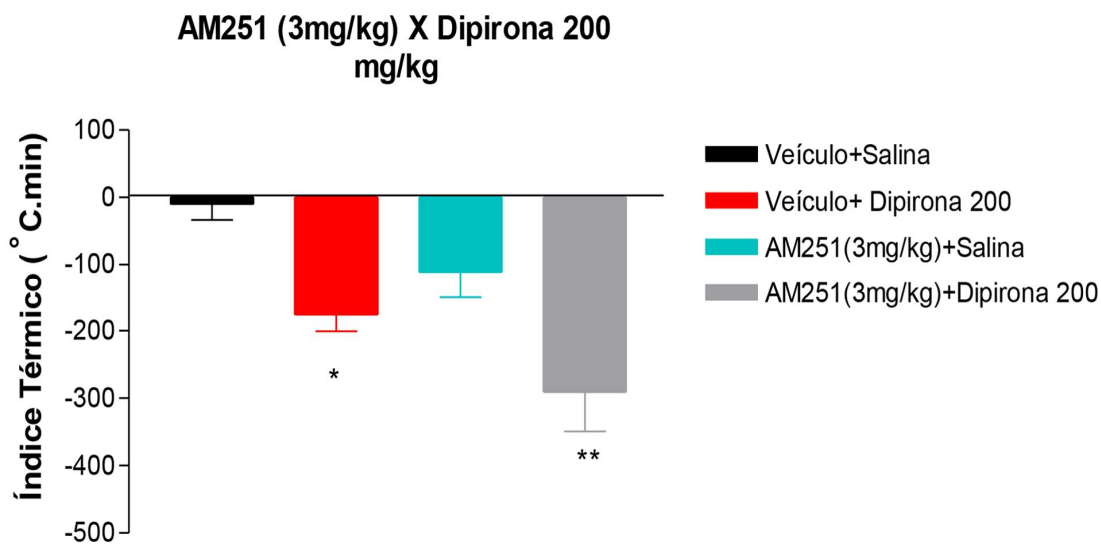


Gráfico 39: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (3 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (200 mg/kg), e a temperatura foi mensurada até 360 minutos após o tratamento. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. do Índice Térmico ($^{\circ}$ C.min) de dez camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$ quando comparado com o grupo Veículo + Salina (ANOVA de uma via seguido pelo teste Tukey).

Fonte: Do autor

Para continuar a avaliação participação do sistema endocanabinoide no mecanismo da Dipirona, o qual induz a hipotermia, aumentamos a dose do antagonista canabinoide, com intuito de obter uma resposta mais sugestiva quanto ao bloqueio do receptor CB1. Apesar disso, não foi possível a visualização de uma nova resposta, ou seja, o grupo Veículo + Dipirona 200 mg/kg apresentou uma redução da variação da temperatura ($p < 0,01$) quando comparado com o grupo Veículo; e o grupo AM251 (10mg/kg) + Dipirona 200 mg/kg teve uma redução mais acentuada ($p < 0,001$) da hipotermia quando comparada com o grupo Veículo, e quando comparada com o grupo Veículo + Dipirona 200 mg/kg ($p < 0,05$). Não foi possível reverter a hipotermia induzida pela Dipirona, pelo contrário, esse mecanismo foi acentuado pelo antagonista canabinoide, mesmo com uma dose maior do AM251 (GRÁFICO 40).

Porém, para a análise estatística, foi realizada a Área sobre a curva da variação da temperatura, para avaliação do Índice Térmico ($^{\circ}$ C.min), os grupos AM251 (10mg/kg) + Dipirona 200 mg/kg e Veículo + Dipirona 200 mg/kg

apresentaram uma diminuição ($F_{3,24} = 18,14$; $p < 0,001$, $p < 0,05$, respectivamente) desse parâmetro, quando comparados com o grupo Veículo (GRÁFICO 41).

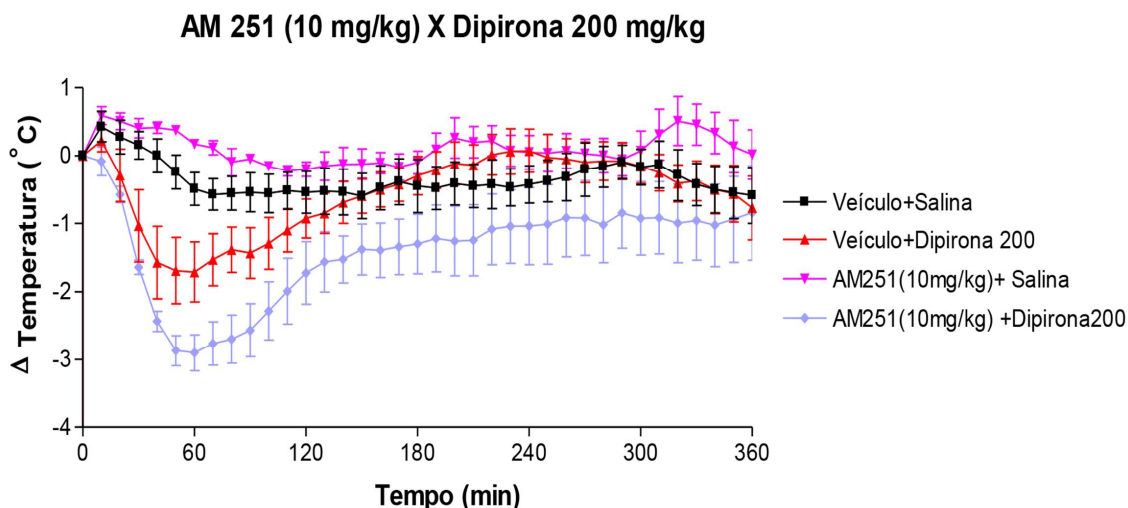


Gráfico 40: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (10 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (200 mg/kg), e a temperatura foi mensurada até 360 minutos após o tratamento. Cada linha representa o Índice Térmico (°C.min) de sete camundongos por grupo.

Fonte: Do autor

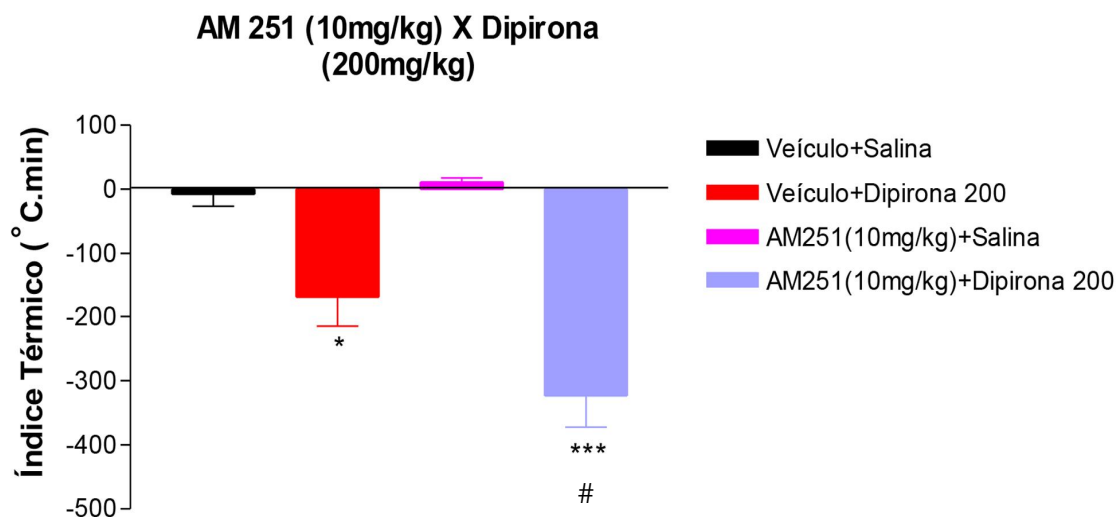


Gráfico 41: Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide AM251 em animais tratados com Dipirona, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou AM251 (10 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Salina ou Dipirona (200 mg/kg), e a temperatura foi mensurada até 360 minutos após o tratamento. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. do Índice Térmico (°C.min) de sete camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; *** $p < 0,001$, * $p < 0,05$ quando comparado com o grupo Veículo; # $p < 0,05$ quando comparado com o grupo Veículo + Dipirona 200 mg/kg (ANOVA de uma via seguido pelo teste Tukey)

Fonte: Do autor

4.4.4 Efeito do antagonista do receptor TRPV1 (Capsazepina) na Biotelemetria

Para um melhor entendimento da hipotermia provocada pela Dipirona foi utilizado o antagonista do receptor TRPV1, a Capsazepina (10mg/kg), para visualizar um possível envolvimento desse receptor no mecanismo de ação dessa droga. Os resultados obtidos demonstraram que o grupo CPZ+AM251+Dipirona 200 mg/kg acentuou ($p < 0,001$) a hipotermia provocada pela Dipirona (GRÁFICO 42).

Porém, para a análise estatística, foi realizada a Área sobre a curva da Variação da temperatura, para avaliação do Índice Térmico ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}$). Os grupos CPZ + AM251 + Dipirona 200 mg/kg; CPZ + V2 + Dipirona 200 mg/kg e V1 + AM251 + Dipirona 200 mg/kg apresentaram um Índice Térmico menor ($F_{7,59} = 23,39$; $p < 0,001$) quando comparados com o grupo controle (V1 + V2 + V3). O grupo V1 + V2 + Dipirona 200 mg/kg também apresentou uma redução ($p < 0,05$) do Índice Térmico quando comparado com o grupo controle, porém não tão acentuada quanto os outros grupos (GRÁFICO 43).

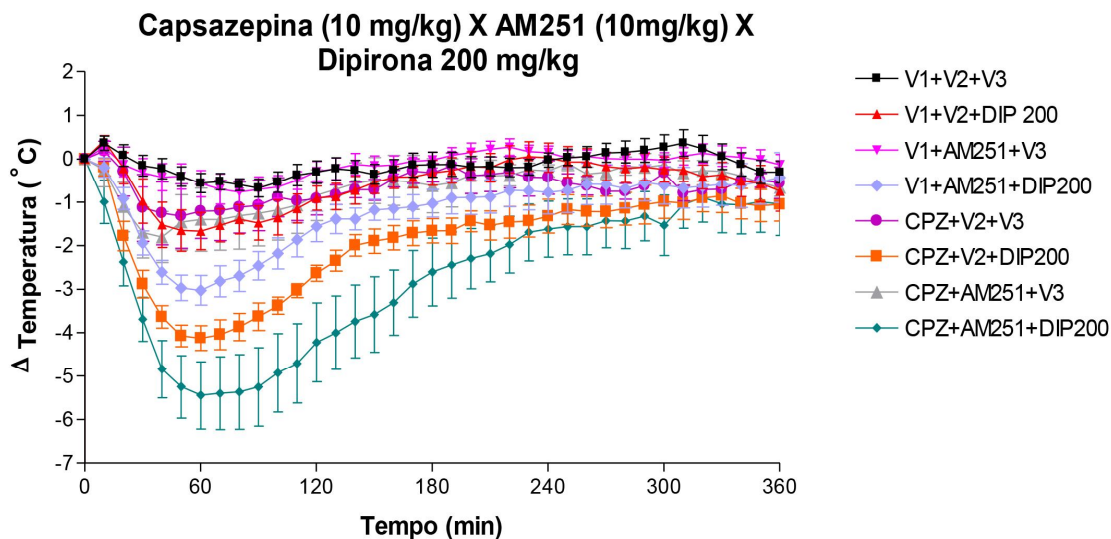


Gráfico 42: Efeito do pré-tratamento de antagonista do receptor TRPV1, Capsazepina, em animais tratados com AM251 e depois Dipirona, administrada por via intraperitoneal, na Biotelemetria em camundongos. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou Capsazepina (10 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Veículo ou AM251 (10 mg/kg) e em seguida, Salina ou Dipirona (200 mg/kg). A temperatura foi mensurada até 360 minutos após o tratamento. Cada linha representa o Índice Térmico ($^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}$) de dez camundongos por grupo.

Fonte: Do autor

Os grupos CPZ + V2 + Dipirona 200 mg/kg e CPZ + AM251 + Dipirona 200 mg/kg apresentaram uma hipotermia mais acentuada quando comparada com a hipotermia desencadeada pelo grupo V1 + V2 + Dipirona 200 mg/kg, ou seja, esses dois grupos tratados com Capsazepina apresentaram uma redução ($p < 0,01$; $p < 0,001$, respectivamente) do Índice Térmico quando comparado com o grupo V1 + V2 + Dipirona 200 mg/kg (GRÁFICO 43).

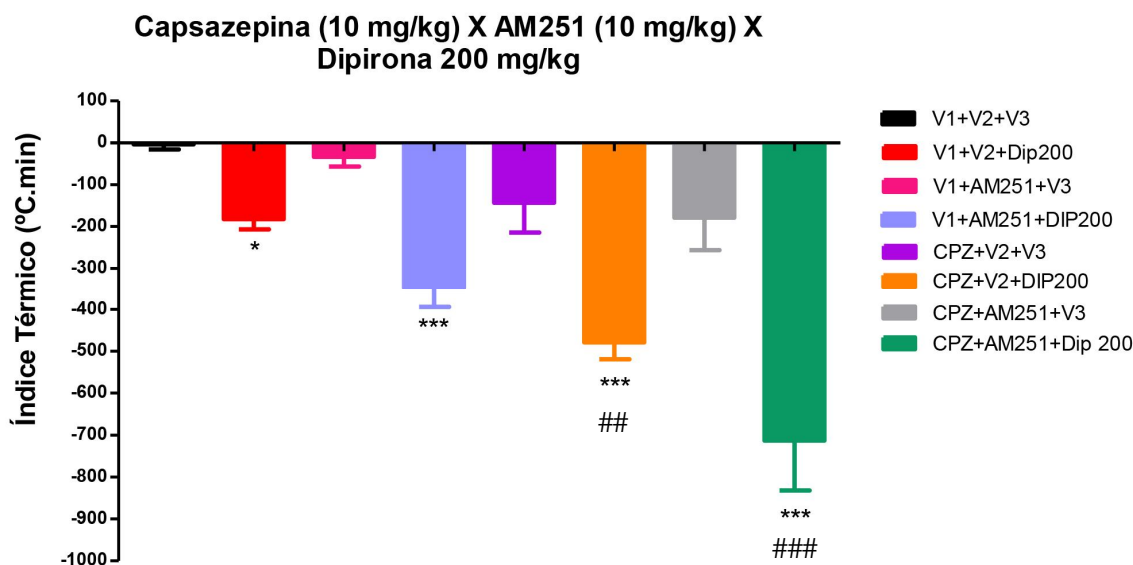


Gráfico 43: Efeito do pré-tratamento de antagonista do receptor TRPV1, Capsazepina, em animais tratados com AM251 e depois Dipirona, administrada por via intraperitoneal, na biotelemetria em camundongos. Os animais foram pré-tratados com Veículo ou Capsazepina (10 mg/kg), após 10 minutos, tratados com Veículo ou AM251 (10 mg/kg) e em seguida, Salina ou Dipirona (200 mg/kg). A temperatura foi mensurada até 360 minutos após o tratamento. Cada coluna representa a média \pm E.P.M. do Índice Térmico ($^{\circ}\text{C}.\text{min}$) de seis camundongos por grupo. Os asteriscos denotam o nível de significância; *** $p < 0,001$, * $p < 0,05$ quando comparado com o grupo Veículo, e ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$ quando comparado com o grupo Veículo + Dipirona 200 mg/kg (ANOVA de uma via seguido pelo teste Tukey).

Fonte: Do autor

5 DISCUSSÃO

De acordo com os testes realizados, a Dipirona provocou uma redução da atividade locomotora, acompanhado por aumento da latência para resposta térmica analgésica, e induziu um estado cataléptico e um estado de hipotermia. O agonista canabinoide WIN 55,212-2 apresentou um perfil semelhante ao da Dipirona, já o antagonista AM251 reverteu os efeitos provocados pela Dipirona em relação à atividade locomotora, ao estado cataléptico e à resposta térmica analgésica. A respeito da hipotermia, os antagonistas dos receptores CB1 e TRPV1 acentuaram a hipotermia evocada pela Dipirona.

A Dipirona, um anti-inflamatório não esteroide fraco, é amplamente utilizada pelo seu efeito analgésico e antipirético, embora seu mecanismo não seja totalmente elucidado (BROOKS, 1998). Muitos estudos sugerem que anti-inflamatórios não esteroidais provavelmente atuam em alvos diferentes na inibição das ciclooxigenases (COX), porém, o mecanismo molecular da ação analgésica e antipirética da Dipirona ainda tem sido discutido (GUHRING et al., 2002; ROGOSCH et al., 2012). Os relatos da literatura ainda não explicam exatamente o efeito antipirético da Dipirona, uma vez que os principais inibidores da COX não possuem esse potencial antipirético. Uma possível interação entre a atividade analgésica dos inibidores da COX e dos endocanabinoides foi proposta no estudo comportamental por Guhring et al. (2002); este estudo demonstrou que injeção de AM251 por via intratecal na junção toracolombar (que corresponde a L5 e L6 da medula espinhal) bloqueou a antinocicepção induzida por indometacina no teste de formalina ou da hiperalgesia induzida por zimosan. Além disso, estes pesquisadores adicionaram uma evidência que a indometacina atua, no mínimo, em três sítios ao nível da coluna vertebral. Em primeiro lugar, ela bloqueia as COXs em uma ação que resulta em níveis mais elevados de ácido araquidônico utilizado para síntese de endocanabinoides. Em segundo, reduz o óxido nítrico (NO) e conseqüentemente reduz a quebra dos endocanabinoides. Em terceiro, a indometacina inibe FAAH, enzima responsável pela degradação da anandamida, contribuindo para a preservação de níveis de endocanabinoides.

Na base destas interações entre os inibidores da COX e o sistema endocanabinoide, o presente estudo avaliou a participação do sistema

endocanabinoide no mecanismo de ação da Dipirona, tendo como base os efeitos tétrede dos canabinoides, sendo esses: a antinocicepção, a indução ao estado cataléptico, a hipotermia e a hipolocomoção, conhecidos como os principais efeitos comportamentais e farmacológicos do tratamento sistêmico com canabinoide (COMPTON et al., 1992; MARTIN et al., 1991). Apesar do efeito "tetra" não representar todas as ações comportamentais e autonômicas dos canabinoides, é uma das melhores medidas disponíveis para classificar uma droga com atividade no sistema canabinoide (HOWLETT, 2002; MARTIN, 1987). Os efeitos psicoativos dos canabinoides são mediados pelo receptor de canabinoide tipo 1 (CB1) e, em particular, os efeitos tétrede do delta-9-tetrahydrocannabinol, um componente ativo da *Cannabis sativa*, são abolidos em ratos mutantes que não possuem a expressão deste receptor e são bloqueados por antagonistas CB1 (ZIMMER et al., 1999; LEDENT et al., 1999; VARVEL et al., 2005; RINALDI-CARMONA et al., 1996; COMPTON et al., 1996).

No presente estudo, os resultados apresentados do perfil da Dipirona foram bem similares ao efeito tétrede dos canabinoides, sugerindo uma possível participação desse sistema no mecanismo de ação da Dipirona.

A descoberta dos endocanabinoides criou novas perspectivas sobre a nocicepção e os seus efeitos antinociceptivos. Os canabinoides sintéticos produzem um efeito analgésico e suprimem a neurotransmissão da dor, sugerindo a possibilidade de que os canabinoides endógenos servem naturalmente para a modulação da dor (WALKER et al., 1999). Para avaliação da nocicepção central, foi utilizado o teste da Placa quente, o qual demonstrou o efeito analgésico da Dipirona e do agonista dos receptores canabinoides WIN-55,212-2 aumentando o tempo de latência dos animais de permanência na Placa quente. O mecanismo pelo qual a Dipirona exerceu seu efeito analgésico ainda não é totalmente estabelecido, além do conceito de que a Dipirona é uma droga anti-inflamatória não esteroide (AINE) fraca e atua via inibição da COX, estudos recentes demonstraram que a Dipirona pode ativar os circuitos opioides envolvidos na modulação da dor descendente (HERNANDEZ; VANEGAS, 2001; VASQUEZ; VANEGAS, 2000; TORTORICI et al., 1996) e também, através de um mecanismo de bloqueio direto da hiperalgesia inflamatória periférica, estimular a via de arginina/GMPc nos neurônios sensoriais (LORENZETTI; FERREIRA, 1996).

O envolvimento do sistema endocanabinoide tem sido demonstrado no mecanismo de atividade analgésica de outras drogas utilizadas para o tratamento da dor, como o paracetamol (acetaminofeno) e nos efeitos farmacológicos do ibuprofeno e indometacina (OTTANI et al., 2006; HOLT et al., 2007). O sítio de ligação dos canabinoides tem sido relacionado ao efeito de analgesia bem como outras respostas, possivelmente por inibir a capacidade da atividade da adenilato ciclase (DEVANE et al., 1988; COMPTON et al., 1992; HOWLETT, et al., 2002). O pré-tratamento dos animais com antagonista de CB1 amplamente empregado, o AM251, desencadeia a inibição do sistema endocanabinoide, portanto, os animais que tiveram o pré-tratamento com esse antagonista e, logo em seguida, o tratamento com Dipirona, apresentaram uma reversão do efeito analgésico desencadeado pela Dipirona (HOWLETT, et al., 2002; PERTWEE, 2008). Porém, surgem duas hipóteses:

- 1) A Dipirona inibiu a COX1/2 e, como o ácido araquidônico é um precursor comum das vias da prostaglandinas e de outros prostanoides, endocanabinoides, leucotrienos e lipoxinas (PAMPLONA et al., 2010), a sua inibição provoca a liberação de mais substrato para a síntese de endocanabinoide e sua atuação nos receptores. Embora até hoje não seja esclarecido quais as vias o ácido araquidônico contribui para a síntese de endocanabinoides (anandamida ou outro), mostrou-se que a mobilização de ácido araquidônico é uma condição que favorece o aumento da síntese de anandamida (KUWAE et al., 1999; PESTONJAMASP, BURSTEIN, 1998). Portanto, com a presença do antagonista AM251, ocorre a inibição do sistema endocanabinoide e, conseqüentemente, da sua ação analgésica (SAITO et al., 2010; HOWLETT, et al., 2002). Existem evidências de que a inibição da ciclooxigenase 2 (COX-2), mas não da COX-1, aumenta a sinalização de endocanabinoides, indicando um “crosstalk” entre estas duas vias eicosanoides (KIM, ALGER, 2004; SLANINA et al., 2005). Além disso, o efeito analgésico da indometacina, um inibidor não seletivo da COX, é bloqueado pelo antagonista de receptores canabinoides CB1, o AM251, e está ausente em camundongos *knockout* de CB1, sugerindo uma participação dos endocanabinoides (GUHRING et al., 2002;.FIGURA 5)
- 2) A segunda possibilidade seria a de que essa mobilização do ácido araquidônico e o favorecimento da síntese de canabinoide poderiam atuar nos receptores

TRPV1, receptores de potencial transitório vaniloides do tipo1, os quais são considerados alvos terapêuticos importantes no tratamento da dor, uma vez que (i) seus agonistas, como a Capsaicina, causam dessensibilização dos receptores provocando um alívio da dor em estudos pré-clínicos e (ii) seus antagonistas reduzem os comportamentos relacionados à dor em modelos animais de inflamação, osteoartrite, câncer e dor pós-operatória (GUNTHORPE; CHIZH, 2009; PAL et al., 2009; WONG; GAWA, 2009).

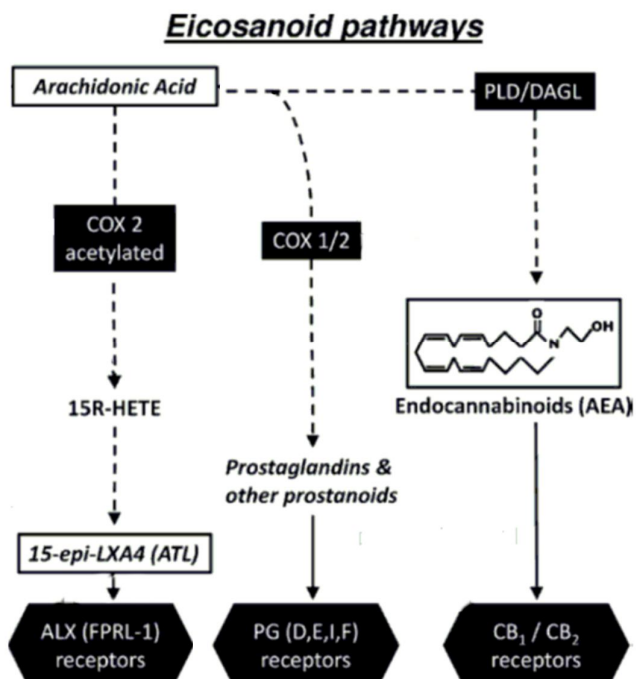


Figura 5 - Via dos eicosanoides
Fonte: Modificado de Pamplona et al., 2010

Portanto para o efeito antinociceptivo da Dipirona, a hipótese da participação do receptor TRPV1, é excluída quando os resultados da Placa quente demonstraram que o tratamento com o antagonista CB1 reverteu totalmente o aumento do tempo de latência de permanência na Placa quente desencadeado pela Dipirona. Logo, se tivesse uma ação desse receptor, esse resultado não ocorreria, e sim uma continuação do efeito analgésico na Placa quente, ou seja, o aumento do tempo de latência dos animais na placa permaneceria.

A fim de confirmar a participação do sistema endocanabinoide no mecanismo de ação da Dipirona, foi realizado o teste de Catalepsia, no qual a

Dipirona e o agonista canabinoide (WIN 55,212-2) apresentaram a indução ao estado cataléptico, devido ao aumento do tempo de imobilidade dos animais. Consistentemente, diversas pesquisas em laboratório envolvendo voluntários que receberam agonistas CB1 mostraram um comprometimento na variedade de tarefas motoras (YESAVAGE et al., 1985; WILSON et al., 1994). O delta-9-tetrahydrocannabinol, um agonista não seletivo, também induz a imobilização que reproduz a catalepsia (KATAOKA et al., 1987; FUJIWARA, UEKI, 1979). Estes comportamentos anormais foram antagonizados pelo SR141716A (Rimonabant, antagonista CB1) e pela microinjeção de delta-9-tetrahydrocannabinol no núcleo *accumbens*, amígdala ou hipotálamo, onde os receptores de canabinoides CB1 são expressos, induzindo a imobilização que reproduz a catalepsia. Estes resultados sugerem que delta-9-tetrahydrocannabinol induz comportamentos anormais através de receptores canabinoides CB1 em locais do cérebro, como o núcleo *accumbens*, a amígdala e o hipotálamo (FUJIWARA, EGASHIRA, 2004).

Ainda, o efeito cataléptico produzido pela Dipirona foi revertido pelo antagonista AM251 sugerindo o envolvimento do CB1 nos mecanismos da Dipirona que levam a catalepsia. O aumento dos níveis endógenos de anandamida pode então induzir efeitos que não são apenas mediados pelo CB1, mas também dependentes de outros receptores (MOREIRA et al., 2008). Em relação ao envolvimento do receptor vaniloide TRPV1 na indução da catalepsia, não há nenhuma evidência na literatura.

Pamplona et al. (2010) utilizaram o teste de Catalepsia e demonstraram que a inibição da COX com aspirina aumenta os efeitos da AEA *in vivo*, confirmando o papel proposto para COX no metabolismo dos endocanabinoides (YU et al., 1997). Enquanto estudos anteriores demonstraram que a inibição de COX por si só pode aumentar os efeitos dos endocanabinoides, esses pesquisadores adicionaram uma prova que derivados da via LOX, produzidos em consequência da acetilação da COX-2 também participam neste processo.

Com relação à locomoção, é estabelecido que a denominação tétrade em relação aos quatro efeitos principais do tratamento sistêmico com canabinoide desencadeia a hipolocomoção. Neste contexto, o rato tétrade surgiu como um instrumento valioso para a caracterização do agonista do receptor CB1 (COMPTON et al., 1992; MARTIN et al., 1991). Os canabinoides afetam o comportamento motor através dos receptores CB que são abundantes em diferentes partes dos núcleos da

base, por regularem os sistemas glutamatérgicos e gabaérgicos dentro da mesma rede neuronal. Assim, os receptores canabinoides podem modular a transmissão neuronal nos núcleos da base de uma maneira inibitória ou excitatória e, assim, podem fornecer dupla regulação do movimento (SANUDO-PENA et al., 1996; SANUDO-PENA; WALKER, 1998; VAN DER STELT; DI MARZO, 2003).

No trabalho de Polissidis et al. (2013), a administração de WIN 55,212-2 em ratos produziu, em baixas doses (0,1 mg/kg, i.p.), uma hiperlocomoção, e em altas doses (1mg/kg, i.p.), uma hipolocomoção. A coadministração do antagonista CB1, o SR-141716A (0,03 mg/kg, i.p.), impediu os efeitos desencadeados pelo agonista nas duas fases. De acordo com os resultados do trabalho de Polissidis et al. (2013), o WIN 55,212-2 afeta a atividade locomotora em duas fases: ao exercer efeitos convergentes sobre a atividade da dopamina, mas efeitos divergentes sobre a liberação de glutamato entre regiões corticais e subcorticais, especialmente quando há dose mais alta.

No teste do Campo Aberto, realizado neste estudo, as doses mais altas de Dipirona e do WIN 55,212-2, apresentaram uma hipoatividade, uma das características do efeito téttrade dos canabinoides. O antagonista AM251 reverteu essa hipolocomoção desencadeada pela Dipirona indicando uma possível ativação do CB1, sustentando mais uma vez a hipótese do bloqueio da COX1/2 com consequente liberação do ácido araquidônico, utilizado como substrato para formação de endocanabinoide. Em relação à hipótese da ativação do receptor TRPV1, sabe-se que a Capsaicina, agonista deste receptor, administrada intraperitoneal em doses altas, induz a imobilidade, a inibição da locomoção e do comportamento estereotipado motor em ratos, sendo revertido pela Capsazepina um antagonista de TRPV1, proporcionando, assim, sem precedentes, evidências para o envolvimento dos receptores vaniloides no controle do comportamento motor em roedores (DI MARZO, 2001). Contudo, se tivesse ocorrido a ativação do TRPV1, a hipolocomoção desencadeada pela Dipirona não teria sido revertida pelo antagonista do receptor CB1, essa diminuição da atividade motora do animal permaneceria.

No entanto, a anandamida, um endocanabinoide caracterizado (DEVANE et al., 1992), é um neuromodulador promíscuo que pode ligar-se a outros locais no cérebro, o que implica além da ativação dos receptores CB1, mecanismos alternativos podem estar envolvidos na sua ação (ROSS, 2003), por exemplo, a

participação via TRPV1, que é ativado por anandamida e localizado em várias regiões cerebrais relacionadas com as emoções (CRISTINO et al., 2006). Demonstrou-se que o TRPV1 tem um papel na modulação de ansiedade e medo condicionado. Portanto, o aumento dos níveis endógenos de anandamida pode induzir efeitos que não são apenas mediados pelo CB1, mas também dependente de outros receptores, como o TRPV1 (MARSCH et al., 2007).

O envolvimento dos receptores vaniloides (VR) no controle espontâneo da atividade, temperatura corporal e nocicepção (supra) espinal é sustentado pela observação de que a Capsaicina possui uma atividade, de moderada a forte, nos quatro testes do rato tétrade, embora estes efeitos da Capsaicina não tenham sido antagonizados pela Capsazepina, antagonista do receptor TRPV1 (DI MARZO et al., 2000b). Mesmo assim, é possível que os efeitos da anandamida em ratos tétrades sejam parcialmente mediados por receptores vaniloides (VR) ou por um novo receptor canabinoide, embora estas possibilidades ainda não tenham sido totalmente investigadas (DI MARZO et al., 2001)

Para investigação final da participação do sistema endocanabinoide no mecanismo da Dipirona foi utilizada a hipotermia. Observou-se uma hipotermia acentuada provocada pelo tratamento com Dipirona e o agonista canabinoide (WIN 55,212-2). O pré-tratamento com o antagonista canabinoide AM251 acentuou a hipotermia evocada pela Dipirona. Por conseguinte, para uma investigação da ação dos receptores vaniloides, foi utilizado o antagonista do receptor TRPV1, a Capsazepina, que acentuou ainda mais a hipotermia desencadeada pela Dipirona e pelo pré-tratamento com AM251, sugerindo que não há o envolvimento desses receptores, tanto CB1 como o TRPV1, no mecanismo antipirético da Dipirona.

Ding et al. (2005) demonstraram que os antagonistas dos receptores CB1 e CB2 não afetam a hipotermia evocada pela Capsaicina em ratos (DOGAN et al., 2004; MILLER et al., 1982; VARGA et al., 2005). Esses resultados sugerem que ativação dos receptores CB1 e CB2 não é necessária para que a Capsaicina cause hipotermia nos ratos. Em contraste, o bloqueio do receptor CB1 pelo SR141716A aboliu a hipotermia desencadeada pelo WIN-55,212-2, confirmando que o WIN 55-212,2 diminui a temperatura corpórea pela ativação do receptor CB1 (FOX et al., 2001). A administração da Capsazepina ou SB366791 não afetou a temperatura corpórea. Estes resultados revelam que as substâncias endógenas moduladoras do TRPV1 não são os principais fatores na regulação da temperatura corpórea. A

hipotermia desencadeada pelo WIN-55,212-2 não foi afetada pela Capsazepina ou SB366791, sugerindo que a ativação do receptor TRPV1 não é o fator principal para o mecanismo da hipotermia pelos canabinoides. A deficiência do envolvimento do receptor TRPV1 na hipotermia evocada pelo WIN-55,212-2 é um contraste direto com os sistemas serotoninérgico, dopaminérgico, glutamatérgico, gabaérgico e óxido nítrico, os quais participam da hipotermia mediada por canabinoide. Deste modo, apesar do fato de que sistemas canabinoides e vaniloides interagem para regular a hiperalgesia, a alimentação e contração do músculo liso, a conclusão mais harmoniosa do trabalho desses pesquisadores é que os receptores CB1 e TRPV1 mediam a hipotermia por processos separados (MALONE; TAYLOR, 1998; NAVA et al., 2000; RAWLS et al., 2004; TAYLOR et al., 1977).

Rogosch et al. (2012) sugeriram recentemente que os efeitos analgésicos da Dipirona são parcialmente mediados por um duplo mecanismo de ação: a inibição da atividade da enzima COX e a estimulação dos receptores canabinoides. O pré-requisito para essa ação combinatória é a acilação do primeiro metabólito, 4-metilaminoantipirina, com o ácido araquidônico. Quanto ao mecanismo de um analgésico similar, o paracetamol (acetaminofeno), a sua atuação foi desvendada em partes, depois da conversão metabólica do AM404 através de uma combinação da inibição de COX e estimulação dos receptores CB1 e receptor TRPV1 (MALLET et al., 2010; OTTANI et al., 2006).

Logo, esses pesquisadores (Rogosch et al., 2012) identificaram a ação da Dipirona como pró-droga para duas substâncias que potencialmente provocam efeitos analgésicos através do sistema endocanabinoide. O paracetamol e a Dipirona iniciam ativação através da conversão em amidas araquidonoil, e é provável que outras substâncias dessas drogas possam ser convertidas em derivados de ácidos graxos que são responsáveis por pelo menos uma parte da sua atividade farmacológica. Diante disso, o conhecimento desse duplo mecanismo de analgesia por amidas araquidonoil permitiria o desenvolvimento deliberado de analgésicos com melhor atividade que a Dipirona e o paracetamol.

Portanto, os resultados desse trabalho, indicam uma participação do sistema endocanabinoide, em especial do mecanismo do receptor CB1, na analgesia, na indução ao efeito cataléptico e na hipolocomoção. Já, em relação à hipotermia, não há a participação dos receptores CB1 e TRPV1, porém, há uma hipótese do

envolvimento de outro receptor canabinoide. O mecanismo da Dipirona é complexo e envolve diversos outros sistemas moduladores, entre eles a via endocanabinoide.

6 CONCLUSÃO

A Dipirona apresentou efeitos similares aos efeitos tétrade do tratamento sistêmico com canabinoide, que foram revertidos pelo antagonista do receptor canabinoide AM251 com exceção da hipotermia, a qual foi acentuada. Esses efeitos indicam um envolvimento do sistema endocanabinoide, em especial o receptor CB1, no mecanismo da Dipirona, e também um possível envolvimento de outras vias moduladoras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

ANDERSON, J. J.; KASK, A. M.; CHASE, T. N. Effects of cannabinoid receptor stimulation and blockade on catalepsy produced by dopamine receptor antagonists. **Eur J Pharmacol.**, v. 295, n. 2-3, p. 163-168, 1996.

ANDRADE, R. J. et al. Severe idiosyncratic acute hepatic injury caused by paracetamol. **J Hepatol.**, v. 28, n. 6, p. 1078, 1998.

BELTRAMO, M. et al. Functional role of high-affinity anandamide transport, as revealed by selective inhibition. **Science**, v. 277, n. 5329, p. 1094-1097, 1997.

BENSENOR, I. M. Dipyron and blood dyscrasia revisited: "non-evidence based medicine. **Sao Paulo Med J.**, v. 123, p. 99-100, 2005.

BORTOLUZI, M. C. et al. Methimazole-Induced Agranulocytosis. **RGO**, v. 52, n. 1, 2004.

BROOKS, P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **Am J Med.**, v. 104, p. 13S-9S, 1998.

BRUNE, K. The early history of non-opioid analgesics. **Acute Pain**, v. 1, p. 33-40, 1997.

BRUNE, K. et al. Aspirin-like drugs may block pain independently of prostaglandin synthesis inhibition. **Experientia**, v. 47, n. 3, p. 257-61, 1991.

BRUNTON, L. L.; LOZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman's The pharmacological Basics of Therapeutics.**, 10 ed.; New York, 2001.

CAMU, F.; VANLERSBERGHE, C. Pharmacology of systemic analgesics. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol.**, v. 16, n. 4, p. 475-488, 2002.

CARRIBA et al. Striatal adenosine A2A and cannabinoid CB1 receptors form functional heteromeric complexes that mediate the motor effects of cannabinoids. **Neuropsychopharmacology**, v. 32, p. 2249-2259, 2007.

CHAPERON, F.; THIEBOT, M. H. Behavioral effects of cannabinoid agents in animals. **Crit. Rev. Neurobiol.**, v. 13, p. 243-281, 1999.

CRAVATT, B. F. et al. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. **Nature**, v. 384, n. 6604, p. 83-87, 1996.

COMPTON, D. R. et al. In vivo characterization of a specific cannabinoid receptor antagonist (SR141716A): inhibition of delta 9-tetrahydrocannabinol-induced responses and apparent agonist activity. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 277, n. 2, p. 586-594, 1996.

COMPTON D. R. et al. Aminoalkylindoleanalogs: cannabimimetic activity of a class of compounds structurally distinct from delta 9-tetrahydrocannabinol. **J Pharmacol Exp Ther** , v.263, p.1118-1126, 1992.

CRISTINO, L. et al. Immunohistochemical localization of anabolic and catabolic enzymes for anandamide and other putative endovanilloids in the hippocampus and cerebellar cortex of the mouse brain. **Neuroscience**, v. 151, p. 955-968, 2008.

DEVANE, W. A. et al. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. **Mol Pharmacol.**, v. 34, n. 5, p. 605-13, 1988.

DEVANE, W. A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, v. 258, n. 5090, p. 1946-1949, 1992.

DI MARZO, V. et. al.. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. **Nature**, v. 372, n. 6507, p. 686-91, 1994.

DI MARZO, V. et. al. Endocannabinoids: endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. **Trends Neurosci.**, v. 21, n. 12, p. 521-528, 1998.

DI MARZO, V. et. al. Neurobehavioral activity in mice of N-vanillyl-arachidonyl-amide. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 06, p. 363–374, 2000b.

DI MARZO, V. et. al., Hypolocomotor effects in rats of capsaicin and two long chain capsaicin homologues. **European Journal of Pharmacology**, v. 420, p. 123-131, 2001.

DING, Z.; COWAN, A.; RAWLS, S. M. Capsaicin evokes hypothermia independent of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. **Brain Research**, v. 1065, p. 147-151, 2005.

DINH, T. P. et al. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 99, n. 16, p. 10819-10824, 2002.

DUBOIS, R. et al. Cyclooxygenase in biology and disease. **Faseb J.**, v. 12, p. 1063-1088, 1998.

DREWS, E.; SCHNEIDER, M.; KOCH, M. Effects of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 on operant behavior and locomotor activity in rats. **Pharmacol Biochem Behav.**, v. 80, n. 1, p. 145-150, 2005.

DOGAN, M. D. et al. Lipopolysaccharide fever is initiated via a capsaicin sensitive mechanism independent of the subtype-1 vanilloid receptor. **J. Pharmacol.**, v. 143, p. 1023– 1032, 2004.

EGERTOVÁ, M. A new perspective on cannabinoid signalling: complementary localization of fatty acid amide hydrolase and the CB1 receptor in rat brain. **Proc Biol Sci.**, v. 265, n. 1410, p. 2081-2085, 1998.

FAN, F. et al. Development of cross-tolerance between delta 9-tetrahydrocannabinol, CP 55,940 and WIN 55,212. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 271, n. 3, p. 1383-1390, 1994.

FRIDE, E. et al. Behavioral methods in cannabinoid research. **Methods Mol. Med.**, v. 123, p. 269–290, 2006.

FERREIRA, J. et al. The use of B1 and B2 receptor knockout mice and selective antagonists to characterize the nociceptive responses caused by kinins at the spinal level. **Neuropharmacology**, v. 43, p. 1188-1197, 2002.

FOWLER, C. J.; TIGER, G.; STENSTROM, A. Ibuprofen inhibits rat brain deamidation of anandamide at pharmacologically relevant concentrations. Mode of inhibition and structure–activity relationship. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 283, p. 729–734, 1997.

FOWLER, C. J. et al. Inhibition of anandamide hydrolysis by the enantiomers of ibuprofen, ketorolac and flurbiprofen. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 362, p. 191–196, 1999.

FOWLER, C. J.; HOLT, S.; TIGER, G. Acidic nonsteroidal anti-inflammatory drugs inhibit rat brain fatty acid amide hydrolase in a pH-dependent manner. **J. Enz. Inhib. Med. Chem.**, v. 18, p. 55–58, 2003.

FOX, A. et al. The role of central and peripheral Cannabinoid1 receptors in the antihyperalgesic activity of cannabinoids in a model of neuropathic pain. **Pain**, v. 92, p. 91-100, 2001.

FUJIWARA, M.; UEKI, S. The course of aggressive behavior induced by a single injection of delta 9-tetrahydrocannabinol and its characteristics. **Physiol Behav.**, v. 22, p. 535-539, 1979.

FUJIWARA, M.; EGASHIRA, N. New perspectives in the studies on Endocannabinoid and cannabis: abnormal behaviors associate with CB1 cannabinoid receptor and development of therapeutic application. **J Pharmacol Sci.**, v. 96, n. 4, p. 362-6, 2004.

GIUFFRIDA, A.; BELTRAMO, M.; PIOMELLI, D. Mechanisms of endocannabinoid in activation: biochemistry and pharmacology. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 298, n. 1, p. 7-14, 2001

GLASER, S. T. et al. Evidence against the presence of an anandamide transporter. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 100, n. 7, p. 4269-4274, 2003.

GLASER, S. T.; KACZOCHA, M.; DEUTSCH, D. G. Anandamide transport: a critical review. **Life Sci.**, v. 77, n. 14, p. 1584-1604, 2005.

GRAHAM, G. G.; SCOTT, K. F. Mechanisms of action of paracetamol and related analgesics. **Inflammopharmacology**, v. 11, p. 401-413, 2003.

GHOSH, A. et al. Effect of chronic administration of low dose aspirin on haloperidol induced catalepsy in rats. **Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics**, v. 2, n. 3, 2011.

GOUGH, A. L.; OLLEY, J. E. Catalepsy induced by intrastriatal injections of Δ 9-THC and 11-OH- Δ 9-THC in the rat. **Neuropharmacology**, v. 17, p. 137-144, 1978.

GOUGH, A. L.; OLLEY, J. E. The delta9-Tetrahydrocannabinol and the extrapyramidal system. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 54, p. 87–99, 1977.

GUHRING, H. et al. A role for endocannabinoids in indomethacin-induced spinal antinociception. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 454, p. 153–163, 2002.

GUNTHORPE, M. J.; CHIZH, B. A. Clinical development of TRPV1 antagonists: targeting a pivotal point in the pain pathway. **Drug Discov Today**, v. 14, n. 1-2, p. 56-67, 2009.

HEPPELMANN, B. Effects of acetylsalicylic acid and indomethacin on single groups III and IV sensory units from acutely inflamed joints. **Pain**, v. 26, n. 3, p. 337-351, 1986.

HERKENHAM, M. Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat. **Brain Res.**, v. 547, p. 267-274, 1991.

HERMANN, H.; MARSICANO, G.; LUTZ, B. Coexpression of the cannabinoid receptor type 1 with dopamine and serotonin receptors in distinct neuronal subpopulations of the adult mouse forebrain. **Neuroscience**, v. 109, n. 3, p. 451-60, 2002.

HERNANDEZ, N.; VANEGAS, H. Antinociception induced by PAG-microinjected dipyron (metamizol) in rats: involvement of spinal endogenous opioids. **Brain Res.**, v. 896, p. 175-178, 2001.

HILÁRIO, M. O. E.; TERRERI, M. T.; LEN, C. A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cyclooxygenase 2 inhibitors. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 5, p. 206-212, 2006.

HOLT, S. et al. Effects of pH on the inhibition of fatty acid amidohydrolase by ibuprofen. **J. Pharmacol.**, v. 133, p. 513–520, 2001.

HOLT, S. et al. Inhibition of fatty acid amide hydrolase, a key endocannabinoid metabolizing enzyme, by analogues of ibuprofen and indomethacin. **Eur J Pharmacol.**, v. 565, p. 26-36, 2007.

HOWLETT, A. C. et al., International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. **Pharmacol Rev.**, v. 54, n. 2, p. 161-202, 2002.

JEAN-GILLES, L., GRAN, B., CONSTANTINESCU, C. S. Interaction between cytokines, cannabinoids and the nervous system. **Immunobiology**, v. 215, n. 8, p. 606-610, 2010.

KATAOKA, Y. et al. Noradrenergic involvement in catalepsy induced by delta 9-tetrahydrocannabinol. **Neuropharmacology**, v. 26, p. 55-60, 1987.

KAPUR, S.; REMINGTON, G. Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. **Biol. Psychiatry**, v. 50, p. 873-883, 2001.

KNAPPMANN, A. L.; DE MELO, E. B. Quality of over-the-counter medicines: a study with dipyron brands commercialized in a drugstore in Cascavel city (Paraná, Brazil). **Cien Saude Colet.**, v. 15, n. 3, p. 3467-3476, 2010.

KIM, H. J.; ALGER, B. E. Inhibition of cyclooxygenase-2 potentiates retrograde endocannabinoid effects in hippocampus, **Nat. Neurosci.**, v. 7, p. 697-698, 2004.

KUMMER, C. L.; COELHO, T.C.R.B. Cyclooxygenase-2 Inhibitors Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs: Current Issues. **Rev Bras Anestesiol**, v. 52, n. 4, p. 498-512, 2002.

KUWAE, T. et al. Biosynthesis and turnover of anandamide and other N-acylethanolamines in peritoneal macrophages. **FEBS Lett.**, v. 459, p. 123-127, 1999.

LAPORTE, J. R.; CARNE, X.; VIDAL, X. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Lancet**, v. 337, p. 85-9, 1991.

LEDENT et al. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. **Science**, v. 283, n. 5400, p. 401-404, 1999.

LERNER, T. N. et al. Endocannabinoid signaling mediates psychomotor activation by adenosine A2A antagonists. **J Neurosci.**, v. 30, p. 2160-2164, 2010.

LORENZETTI, B. B.; FERREIRA, S. H. The Activation of arginine-nitric oxide pathway in primary sensory neurons contributes to dipyron-induced spinal and peripheral analgesia. **Inflamm Res.**, v. 45, p. 308-311, 1996.

LUTZ, B. Molecular biology of cannabinoid receptors. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.**, v. 66, p. 123-142, 2002.

MALLET, C. TRPV1 in brain is involved in acetaminophen-induced antinociception. **Plos One**, v. 5, n. 9, 2010.

MALONE, D. T.; TAYLOR, D. A. Modulation of delta9-tetrahydrocannabinol-induced hypothermia by fluoxetine in the rat. **J. Pharmacol.**, v. 124, n. 1419-1424, 1998.

MARTIN, B. R. Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. **Pharmacol Biochem Behav.**, v. 40, n. 3, p. 471-478, 1991.

MARSCH, R. et al. Reduced anxiety, conditioned fear, and hippocampal long-term potentiation in transient receptor potential vanilloid type 1 receptor-deficient mice. **J Neurosci.**, v. 27, n. 4, p. 832-839, 2007.

MINAMI, T. et al. Allodynia evoked by intrathecal administration of prostaglandin E2 to conscious mice. **Pain**, v. 57, p. 217-222, 1994.

MILLER, M. S. Dihydrocapsaicin induced hypothermia and substance P depletion. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 83, p. 289-292, 1982.

MOREIRA, F. A. et al. Reduced anxiety-like behaviour induced by genetic and pharmacological inhibition of the endocannabinoid-degrading enzyme fatty acid amide hydrolase (FAAH) is mediated by CB1 receptors. **Neuropharmacology**, v. 54, n. 1, p. 141-50, 2008.

MORROW, J.D.; ROBERTS, L.J. Lipid-derived autacoids: Eicosanoids and platelet-activating factor. In: **GOODMAN and GILMAN'S The pharmacological basis of therapeutics**, New York: McGraw-Hill, 2001. cap. 26, p. 669-686.

NAGY, I. et al. The role of the vanilloid (capsaicin) receptor (TRPV1) in physiology and pathology. **European Journal of Pharmacology**, v. 500, p. 351-359, 2004.

NAVA, F.; CARTA, G.; GESSA, G. L. Permissive role of dopamine D(2) receptors in the hypothermia induced by delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. **Pharmacol Biochem Behav.**, v. 66, n. 1, p. 183-187, 2000.

NODA, A. et al. In vivo formation of 4-formylaminoantipyrine as a new metabolite of aminopyrine. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 24, p. 1502–1505, 1976.

OTTANI, A. et al. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. **Eur J Pharmacol.**, v. 531, p. 280-281, 2006.

PAL, M. et al. Vanilloid receptor antagonists: emerging class of novel anti-inflammatory agents for pain management. **Curr. Pharm.**, v. 15, p. 1008-1026, 2009.

PAMPLONA, F. A.; MENEZES-DE-LIMA, O.; TAKAHASHI, R. N. Aspirin-triggered lipoxin induces CB1-dependent catalepsy in mice. **Neuroscience Letters**, v. 470, p. 33-37, 2010.

PAVA, M. J. et al. Tolerance to Cannabinoid-Induced Behaviors in Mice Treated Chronically with Ethanol. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 219, n. 1, p. 137-147, 2012.

PERTWEE, R. G. The ring test: a quantitative method for assessing the cataleptic effects of cannabis in mice. **Br J Pharmacol.**, v. 46, n. 4, p. 753-763, 1972.

PERTWEE, R. G. Ligands that target cannabinoid receptors in the brain: from THC to anandamide and beyond. **Addict Biol.**, v. 13, n. 2, p. 147-159, 2008.

PESTONJAMASP, V. K.; BURSTEIN, S. H. Anandamide synthesis is induced by arachidonate mobilizing agonists in cells of the immune system. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 394, n. 2-3, p. 249-60, 1998.

PIERRE, S. C. et al. Inhibition of Cyclooxygenases by Dipyrone . **British Journal of Pharmacology**, v. 151, p. 494–503, 2007.

POLISSIDIS, A. et al. Individual differences in the effects of cannabinoids on motor activity, dopaminergic activity and DARPP-32 phosphorylation in distinct regions of the brain, **International Journal of Neuropsychopharmacology** , v. 13, p. 1175–1191, 2010.

POLISSIDIS, A. et al. The cannabinoid CB1 receptor biphasically modulates motor activity and regulates dopamine and glutamate release region dependently. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v.16, p.393–403, 2013.

RAWLS, S. M. et al. CB1 receptors in the preoptic anterior hypothalamus regulate WIN 55212-2 [(4,5-dihydro-2-methyl-4(4-morpholinylmethyl)-1(1-naphthalenyl-carbonyl)-6H-pyrrolo[3,2,1ij]quinolin-6-one]-induced hypothermia. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 301, n. 3, p. 963-968, 2002.

RAWLS, S. M. et al. L- NAME (N omega-nitro-l-arginine methyl ester), a nitric-oxide synthase inhibitor, and WIN 55212-2[4,5-dihydro-2-methyl-4(4-morpholinylmethyl)-1-(1-naphthalenyl-carbonyl)-6H-pyrrolo[3,2,1ij]quinolin- 6-one], a cannabinoid agonist, interact to evoke synergistic Hypothermia. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 308, p. 780–786, 2004.

RAWLS, S. M.; DING, Z.; COWAN, A. Role of TRPV1 and cannabinoid CB1 receptors in AM 404-evoked hypothermia in rats. **Pharmacol Biochem Behav.**, v. 83, n. 4, p. 508-516, 2006.

RINALDI-CARMONA, M. Characterization of two cloned human CB1 cannabinoid receptor isoforms. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 278, n. 2, p. 871-878, 1996.

ROBERTS, L. J.; MORROW, J. D. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: **GOODMAN and GILMAN'S The pharmacological basis of therapeutics**, New York: McGraw-Hill, 2001. cap. 27, p.687-732.

ROMANOVSKY, A. A. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 292, n. 1, p. 37-46, 2007.

RODVELT, K. R. et al. WIN-55,212-2 and SR-141716A alter nicotine induced changes in locomotor activity, but do not alter nicotine-evoked [3H] dopamine release. **Life Sciences**, v. 80, p. 337–344, 2007.

ROGOSCH, T. et al. Novel bioactive metabolites of dipyrone (metamizol). **Bioorg med Chem.**, v. 20, n. 1, p. 101-107, 2012.

ROSER, P.; VOLLENWEIDER, F. X.; KAWOHL, W. Potential antipsychotic properties of central cannabinoid (CB1) receptor antagonists. **World J Biol Psychiatry.**, v. 11, n. 2, p. 208-219, 2010.

ROSS, R. A. Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. **Br J Pharmacol.**, v. 140, n. 5, p. 790-801, 2003.

SAITO, V. M.; WOTJAK, C. T.; MOREIRA, F. A. Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 32, n. 1, 2010.

SANUDO-PENA, M. C.; WALKER, J. M. A novel neurotransmitter system involved in the control of motor behavior by the basal ganglia. **Ann N Y Acad Sci**, v. 860, p. 475-479, 1999.

SANUDO-PENA et al. Activational role of cannabinoids on movement. **European Journal of Pharmacology**, v. 391, p. 269–274, 2000.

SCHOLZ, H. Prostaglandins. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**. v. 285, n. 3, p. 512-514, 2003.

SHAMIMA et al. Antinociceptive Action of Isolated Mitragynine from *Mitragyna Speciosa* through Activation of Opioid Receptor System. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 13, p. 11427-11442, 2012.

SIEBEL, J. S.; BIRITH, A.; CALIXTO, J. B. Evidence for the involvement of metabotropic glutamatergic, neurokinin 1 receptor pathways and protein kinase C in the antinociceptive effect of dipyrone in mice. **Brain Res.**, v. 1003, p. 61-67, 2004.

SLANINA, K. A.; ROBERTO, M.; SCHWEITZER, P. Endocannabinoids restrict hippocampal long-term potentiation via CB1. **Neuropharmacology**, v. 49, p. 660-668, 2005.

SULCOVA, E.; MECHOULAM, R.; FRIDE, E. Biphasic effects of anandamide. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 59, p. 347–352, 1998.

TAIWO, Y. O.; LEVINE, J. D. Effects of cyclooxygenase products of arachidonic acid metabolism on cutaneous nociceptive threshold in the rat. **Brain Res.**, v. 537, n. 1-2, p. 372-374, 1990.

TARSI, D.; BALDESSARINI, R. J.; TARAZI, F. I. Effects of newer antipsychotics on extrapyramidal function. **CNS Drugs**, v. 16, p. 23-45, 2002.

TAYLOR, D. A.; FENNESSY, M. R. Biphasic nature of the effects of delta 9-tetrahydrocannabinol on body temperature and brain amines of the rat. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 46, p. 93-99, 1977.

TORTORICI, V.; VANEGAS, H. Putative role of medullary off- and on-cells in the antinociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. **Pain**, v. 57, p. 197- 205, 1994.

TORTORICI, V.; VANEGAS, E.; VANEGAS, H. Naloxone partial reversal of the antinociception produced by dipyrone microinjected into the periaqueductal gray of rats. Possible involvement of medullary off- and on-cells. **Brain Res.**, v.725, n.1, p.106-110.

UENO, A. et al. Major roles of prostanoid receptors IP and EP(3) in endotoxin-induced enhancement of pain perception. **Biochem. Pharmacol.**, v. 62, p. 157–160, 2001.

VAN DER STEL, T. M.; DI MARZO, V. The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system: implications for neurological and psychiatric disorders. **Eur J Pharmacol.**, v. 480, p. 133-150, 2003.

VARVEL, S. A. et al. Δ^9 -tetrahydrocannabinol accounts for the antinociceptive, hypothermic, and cataleptic effects of marijuana in mice. **J Pharmacol Exp Ther.**, v. 314, p. 329–337, 2005.

VARGA, A. Effects of the novel TRPV1 receptor antagonist SB366791 in vitro and in vivo in the rat. **Neurosci.Lett.**, v. 385, p. 137-142, 2005.

VASQUEZ, E.; VANEGAS, H. The antinociceptive effect of PAG-microinjected dipyrone in rats is mediated by endogenous opioids of the rostral ventromedial medulla. **Brain Res**, v. 854, p. 249–252, 2000.

VAZQUEZ-RODRIGUEZ, E. E. W.; RAMIREZ, K.; AVILA, C.; VANEGAS, H. In:12 th World congresso on Pain, 2008, Glasgow.

VASQUEZ, E.; VANEGAS, H. The antinociceptive effect of PAG-microinjected dipyrone in rats is mediated by endogenous opioids of the rostral ventromedial medulla. **Brain Res.**, v. 854, p. 249-252.

VOLZ, M.; KELLNER, H. M. Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyrone). **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 10, p. 299–308, 1980.

WALKER, J. M. et al. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide **Proc Natl Acad Sci USA**, n. 96, p. 12198-12203, 1999.

WILSON, W. H. et al. Effects of marijuana on performance of a computerized cognitive-neuromotor test battery. **Psychiatry Res.**, v. 51, p. 115-125, 1994.

WONG G. Y., GAWA N.R. Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: Recent advances and setbacks. **Brain Res.**, v. 60, p. 267-277, 2009.

YESAVAGE, J. A. et al. Carry-over effects of marijuana intoxication on aircraft pilot performance: a preliminary report. **Am. J. Psychiatry**, v. 142, p. 1325-1329, 1985.

YU, M.; IVES, D; RAMESHA, C. S. Synthesis of prostaglandin E2 ethanolamide from anandamide by cyclooxygenase-2. **J. Biol. Chem.**, v. 272, p. 21181–21186, 1997.

ZIMMER, A. et al. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. **Proc Natl Acad Sci U S A.**; v. 96, n. 10, p. 5780-5785, 1999.

APÊNDICE A – Tabelas referentes aos Gráficos

Tabela 01 - Efeito da dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da placa quente em camundongos. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados no Gráfico 1, 2 e 3.

Latência (s)										
Tempo (min)	Salina	n	Dipirona 10 mg/kg	n	Dipirona 50 mg/kg	n	Dipirona 200 mg/kg	n	Dipirona 500 mg/kg	n
0	7,094 ± 1,15	5	10,18 ± 1,49	6	11,23 ± 2,17	5	10,68 ± 0,64	6	8,044 ± 1,82	5
30	11,34 ± 2,6	4	15,13 ± 2,25	6	15,94 ± 1,35	6	14,52 ± 1,68	6	22,00 ± 0,86	6
60	9,75 ± 0,75	4	12,45 ± 1,26	6	13,29 ± 2,40	5	14,00 ± 1,5	6	26,36 ± 2,62	5
120	10,48 ± 0,79	4	13,82 ± 2,71	6	10,99 ± 1,65	6	9,77 ± 1,37	6	18,40 ± 2,00	5
240	10,93 ± 0,59	4	10,38 ± 1,37	6	11,52 ± 1,33	6	14,00 ± 1,5	6	15,33 ± 2,04	5
360	11,47 ± 1,08	4	12,13 ± 0,82	6	12,95 ± 1,43	6	12,24 ± 0,65	6	11,35 ± 1,8	5

Fonte: Do autor

Tabela 02 - Efeito do agonista canabinoide WIN 55,212-2, administrado por via intraperitoneal, no teste da placa quente em camundongos. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados nos gráficos 4, 5 e 6.

Latência (s)								
Tempo (min)	Veículo	n	WIN 55,212-5 0,3 mg/kg	n	WIN 55,212-5 1,0 mg/kg	n	WIN 55,212-5 3,0 mg/kg	n
0	10,03 ± 1,23	9	11,4 ± 0,82	9	8,63 ± 0,71	9	9,76 ± 1,22	9
30	8,58 ± 0,87	9	13,62 ± 1,88	9	11,31 ± 1,13	9	15,34 ± 1,49	9
60	8,32 ± 1,15	9	13,96 ± 2,17	9	11,30 ± 1,15	9	14,32 ± 1,22	9
120	9,26 ± 1,45	9	13,87 ± 1,57	9	12,04 ± 1,99	9	10,05 ± 1,07	9
240	8,59 ± 1,35	9	13,07 ± 2,45	9	10,64 ± 1,76	9	10,50 ± 1,08	9
360	8,75 ± 1,27	9	10,27 ± 0,87	9	9,4 ± 0,91	9	10,69 ± 1,41	9

Fonte: Do autor

Tabela 03 - Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste da placa quente em camundongos. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados nos gráficos 7, 8, 9 e 10.

Latência (s)								
Tempo (min)	Salina + Veículo	n	Salina + Dipirona 500 mg/kg	n	AM251 (3mg/kg) + Salina	n	AM251 (3mg/kg) + Dipirona 500 mg/kg	n
	Média ± E.P.M.		Média ± E.P.M.		Média ± E.P.M.		Média ± E.P.M.	
0	11,14 ± 0,64	11	11,21 ± 0,40	11	10,30 ± 0,45	11	9,98 ± 0,82	9
30	10,31 ± 0,92	11	17,18 ± 1,33	11	10,86 ± 0,51	11	12,22 ± 1,59	9
60	10,84 ± 0,97	11	16,27 ± 1,13	11	10,82 ± 0,85	11	12,09 ± 1,80	9
120	10,17 ± 0,54	11	13,02 ± 0,74	11	10,41 ± 0,74	11	10,72 ± 0,90	9
240	11,31 ± 0,83	11	13,42 ± 0,90	11	10,97 ± 0,62	11	10,52 ± 1,22	9
360	10,94 ± 0,45	11	12,63 ± 0,74	11	11,14 ± 0,60	11	9,94 ± 0,74	9

Fonte: Do autor

Tabela 04 - Efeito da dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de catalepsia em camundongos. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados no gráfico 11, 12 e 13.

Tempo de imobilidade (s)										
Tempo (min)	Salina	n	Dipirona 10 mg/kg	n	Dipirona 50 mg/kg	n	Dipirona 200 mg/kg	n	Dipirona 500 mg/kg	n
0	1,35 ± 0,51	15	1,29 ± 0,23	16	1,03 ± 0,15	16	1,49 ± 0,55	16	1,45 ± 0,39	16
30	2,39 ± 0,86	9	0,99 ± 0,08	10	3,16 ± 1,79	10	5,42 ± 2,72	9	15,42 ± 4,79	10
60	1,93 ± 0,33	15	2,65 ± 0,81	16	4,47 ± 1,13	16	7,59 ± 1,13	16	14,86 ± 5,95	16
120	2,10 ± 0,52	15	2,68 ± 0,44	16	3,43 ± 0,94	16	5,78 ± 1,67	16	5,64 ± 2,22	16
240	2,46 ± 1,11	15	1,76 ± 0,36	16	3,13 ± 0,96	16	3,60 ± 0,88	16	4,92 ± 2,16	16
360	1,51 ± 0,23	15	1,35 ± 0,21	16	1,84 ± 0,36	16	3,38 ± 1,10	16	4,77 ± 1,78	16

Fonte: Do autor

TABELA 05 - Efeito do agonista canabinoide WIN 55,212-2, administrado por via intraperitoneal, no teste de catalepsia em camundongos. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados no gráfico 14.

Tempo de imobilidade (s)									
Tempo (min)	Veículo	n	WIN 55,212-5 0,3 mg/kg	n	WIN 55,212-5 1,0 mg/kg	n	WIN 55,212-5 3,0 mg/kg	n	n
0	0,71 ± 1,77	8	0,64 ± 0,07	9	0,74 ± 0,11	9	0,70 ± 0,11	8	8
30	0,74 ± 0,09	8	0,76 ± 0,09	9	10,07 ± 5,17	9	5,76 ± 2,79	8	8
60	0,68 ± 0,12	8	2,99 ± 1,77	9	8,66 ± 2,90	9	21,71 ± 5,16	8	8
120	1,03 ± 0,28	8	4,37 ± 2,13	9	10,45 ± 3,31	9	7,87 ± 2,03	8	8
240	4,38 ± 1,77	8	8,77 ± 2,93	9	11,72 ± 4,56	9	10,49 ± 2,52	8	8
360	0,87 ± 0,13	8	3,3 ± 1,36	9	9,33 ± 3,57	9	6,24 ± 1,91	8	8

Fonte: Do autor

Tabela 06 - Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste de catalepsia em camundongos. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados nos gráficos 15, 16, 17, 18 e 19.

Tempo de imobilidade (s)									
Tempo (min)	Salina + Veículo	n	Salina + Dipirona 500 mg/kg	n	AM251 (3mg/kg) + Salina	n	AM251 (3mg/kg) + Dipirona 500 mg/kg	n	n
	Média ± E.P.M.		Média ± E.P.M.		Média ± E.P.M.		Média ± E.P.M.		
0	0,42 ± 0,03	9	0,55 ± 0,07	9	0,62 ± 0,05	10	0,61 ± 0,09	9	9
30	0,67 ± 0,05	9	25,18 ± 8,67	9	0,81 ± 0,05	10	4,6 ± 2,5	9	9
60	1,04 ± 0,28	9	27,44 ± 4,62	9	1,12 ± 0,32	10	7,26 ± 2,69	9	9
120	1,56 ± 0,67	9	12,5 ± 4,6	9	1,17 ± 0,32	10	6,42 ± 2,97	9	9
240	0,85 ± 0,11	9	5,43 ± 1,37	9	1,45 ± 0,28	10	2,61 ± 1,65	9	9
360	1,73 ± 0,44	9	4,09 ± 1,51	9	1,85 ± 0,35	10	1,06 ± 0,13	9	9

Fonte: Do autor

Tabela 07 - Efeito da dipirona, administrada por via intraperitoneal, no Campo Aberto, análise do número de entradas centrais, periféricas, totais no campo e do número de rearings. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados nos gráficos 20, 21, 22 e 23.

Número de entradas	Salina	n	Dipirona 10 mg/kg	n	Dipirona 50 mg/kg	n	Dipirona 200 mg/kg	n	Dipirona 500 mg/kg	n
Centrais	27,83 ± 3,17	12	23,67 ± 2,58	12	20,92 ± 2,61	12	17,92 ± 3,29	12	12,00 ± 2,49	8
Periféricas	58,58 ± 6,36	12	65,00 ± 4,75	12	55,33 ± 6,71	12	51,58 ± 6,62	12	21,63 ± 3,58	8
Totais	86,83 ± 8,57	12	88,67 ± 6,53	12	75,83 ± 8,77	12	69,50 ± 9,06	12	33,63 ± 4,46	8
Rearings	32,33 ± 3,33	12	40,75 ± 2,43	12	34,83 ± 3,84	12	25,42 ± 4,16	12	0,87 ± 0,29	8

Fonte: Do autor

Tabela 08 - Efeito do agonista de canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, no Campo Aberto, análise do número de entradas centrais, periféricas, totais no campo e do número de rearings. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados nos gráficos 24, 25, 26 e 27.

Número de entradas	Veículo	n	WIN 55,212-5 0,3 mg/kg	n	WIN 55,212-5 1,0 mg/kg	n	WIN 55,212-5 3,0 mg/kg	n
Centrais	25,50 ± 1,61	6	25,33 ± 2,35	6	13,8 ± 2,35	6	8,2 ± 3,48	6
Periféricas	59,00 ± 7,28	6	61,2 ± 2,48	6	47,4 ± 5,46	6	30 ± 9,65	6
Totais	84,5 ± 7,7	5	102,8 ± 17,04	5	61,20 ± 6,8	5	38,20 ± 12,56	5
Rearings	37 ± 4,78	5	39,50 ± 3,88	5	30,20 ± 2,08	5	19,00 ± 6,88	5

Fonte: Do autor

Tabela 09 - Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251, em animais tratados com dipirona, administrada por via intraperitoneal, no teste campo aberto em camundongos, análise do número de entradas centrais, periféricas, totais no campo e do número de rearings. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados nos gráficos 28, 29, 30 e 31.

Número de entradas	Veículo + Salina	n	Veículo + Dipirona 500 mg/kg	n	AM251 (3mg/kg) + Salina	n	AM251 (3mg/kg) + Dipirona 500 mg/kg	n
Centrais	25,89 ± 2,25	9	6,89 ± 1,47	9	14,33 ± 1,85	9	16 ± 4,70	7
Periféricas	61,11 ± 5,26	9	21,22 ± 5,38	9	52,22 ± 3,58	9	38,67 ± 10,32	7
Totais	87 ± 6,90	9	28,11 ± 6,58	9	66,57 ± 4,93	9	59,57 ± 14,17	7
Rearings	38,11 ± 2,59	9	5,33 ± 2,56	9	26,33 ± 2,54	9	1,57 ± 0,57	7

Fonte: Do autor

TABELA 10 - Efeito da dipirona, administrada por via intraperitoneal, na biotelemetria em camundongos - Variação da temperatura. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados no gráfico 32.

(continua)

Variação da Temperatura Corpórea															
Tempo (min)	Salina		n	Dipirona 10mg/kg		n	Dipirona 50mg/kg		n	Dipirona 200mg/kg		n	Dipirona 500mg/kg		n
	Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.	
	0	0,00		0,00	11		0,00	0,00		5	0,00		0,00	6	
10	0,11	0,08	11	-0,01	0,07	5	0,10	0,16	6	-0,03	0,14	8	0,00	0,14	7
20	0,45	0,11	11	0,27	0,28	5	0,39	0,30	6	-0,23	0,13	8	-0,54	0,20	7
30	0,42	0,12	11	0,17	0,24	5	-0,14	0,47	6	-1,02	0,18	8	-1,34	0,22	7
40	0,43	0,15	11	-0,03	0,34	5	-0,69	0,50	6	-1,40	0,22	8	-1,93	0,29	7
50	0,31	0,14	11	-0,13	0,38	5	-1,15	0,39	6	-1,54	0,24	8	-2,21	0,39	7
60	0,13	0,12	11	-0,22	0,42	5	-1,54	0,38	6	-1,41	0,28	8	-2,39	0,48	7

TABELA 10 - Efeito da dipirona, administrada por via intraperitoneal, na biotelemetria em camundongos - Variação da temperatura. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados no gráfico 32

(conclusão)

Tempo (min)	Variação da Temperatura Corpórea														
	Salina		n	Dipirona 10mg/kg		n	Dipirona 50mg/kg		n	Dipirona 200mg/kg		n	Dipirona 500mg/kg		n
	Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.	
70	-0,01	0,12	11	-0,30	0,44	5	-1,63	0,29	6	-1,28	0,30	8	-2,46	0,54	7
80	-0,04	0,13	11	-0,34	0,44	5	-1,61	0,31	6	-1,24	0,29	8	-2,52	0,56	7
90	-0,04	0,13	11	-0,31	0,39	5	-1,52	0,29	6	-1,27	0,30	8	-2,52	0,57	7
100	-0,19	0,17	11	-0,35	0,33	5	-1,23	0,29	6	-1,09	0,28	8	-2,42	0,62	7
110	-0,22	0,19	11	-0,39	0,34	5	-1,10	0,28	6	-1,04	0,26	8	-2,26	0,52	7
120	-0,28	0,16	11	-0,31	0,34	5	-0,91	0,28	6	-0,91	0,21	8	-2,09	0,47	7
130	-0,21	0,15	11	-0,15	0,34	5	-0,71	0,24	6	-0,78	0,23	8	-2,04	0,48	7
140	-0,30	0,13	11	-0,29	0,33	5	-0,52	0,19	6	-0,66	0,22	8	-1,96	0,47	7
150	-0,27	0,10	11	-0,35	0,33	5	-0,39	0,23	6	-0,68	0,22	8	-1,93	0,47	7
160	-0,27	0,10	11	-0,37	0,32	5	-0,24	0,33	6	-0,49	0,17	8	-1,68	0,49	7
170	-0,39	0,12	11	-0,29	0,31	5	-0,13	0,34	6	-0,41	0,17	8	-1,58	0,49	7
180	-0,37	0,09	11	-0,35	0,37	5	-0,10	0,34	6	-0,38	0,22	8	-1,45	0,49	7
190	-0,38	0,12	11	-0,38	0,39	5	-0,22	0,30	6	-0,31	0,19	8	-1,20	0,40	7
200	-0,29	0,11	11	-0,28	0,42	5	-0,20	0,29	6	-0,25	0,18	8	-1,04	0,38	7
210	-0,30	0,11	11	-0,39	0,43	5	-0,16	0,30	6	-0,26	0,20	8	-0,87	0,38	7
220	-0,28	0,11	11	-0,51	0,42	5	-0,22	0,29	6	-0,37	0,21	8	-0,69	0,39	7
230	-0,36	0,12	11	-0,54	0,43	5	-0,30	0,28	6	-0,31	0,19	8	-0,55	0,39	7
240	-0,36	0,11	11	-0,61	0,43	5	-0,34	0,24	6	-0,25	0,16	8	-0,66	0,41	7
250	-0,31	0,13	11	-0,58	0,43	5	-0,42	0,24	6	-0,29	0,16	8	-0,59	0,44	7
260	-0,27	0,12	11	-0,56	0,40	5	-0,34	0,21	6	-0,22	0,17	8	-0,30	0,36	7
270	-0,23	0,12	11	-0,60	0,40	5	-0,35	0,21	6	-0,29	0,14	8	-0,35	0,30	7
280	-0,23	0,13	11	-0,51	0,36	5	-0,38	0,17	6	-0,24	0,18	8	-0,51	0,31	7
290	-0,29	0,14	11	-0,61	0,31	5	-0,48	0,17	6	-0,21	0,21	8	-0,55	0,32	7
300	-0,33	0,15	11	-0,69	0,35	5	-0,44	0,18	6	-0,24	0,19	8	-0,54	0,30	7
310	-0,30	0,16	11	-0,53	0,33	5	-0,34	0,27	6	-0,28	0,15	8	-0,47	0,30	7
320	-0,30	0,18	11	-0,47	0,33	5	-0,33	0,31	6	-0,23	0,16	8	-0,42	0,29	7
330	-0,33	0,17	11	-0,34	0,35	5	-0,41	0,28	6	-0,18	0,17	8	-0,51	0,28	7
340	-0,33	0,17	11	-0,47	0,38	5	-0,46	0,28	6	-0,21	0,20	8	-0,44	0,27	7
350	-0,30	0,16	11	-0,43	0,36	5	-0,52	0,29	6	-0,26	0,22	8	-0,37	0,22	7
360	-0,21	0,17	11	-0,33	0,40	5	-0,53	0,30	6	-0,21	0,22	8	-0,31	0,24	7

Fonte: Do autor

Tabela 11 - Efeito do agonista canabinoide (WIN 55,212-2), administrado por via intraperitoneal, na biotelemetria em camundongos - Variação da temperatura. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados no gráfico 34.

Variação da Temperatura Corpórea												
Tempo (min)	Veículo		n	WIN55,212-2 0,3mg/kg		n	WIN55,212-2 1,0mg/kg		n	WIN55,212-2 3,0mg/kg		n
	Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.	
0	0,00	0,00	9	0,00	0,00	9	0,00	0,00	7	0,00	0,00	8
10	0,25	0,16	9	-0,09	0,09	9	-0,04	0,19	7	-0,25	0,16	8
20	0,45	0,13	9	0,34	0,13	9	0,12	0,36	7	-0,50	0,24	8
30	0,36	0,14	9	0,33	0,17	9	-0,19	0,53	7	-1,53	0,27	8
40	0,28	0,24	9	0,17	0,28	9	-0,45	0,64	7	-1,90	0,32	8
50	0,06	0,23	9	-0,07	0,36	9	-0,60	0,69	7	-2,23	0,34	8
60	-0,24	0,22	9	-0,16	0,35	9	-0,64	0,64	7	-2,20	0,32	8
70	-0,38	0,19	9	-0,34	0,32	9	-0,66	0,65	7	-2,18	0,33	8
80	-0,28	0,20	9	-0,38	0,28	9	-0,75	0,57	7	-2,02	0,40	8
90	-0,24	0,11	9	-0,46	0,24	9	-0,63	0,50	7	-1,95	0,40	8
100	-0,36	0,17	9	-0,53	0,21	9	-0,30	0,48	7	-1,81	0,41	8
110	-0,32	0,21	9	-0,51	0,18	9	-0,05	0,41	7	-1,74	0,45	8
120	-0,23	0,21	9	-0,53	0,18	9	0,01	0,41	7	-1,62	0,47	8
130	-0,10	0,22	9	-0,47	0,16	9	0,02	0,41	7	-1,42	0,46	8
140	-0,11	0,20	9	-0,44	0,13	9	0,31	0,39	7	-1,13	0,46	8
150	-0,12	0,15	9	-0,36	0,13	9	0,39	0,39	7	-1,05	0,46	8
160	-0,14	0,14	9	-0,28	0,11	9	0,36	0,43	7	-0,96	0,45	8
170	-0,08	0,16	9	-0,26	0,11	9	0,53	0,42	7	-0,81	0,39	8
180	-0,11	0,13	9	-0,15	0,10	9	0,41	0,43	7	-0,78	0,34	8
190	-0,08	0,15	9	-0,09	0,11	9	0,34	0,37	7	-0,72	0,35	8
200	-0,17	0,16	9	-0,05	0,09	9	0,33	0,41	7	-0,73	0,32	8
210	-0,17	0,17	9	-0,06	0,08	9	0,36	0,40	7	-0,70	0,35	8
220	-0,22	0,18	9	-0,03	0,10	9	0,48	0,45	7	-0,72	0,34	8
230	-0,27	0,16	9	-0,02	0,12	9	0,41	0,41	7	-0,71	0,30	8
240	-0,28	0,14	9	-0,03	0,14	9	0,15	0,34	7	-0,59	0,26	8
250	-0,26	0,16	9	-0,07	0,13	9	0,08	0,38	7	-0,71	0,26	8
260	-0,17	0,19	9	-0,18	0,16	9	-0,04	0,35	7	-0,60	0,24	8
270	-0,07	0,18	9	-0,14	0,16	9	0,06	0,40	7	-0,63	0,23	8
280	0,03	0,18	9	-0,21	0,17	9	0,19	0,42	7	-0,75	0,20	8
290	-0,06	0,19	9	-0,12	0,22	9	0,33	0,46	7	-0,70	0,16	8
300	-0,10	0,17	9	-0,10	0,23	9	0,23	0,45	7	-0,66	0,14	8
310	0,03	0,22	9	-0,10	0,26	9	0,21	0,49	7	-0,64	0,09	8
320	-0,03	0,23	9	0,00	0,30	9	0,23	0,44	7	-0,72	0,12	8
330	-0,11	0,19	9	-0,06	0,28	9	0,31	0,40	7	-0,82	0,15	8
340	-0,32	0,18	9	-0,05	0,28	9	0,22	0,37	7	-0,87	0,16	8
350	-0,34	0,15	9	-0,02	0,31	9	0,11	0,35	7	-0,85	0,17	8
360	-0,38	0,13	9	-0,10	0,29	9	0,01	0,37	7	-0,73	0,19	8

Fonte: Do autor

Tabela 12 - Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251 (3 mg/kg), em animais tratados com dipirona 500mg/kg, administrada por via intraperitoneal, na biotelemetria em camundongos - Variação da temperatura. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados no gráfico 36.

Tempo (min)	Variação da Temperatura Corpórea											
	Veículo + Salina		n	Veículo + Dipirona 500mg/kg		n	AM251 (3mg/kg) + Salina		n	AM251 (3mg/kg) + Dipirona 500mg/kg		n
	Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.	
0	0,00	0,00	6	0,00	0,00	7	0,00	0,00	7	0,00	0,00	6
10	0,52	0,28	6	-0,80	0,36	7	-0,07	0,12	7	-1,30	0,29	6
20	0,43	0,28	6	-1,72	0,37	7	-0,24	0,20	7	-2,43	0,32	6
30	0,34	0,21	6	-2,09	0,40	7	-0,40	0,25	7	-3,09	0,39	6
40	0,35	0,16	6	-2,33	0,36	7	-0,61	0,23	7	-3,38	0,40	6
50	0,13	0,18	6	-2,40	0,37	7	-0,69	0,19	7	-3,46	0,36	6
60	-0,06	0,20	6	-2,40	0,47	7	-0,82	0,23	7	-3,58	0,38	6
70	-0,15	0,13	6	-2,36	0,53	7	-0,81	0,28	7	-3,68	0,41	6
80	-0,19	0,13	6	-2,15	0,56	7	-0,84	0,35	7	-3,76	0,43	6
90	-0,16	0,17	6	-1,89	0,58	7	-0,82	0,40	7	-3,69	0,47	6
100	-0,16	0,20	6	-1,67	0,64	7	-0,69	0,39	7	-3,56	0,47	6
110	-0,19	0,24	6	-1,54	0,57	7	-0,56	0,42	7	-3,34	0,43	6
120	-0,20	0,23	6	-1,56	0,45	7	-0,53	0,42	7	-3,26	0,36	6
130	-0,13	0,26	6	-1,51	0,46	7	-0,52	0,41	7	-3,12	0,38	6
140	-0,22	0,25	6	-1,33	0,46	7	-0,55	0,40	7	-3,07	0,38	6
150	-0,26	0,27	6	-1,29	0,46	7	-0,47	0,33	7	-2,90	0,37	6
160	-0,30	0,31	6	-1,12	0,49	7	-0,42	0,30	7	-2,84	0,41	6
170	-0,20	0,31	6	-0,96	0,49	7	-0,40	0,28	7	-2,64	0,46	6
180	-0,29	0,38	6	-0,79	0,55	7	-0,55	0,32	7	-2,45	0,44	6
190	-0,40	0,37	6	-0,64	0,55	7	-0,50	0,29	7	-2,25	0,41	6
200	-0,15	0,29	6	-0,56	0,51	7	-0,64	0,28	7	-2,06	0,42	6
210	-0,11	0,18	6	-0,41	0,50	7	-0,66	0,31	7	-1,95	0,42	6
220	-0,02	0,18	6	-0,20	0,45	7	-0,51	0,27	7	-1,96	0,41	6
230	-0,20	0,16	6	-0,11	0,45	7	-0,55	0,30	7	-1,76	0,39	6
240	-0,13	0,14	6	-0,05	0,44	7	-0,61	0,28	7	-1,64	0,36	6
250	-0,30	0,31	6	-0,36	0,29	7	-0,42	0,30	7	-1,40	0,29	6
260	0,19	0,23	6	0,16	0,45	7	-0,78	0,23	7	-1,16	0,23	6
270	0,39	0,27	6	0,04	0,45	7	-0,77	0,17	7	-1,10	0,24	6
280	0,19	0,27	6	0,01	0,46	7	-0,77	0,25	7	-1,02	0,18	6
290	0,11	0,31	6	-0,16	0,49	7	-0,80	0,21	7	-0,93	0,18	6
300	0,01	0,27	6	-0,15	0,50	7	-0,71	0,20	7	-0,91	0,23	6
310	0,16	0,30	6	-0,05	0,44	7	-0,89	0,16	7	-0,85	0,25	6
320	0,01	0,31	6	-0,13	0,48	7	-0,78	0,19	7	-0,73	0,26	6
330	-0,18	0,31	6	-0,16	0,47	7	-0,88	0,23	7	-0,72	0,24	6
340	-0,14	0,27	6	-0,20	0,49	7	-0,74	0,23	7	-0,60	0,22	6
350	-0,16	0,26	6	-0,20	0,48	7	-0,68	0,23	7	-0,56	0,28	6
360	-0,14	0,30	6	-0,19	0,53	7	-0,75	0,23	7	-0,60	0,31	6

Fonte: Do autor

Tabela 13 - Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251 (3 mg/kg), em animais tratados com dipirona 200 mg/kg, administrada por via intraperitoneal, na biotelemetria em camundongos – Variação da temperatura. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados no gráfico 38.

Variação da Temperatura Corpórea												
Tempo (min)	Veículo + Salina		n	Veículo + Dipirona 200mg/kg		n	AM251 (3mg/kg) + Salina		n	AM251 (3mg/kg) + Dipirona 200mg/kg		n
	Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.	
0	0,00	0,00	6	0,00	0,00	5	0,00	0,00	10	0,00	0,00	7
10	0,30	0,35	6	0,17	0,18	5	0,13	0,14	10	0,79	0,55	7
20	0,08	0,39	6	-0,58	0,31	5	-0,11	0,16	10	-0,02	0,75	7
30	0,07	0,32	6	-1,46	0,38	5	-0,29	0,25	10	-1,20	0,78	7
40	-0,10	0,38	6	-2,03	0,32	5	-0,58	0,27	10	-2,03	0,72	7
50	-0,24	0,36	6	-2,12	0,26	5	-0,75	0,29	10	-2,27	0,67	7
60	-0,54	0,34	6	-2,12	0,21	5	-1,02	0,33	10	-2,34	0,64	7
70	-0,65	0,36	6	-1,86	0,22	5	-1,09	0,38	10	-2,11	0,64	7
80	-0,66	0,41	6	-1,65	0,24	5	-1,14	0,43	10	-1,95	0,64	7
90	-0,65	0,47	6	-1,70	0,31	5	-1,29	0,42	10	-1,73	0,60	7
100	-0,62	0,46	6	-1,49	0,39	5	-1,19	0,40	10	-1,40	0,55	7
110	-0,54	0,43	6	-1,21	0,37	5	-1,11	0,38	10	-1,16	0,55	7
120	-0,62	0,49	6	-0,96	0,35	5	-1,01	0,37	10	-1,10	0,59	7
130	-0,65	0,53	6	-0,85	0,36	5	-0,99	0,33	10	-1,00	0,58	7
140	-0,66	0,53	6	-0,69	0,38	5	-1,03	0,31	10	-0,87	0,58	7
150	-0,62	0,54	6	-0,64	0,31	5	-0,91	0,25	10	-0,84	0,57	7
160	-0,55	0,50	6	-0,59	0,30	5	-0,84	0,25	10	-0,55	0,52	7
170	-0,47	0,51	6	-0,55	0,26	5	-0,79	0,23	10	-0,41	0,58	7
180	-0,58	0,60	6	-0,49	0,25	5	-0,67	0,24	10	-0,27	0,52	7
190	-0,59	0,45	6	-0,43	0,19	5	-0,75	0,20	10	-0,31	0,54	7
200	-0,50	0,50	6	-0,38	0,21	5	-0,75	0,19	10	-0,30	0,56	7
210	-0,60	0,50	6	-0,39	0,21	5	-0,73	0,21	10	-0,53	0,59	7
220	-0,53	0,60	6	-0,24	0,19	5	-0,73	0,22	10	-0,71	0,57	7
230	-0,56	0,46	6	-0,22	0,21	5	-0,81	0,18	10	-0,51	0,49	7
240	-0,65	0,44	6	-0,21	0,19	5	-0,77	0,17	10	-0,44	0,47	7
250	-0,68	0,47	6	-0,30	0,25	5	-0,65	0,18	10	-0,43	0,45	7
260	-0,65	0,52	6	-0,30	0,20	5	-0,75	0,15	10	-0,38	0,51	7
270	-0,49	0,62	6	-0,34	0,22	5	-0,72	0,18	10	-0,48	0,53	7
280	-0,35	0,47	6	-0,29	0,23	5	-0,81	0,19	10	-0,50	0,57	7
290	-0,23	0,35	6	-0,27	0,24	5	-0,80	0,22	10	-0,40	0,55	7
300	-0,38	0,39	6	-0,34	0,21	5	-0,93	0,23	10	-0,37	0,50	7
310	-0,38	0,52	6	-0,48	0,16	5	-0,82	0,22	10	-0,41	0,50	7
320	-0,52	0,58	6	-0,66	0,13	5	-0,84	0,21	10	-0,29	0,46	7
330	-0,55	0,49	6	-0,61	0,21	5	-0,79	0,22	10	-0,36	0,46	7
340	-0,55	0,56	6	-0,75	0,31	5	-0,76	0,23	10	-0,41	0,46	7
350	-0,54	0,64	6	-0,82	0,40	5	-0,72	0,23	10	-0,28	0,45	7
360	-0,54	0,69	6	-1,04	0,47	5	-0,72	0,23	10	-0,28	0,45	7

Fonte: Do autor

Tabela 14 - Efeito do pré-tratamento de antagonista canabinoide, AM251 (10 mg/kg), em animais tratados com dipirona 200 mg/kg, administrada por via intraperitoneal, na biotelemetria em camundongos - Variação da temperatura. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados no gráfico 40.

Tempo (min)	Variação da Temperatura Corpórea											
	Veículo + Salina		n	Veículo + Dipirona 200mg/kg		n	AM251 (10mg/kg) + Salina		n	AM251 (10mg/kg) + Dipirona 200mg/kg		
	Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.	
0	0,00	0,00	10	0,00	0,00	5	0,00	0,00	4	0,00	0,00	7
10	0,43	0,22	10	0,17	0,18	5	0,59	0,13	4	-0,08	0,21	7
20	0,28	0,25	10	-0,58	0,31	5	0,51	0,12	4	-0,57	0,12	7
30	0,16	0,20	10	-1,46	0,38	5	0,41	0,14	4	-1,64	0,11	7
40	0,00	0,25	10	-2,03	0,32	5	0,42	0,08	4	-2,43	0,15	7
50	-0,24	0,25	10	-2,12	0,26	5	0,38	0,02	4	-2,87	0,22	7
60	-0,49	0,24	10	-2,12	0,21	5	0,17	0,05	4	-2,90	0,27	7
70	-0,57	0,23	10	-1,86	0,22	5	0,12	0,10	4	-2,76	0,32	7
80	-0,56	0,25	10	-1,65	0,24	5	-0,10	0,20	4	-2,69	0,36	7
90	-0,54	0,29	10	-1,70	0,31	5	-0,05	0,06	4	-2,56	0,39	7
100	-0,56	0,28	10	-1,49	0,39	5	-0,16	0,07	4	-2,28	0,43	7
110	-0,52	0,27	10	-1,21	0,37	5	-0,22	0,08	4	-1,99	0,48	7
120	-0,54	0,31	10	-0,96	0,35	5	-0,20	0,11	4	-1,72	0,46	7
130	-0,52	0,34	10	-0,85	0,36	5	-0,15	0,21	4	-1,56	0,44	7
140	-0,54	0,34	10	-0,69	0,38	5	-0,13	0,25	4	-1,52	0,34	7
150	-0,60	0,33	10	-0,64	0,31	5	-0,12	0,22	4	-1,38	0,37	7
160	-0,47	0,33	10	-0,59	0,30	5	-0,11	0,16	4	-1,39	0,40	7
170	-0,38	0,34	10	-0,55	0,26	5	-0,17	0,20	4	-1,34	0,41	7
180	-0,45	0,39	10	-0,49	0,25	5	-0,10	0,17	4	-1,30	0,43	7
190	-0,48	0,32	10	-0,43	0,19	5	0,09	0,25	4	-1,22	0,49	7
200	-0,41	0,32	10	-0,38	0,21	5	0,26	0,30	4	-1,25	0,51	7
210	-0,45	0,32	10	-0,39	0,21	5	0,20	0,23	4	-1,24	0,52	7
220	-0,42	0,36	10	-0,24	0,19	5	0,22	0,22	4	-1,08	0,52	7
230	-0,47	0,27	10	-0,22	0,21	5	0,07	0,23	4	-1,04	0,54	7
240	-0,42	0,28	10	-0,21	0,19	5	0,05	0,25	4	-1,04	0,57	7
250	-0,37	0,31	10	-0,30	0,25	5	0,04	0,28	4	-1,01	0,58	7
260	-0,32	0,35	10	-0,30	0,20	5	0,07	0,26	4	-0,92	0,57	7
270	-0,20	0,39	10	-0,34	0,22	5	0,03	0,22	4	-0,92	0,55	7
280	-0,16	0,30	10	-0,29	0,23	5	0,00	0,25	4	-1,02	0,55	7
290	-0,09	0,25	10	-0,27	0,24	5	-0,06	0,24	4	-0,85	0,52	7
300	-0,17	0,26	10	-0,34	0,21	5	0,08	0,29	4	-0,92	0,54	7
310	-0,13	0,35	10	-0,48	0,16	5	0,31	0,37	4	-0,91	0,53	7
320	-0,29	0,38	10	-0,66	0,13	5	0,51	0,36	4	-1,00	0,58	7
330	-0,42	0,31	10	-0,61	0,21	5	0,46	0,30	4	-0,96	0,58	7
340	-0,50	0,34	10	-0,75	0,31	5	0,34	0,30	4	-1,02	0,61	7
350	-0,55	0,38	10	-0,82	0,40	5	0,14	0,39	4	-0,94	0,63	7
360	-0,59	0,41	10	-1,04	0,47	5	0,02	0,37	4	-0,84	0,69	7

Fonte: Do autor

Tabela 15 - Efeito do pré-tratamento de antagonista do receptor TRPV1, capsazepina, em animais tratados com AM251 (10 mg/kg) e depois Dipirona 200 mg/kg, administrada por via intraperitoneal, na biotelemetria em camundongos - Variação da temperatura. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados no gráfico 42.

(continua)

Tempo (min)	Variação da Temperatura Corpórea											
	V1+V2+V3		n	V1+V2+ Dipirona 200mg/kg		n	V1+AM251(10mg/kg) +V3		n	V1+AM251(10mg/kg) +Dipirona200mg/kg		n
	Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.		Média	E.P.M.	
0	0,00	0,00	7	0,00	0,00	5	0,00	0,00	7	0,00	0,00	7
10	0,36	0,16	7	0,40	0,15	5	0,26	0,16	7	-0,20	0,23	7
20	0,08	0,25	7	-0,49	0,29	5	-0,13	0,28	7	-0,91	0,25	7
30	-0,16	0,24	7	-1,39	0,37	5	-0,32	0,33	7	-1,94	0,28	7
40	-0,23	0,23	7	-1,97	0,31	5	-0,42	0,31	7	-2,61	0,28	7
50	-0,40	0,22	7	-2,08	0,26	5	-0,40	0,29	7	-2,97	0,29	7
60	-0,56	0,22	7	-2,06	0,19	5	-0,57	0,31	7	-3,02	0,34	7
70	-0,52	0,19	7	-1,87	0,23	5	-0,70	0,35	7	-2,82	0,36	7
80	-0,60	0,14	7	-1,66	0,25	5	-0,76	0,30	7	-2,69	0,36	7
90	-0,67	0,21	7	-1,75	0,34	5	-0,71	0,29	7	-2,46	0,33	7
100	-0,54	0,24	7	-1,56	0,42	5	-0,65	0,26	7	-2,18	0,36	7
110	-0,37	0,25	7	-1,26	0,38	5	-0,50	0,20	7	-1,86	0,39	7
120	-0,31	0,26	7	-0,94	0,34	5	-0,28	0,22	7	-1,56	0,35	7
130	-0,23	0,26	7	-0,87	0,37	5	-0,23	0,25	7	-1,39	0,34	7
140	-0,27	0,23	7	-0,73	0,39	5	-0,13	0,25	7	-1,39	0,25	7
150	-0,36	0,23	7	-0,58	0,30	5	-0,16	0,23	7	-1,17	0,24	7
160	-0,26	0,25	7	-0,50	0,30	5	-0,14	0,21	7	-1,15	0,26	7
170	-0,14	0,28	7	-0,53	0,26	5	-0,05	0,19	7	-1,10	0,28	7
180	-0,13	0,29	7	-0,52	0,26	5	-0,02	0,18	7	-1,02	0,32	7
190	-0,12	0,28	7	-0,50	0,22	5	0,08	0,17	7	-0,90	0,37	7
200	-0,18	0,24	7	-0,44	0,24	5	0,15	0,21	7	-0,89	0,39	7
210	-0,17	0,22	7	-0,46	0,24	5	0,23	0,18	7	-0,87	0,38	7
220	-0,20	0,21	7	-0,28	0,21	5	0,27	0,19	7	-0,72	0,38	7
230	-0,19	0,19	7	-0,23	0,22	5	0,17	0,15	7	-0,74	0,44	7
240	-0,02	0,16	7	-0,26	0,21	5	0,15	0,15	7	-0,77	0,50	7
250	0,04	0,18	7	-0,35	0,27	5	0,02	0,17	7	-0,72	0,52	7
260	0,05	0,23	7	-0,33	0,21	5	0,06	0,15	7	-0,58	0,48	7
270	0,14	0,22	7	-0,43	0,25	5	0,01	0,15	7	-0,59	0,46	7
280	0,16	0,25	7	-0,46	0,27	5	0,00	0,15	7	-0,68	0,45	7
290	0,20	0,28	7	-0,40	0,28	5	0,00	0,16	7	-0,55	0,42	7
300	0,27	0,29	7	-0,45	0,25	5	-0,02	0,17	7	-0,61	0,43	7
310	0,37	0,31	7	-0,48	0,16	5	0,06	0,20	7	-0,66	0,47	7
320	0,24	0,30	7	-0,67	0,13	5	0,13	0,22	7	-0,63	0,48	7
330	0,05	0,30	7	-0,61	0,21	5	0,07	0,24	7	-0,59	0,49	7
340	-0,12	0,27	7	-0,76	0,31	5	0,04	0,21	7	-0,61	0,51	7
350	-0,30	0,27	7	-0,83	0,40	5	-0,02	0,23	7	-0,52	0,52	7
360	-0,31	0,25	7	-1,00	0,48	5	-0,13	0,23	7	-0,43	0,57	7

Tabela 15 - Efeito do pré-tratamento de antagonista do receptor TRPV1, capsazepina, em animais tratados com AM251 (10 mg/kg) e depois Dipirona 200 mg/kg, administrada por via intraperitoneal, na biotelemetria em camundongos - Variação da temperatura. Médias, erro padrão e *n* dos grupos experimentais representados no gráfico 42.

(conclusão)

Variação da Temperatura Corpórea											
Capsazepina +V2+V3		n	Capsazepina+V2 +Dipirona200mg/kg		n	Capsazepina +AM251(10mg/kg)+V3		n	Capsazepina +AM251(10mg/kg) +Dipirona 200mg/kg		n
Média	EM		Média	EM		Média	EM		Média	EM	
0,00	0,00	3	0,00	0,00	5	0,00	0,00	5	0,00	0,00	6
0,18	0,23	3	-0,19	0,20	5	-0,25	0,39	5	-0,99	0,50	6
-0,29	0,56	3	-1,78	0,34	5	-1,10	0,57	5	-2,37	0,55	6
-1,13	0,77	3	-2,88	0,31	5	-1,69	0,59	5	-3,69	0,51	6
-1,25	0,73	3	-3,64	0,26	5	-1,80	0,59	5	-4,84	0,66	6
-1,32	0,75	3	-4,07	0,25	5	-1,46	0,64	5	-5,25	0,72	6
-1,21	0,62	3	-4,13	0,29	5	-1,40	0,73	5	-5,45	0,77	6
-1,19	0,70	3	-4,05	0,35	5	-1,40	0,71	5	-5,40	0,84	6
-1,11	0,59	3	-3,87	0,31	5	-1,31	0,77	5	-5,37	0,86	6
-1,07	0,58	3	-3,63	0,32	5	-1,26	0,75	5	-5,25	0,90	6
-0,88	0,45	3	-3,38	0,20	5	-1,17	0,70	5	-4,93	0,90	6
-0,97	0,46	3	-3,03	0,16	5	-1,07	0,65	5	-4,71	0,91	6
-0,92	0,38	3	-2,63	0,18	5	-0,84	0,59	5	-4,23	0,91	6
-0,83	0,23	3	-2,35	0,24	5	-0,71	0,46	5	-4,00	0,85	6
-0,71	0,18	3	-2,00	0,25	5	-0,57	0,48	5	-3,75	0,84	6
-0,71	0,24	3	-1,90	0,28	5	-0,50	0,53	5	-3,58	0,87	6
-0,46	0,19	3	-1,82	0,28	5	-0,50	0,58	5	-3,31	0,75	6
-0,28	0,28	3	-1,71	0,29	5	-0,54	0,62	5	-2,88	0,76	6
-0,32	0,21	3	-1,66	0,28	5	-0,62	0,63	5	-2,61	0,78	6
-0,15	0,29	3	-1,66	0,30	5	-0,55	0,56	5	-2,44	0,76	6
-0,39	0,40	3	-1,44	0,24	5	-0,37	0,44	5	-2,30	0,69	6
-0,35	0,40	3	-1,53	0,34	5	-0,39	0,36	5	-2,19	0,64	6
-0,31	0,36	3	-1,46	0,36	5	-0,38	0,25	5	-1,98	0,65	6
-0,42	0,44	3	-1,44	0,37	5	-0,25	0,14	5	-1,69	0,66	6
-0,43	0,38	3	-1,32	0,39	5	-0,28	0,14	5	-1,62	0,65	6
-0,56	0,22	3	-1,17	0,34	5	-0,10	0,17	5	-1,57	0,64	6
-0,62	0,21	3	-1,21	0,34	5	-0,34	0,16	5	-1,57	0,64	6
-0,75	0,13	3	-1,22	0,37	5	-0,31	0,17	5	-1,43	0,62	6
-0,75	0,18	3	-1,15	0,38	5	-0,17	0,21	5	-1,43	0,64	6
-0,62	0,06	3	-1,06	0,45	5	-0,19	0,31	5	-1,32	0,57	6
-0,32	0,25	3	-0,98	0,39	5	-0,14	0,23	5	-1,53	0,70	6
-0,79	0,18	3	-1,01	0,38	5	-0,32	0,28	5	-1,06	0,54	6
-0,71	0,13	3	-0,91	0,31	5	-0,27	0,24	5	-0,89	0,57	6
-0,70	0,12	3	-0,85	0,40	5	-0,29	0,19	5	-1,05	0,66	6
-0,51	0,13	3	-1,03	0,36	5	-0,39	0,13	5	-1,06	0,67	6
-0,49	0,16	3	-1,08	0,37	5	-0,55	0,13	5	-0,99	0,70	6
-0,55	0,36	3	-1,05	0,39	5	-0,66	0,20	5	-1,05	0,72	6

Fonte: Do autor.