

Este exemplar foi devidamente corrigido
conforme Resolução - C.C. P.G. / 03/83
Piracicaba, 25 de fevereiro de 1991

MARCELO POLACON BISSON

Franco Tupis Lobo

ESTUDO DOS EFEITOS ANALGÉSICOS DO PARACETAMOL

EM DIFERENTES MODELOS EXPERIMENTAIS

Tese apresentada à Faculdade
de Odontologia de Piracicaba
da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do
Título de Mestre em Ciências
(Farmacologia).

Piracicaba - S. P.

■ 1991 ■

B545e

13338/BC

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

As minhas primeiras palavras de agradecimento eu as elevo à Deus, Pai e Senhor, que tornou tudo isto possível e que me deu a chance de jogar alguns grãos de poeira em sua maravilhosa obra.

Aos meus pais, Rubens e Annita,
que sempre me ampararam e enco-
rajaram, e com muito amor, in-
centivo e compreensão, me pro-
porcionaram mais essa oportuni-
dade;

... à minha avó, pelo exem-
plo de sabedoria e amor à vi-
da;

... aos meus irmãos Mauro e De-
nise, por tudo o que represen-
tam para mim;

... à minha namorada Ana Pau-
la, por sempre estar ao meu
lado com o seu carinho e
amor, em todos os momentos;

... ofereço este trabalho.

Ao Prof. Dr. Samir Tufic Arbex, pela orientação, amizade e confiança com que acompanhou a criação de cada parte deste trabalho.

Mais ainda pelo seu exemplo de integridade, dignidade e amor por algo maior.

Meu eterno agradecimento

À Professora Dra. Glória Emília Petto de Souza, pela orientação e pela amizade a mim dispensada em todos os momentos que estive em Ribeirão Preto, durante a execução deste trabalho.

Meu respeito, agradecimento e minha eterna amizade.

Aqueles animais, que com os olhos humildes me falavam de sua vontade de viver, aqueles animais, vítimas solicitadas pela ciência para benefício da humanidade, o meu respeito e eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Vogt, Magnífico Reitor da Universidade Estadual de Campinas, pelo estímulo dispensado a todos que se dedicam ao ensino e a pesquisa.

Ao Prof. Dr. Renato Roberto Birai, Digníssimo Diretor da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela atenção dada aos cursos de Pós-Graduação.

Ao Prof. Dr. Thales Rocha de Mattos Filho, Digníssimo Coordenador dos Cursos de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela atenção e apoio.

À Profa. Dra. Maria de Lourdes G. da Gama, Coordenadora do Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela compreensão, disposição, elevado altruísmo e amor pelos alunos.

Ao Prof. Dr. José Ranali, pela oportunidade oferecida e pela confiança.

Ao Prof. Dr. Eduardo Dias de Andrade, pela amizade e exemplo de Dedicação ao ensino e a pesquisa.

Ao Prof. Pedro Luis Rosalén, pela amizade e pelas excelentes sugestões que muito me ajudaram a aprimorar minha didática.

Aos Professores da Disciplina de Farmacologia, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (USP) pelo incentivo, pela amizade e por tornarem possível a realização de mais esta etapa na minha vida.

À Profa. Dra. Elza Helena Lara, do Departamento de Ciências Farmacêuticas da F.C.F. de Ribeirão Preto (USP), pela amizade, incentivo e estímulo à minha carreira universitária.

Ao técnico de laboratório Sr. José Carlos Gregório, pelo auxílio laboratorial.

Aos técnicos laboratoriais da Disciplina de Farmacologia da F.C.F.R.P. (USP), pelo valioso auxílio prestado na execução deste trabalho.

Ao Sr. Moisés José Maria da Silva, pelos cuidados para com os animais utilizados nesta pesquisa.

À Sra. Ana Maria Cossa de Arruda Silveira, Secretária da Coordenadoria de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, pela extrema atenção e eficiência demonstrada.

A Sra. Vilma Bizuti dos Santos e Sra. Maria Elisa dos Santos, Secretárias do Curso de Pós-Graduação de Odontologia, pela dedicação ao longo de todos esses anos.

Aos colegas do Curso de Pós-Graduação pela amizade em todos os momentos.

Ao Engenheiro Mecânico Marcelo Chiarella, pela amizade e pelo excelente trabalho na confecção dos gráficos.

A Indústria Farmacéutica Sidney-Ross, na pessoa de seu diretor científico Dr. Luís Carlos Favraud, pelas drogas e referências bibliográficas enviadas.

A bibliotecária Sra. Sueli Aparecida de Oliveira Soliani, pela organização da revisão bibliográfica.

Ao Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq), cujo auxílio permitiu a realização do Curso de Pós-Graduação.

A Profa. Sônia Salles Zulzke, pelo excelente trabalho de revisão gramatical e ortográfica desta tese.

S U M Á R I O

| | |
|---------------------------------|----|
| 1 - INTRODUÇÃO | 01 |
| 2 - REVISTA DA LITERATURA | 12 |
| 3 - PROPOSIÇÃO | 25 |
| 4 - MATERIAL E MÉTODOS | 27 |
| 5 - RESULTADOS | 45 |
| 6 - DISCUSSÃO | 63 |
| 7 - CONCLUSÕES | 75 |
| 8 - SINOPSE | 77 |
| 9 - ABSTRACT | 79 |
| 10 - BIBLIOGRAFIA | 81 |
| APÊNDICE | 94 |

1 - INTRODUÇÃO

1 - INTRODUÇÃO

A dor é um mecanismo protetor para o organismo; ela ocorre sempre que qualquer tecido está sendo lesado e faz com que o indivíduo reaja para retirar o estímulo doloroso. Mesmo atividades simples, tais como sentar por um longo período sobre os isquios, podem determinar destruição tecidual devido à falta de fluxo sanguíneo para a pele no ponto onde ela é comprimida pelo peso do corpo (GUYTON, 1989).

Os receptores da dor na pele e em outros tecidos são todos terminações nervosas livres. Eles se encontram em toda a parte nas camadas superficiais da pele e também em certos tecidos internos, tais como o periósteo, as paredes arteriais, as superfícies articulares, a foice e o tentório da calota craniana. Muitos dos outros tecidos profundos não recebem um grande número de terminações da dor, porém são fracamente supridos. Não obstante, qualquer lesão tecidual generalizada ainda consegue se somar de maneira a determinar o tipo incomodativo de dor nessas regiões.

Algumas fibras da dor são excitadas quase que totalmente por um estresse mecânico excessivo ou por uma lesão mecânica dos tecidos. Esses são chamados de receptores mecanossensíveis de dor. Outros são sensíveis aos extremos do calor e do frio e, portanto, são chamados de receptores termossensíveis de dor. E ainda, outros são sensíveis a várias substâncias químicas e são chamados de receptores quimiossensíveis de dor. Algumas das diferentes substâncias químicas que excitam os receptores quimiossensíveis

veis incluem a bradicinina, serotonina, histamina, íons potássio, ácidos, prostaglandinas, acetilcolina, as enzimas proteolíticas e adrenalina.

Embora alguns receptores de dor sejam basicamente sensíveis a apenas um dos tipos de estímulos mencionados acima, muitos são sensíveis a mais de um tipo. De tal forma, os detectores fisiológicos da dor são denominados polimodais, pois respondem de forma monótona a uma variada gama de estímulos e de alto limiar, só reagindo a estímulos intensos.

Ao contrário de muitos outros receptores sensoriais do corpo, os receptores da dor ou não se adaptam, ou quase não se adaptam. De fato, em algumas circunstâncias, o limiar de excitação das fibras da dor torna-se progressivamente menor à medida que o estímulo doloroso atua, permitindo assim que esses receptores fiquem gradativamente mais ativados com o decorrer do tempo. Esse aumento na sensibilidade dos receptores da dor denomina-se hiperalgesia.

Pode-se compreender prontamente a importância dessa incapacidade de adaptação dos receptores da dor, já que isto permite que eles mantenham a pessoa ciente de um estímulo lesivo que causa dor pelo tempo que persiste.

Mesmo sendo todas as terminações de dor terminações nervosas livres, elas utilizam duas vias distintas para a transmissão de sinais de dor para o sistema nervoso central. As duas vias correspondem aos dois tipos distintos de dor: uma via de dor aguda-fina e uma via de dor lenta-crônica.

Os sinais de dor aguda-fina são transmitidos pelos nervos periféricos à medula espinhal por fibras pequenas, tipo A-delta, a uma velocidade entre 6 e 30 metros por segundo. Por outro lado, o tipo de dor lenta-crônica é transmitido por fibras tipo C a uma velocidade entre 0,5 e 2 metros por segundo.

Devido a este duplo sistema de inervação dolorosa, um estímulo doloroso de início súbito dá uma "dupla" sensação de dor: uma dor rápida e fina, seguida após cerca de um segundo por uma dor lenta, ardente.

Após penetrar na medula espinhal pela raízes medulares dorsais, as fibras de dor sobem ou descem de um a três segmentos pelo feixe de Lissauer, que se situa imediatamente posterior à dorsal da substância cinzenta medular. Elas terminam, então, em neurónios das pontas dorsais.

As fibras "rápidas" tipo A-delta terminam em dois pontos nas pontas dorsais, na lâmina I (lâmina marginal) e lâmina V. Em ambas estas lâminas, as fibras de dor excitam neurónios de segunda ordem que enviam fibras longas imediatamente para o lado oposto da medula, pela comissura anterior, e daí sobem para o cérebro na divisão lateral da via sensorial antero-lateral, passam diretamente ao tálamo e terminam no complexo ventrobasal e grupo nuclear posterior do tálamo, juntamente com fibras sensoriais da via coluna dorsal-lemnisco medial. A partir daí são transmitidos sinais para outras áreas do tálamo e, também, para o córtex sensorial somático. Esses sinais ao córtex sensorial são importantes sobretudo para a localização da dor, não para a sua interpretação.

As fibras tipo C que transmitem os sinais de dor "lenta" terminam quase que todas nas lâminas II e III das pontas dorsais, uma área denominada substância gelatinosa. Muitos dos sinais passam, então, por um ou mais neurônios de axônio curto, terminando, afinal, principalmente na lâmina V. Aqui o último neurônio da série origina longos axônios, muitos dos quais se unem a fibras da via rápida e passam pela comissura anterior para o lado oposto da medula, daí subindo até o cérebro pela divisão lateral da via sen sorial ântero-lateral. Contudo, algumas dessas fibras não cruzam, passando então, ipsilateralmente até o cérebro. Em contraste com as fibras da via de dor aguda-rápida, as da via lenta-crônica ter minam quase todas na formação reticular do tronco cerebral. Contu do, grande número de sinais é transmitido para o cérebro por essa formação, chegando finalmente aos núcleos intralaminares do Tálamo. Envia também terminações nervosas para regiões do cérebro, co mo a substância cinzenta que margeia o aqueduto de Sylvius (substância cinzenta periaquedutal) e o terceiro ventrículo do di encé falo que integram comportamentos de fuga e luta defensiva e outras estruturas do sistema límbico, que integram comportamentos e m ocionais.

Tais características diferenciais permitem concluir que a via de dor rápida-aguda é um sistema de condução rápida e discriminada, dando lugar à percepção da dor aguda e bem localizada (epicrítica), enquanto a via de dor lenta-crônica conduz a dor lenta, pouco definida, pobremente localizada (protopática) e que tem fortes conotações afetivas (sofrimento), motivando reações comportamentais defensivas. Devido às múltiplas estações sinápti-

cas a via de dor lenta-crônica é a que mais se presta à influência moduladora de outros sistemas neuronais. Esta modulação inicia-se já na entrada das fibras sensoriais primárias no corno posterior da medula (GRAEFF, 1984).

Na medicina em 1850 as duas maiores áreas da terapêutica eram o alívio da dor e o alívio da inflamação e febre. O primeiro era principalmente alcançado pela administração de Opiáceos, os quais eram adicionalmente munidos de atividade euforigênica e pela administração de álcool para produzir insensibilidade; o alívio da inflamação e febre dependia do uso de pós, extratos ou infusões da casca de cinchona ou da casca do salgueiro (CHANZLIK, 1927).

A casca da cinchona foi usada por quase 200 anos na medicina como um antipirético, até que, em 1820 a quinina foi isolada como o principal alcalóide e introduzido no uso clínico. Entretanto, a cinchona e a quinina eram caras e a atenção se virou para a casca do salgueiro, e seu glicosídeo salicina foi primeiramente isolado em 1827. A partir disto foi desenvolvido o ácido salicílico, e a partir deste o salicilato de sódio, e esse foi primeiro usado como antipirético em 1875, e no ano seguinte seu valor foi descrito na febre reumática aguda.

O ácido acetil salicílico foi preparado nesta época, mas só em 1899, ele foi introduzido na prática clínica sob o nome registrado de aspirina, e que era melhor tolerado que os salicilatos.

Neste meio tempo, químicos tentaram encontrar outras alternativas para a quinina, e entre 1882 e 1885 alguns derivados

da quinolina foram sintetizados e mostraram ser antipiréticos. Infelizmente, eles também provaram ser tóxicos e além do que pesquisas foram conduzidas no desenvolvimento da antipirina, a qual também pensou-se ser uma quinolina, mas subsequentemente mostrou ser uma pirazolona. Da antipirina foi desenvolvida a amidopirina, a qual continua na prática médica em algumas partes do mundo até os nossos dias.

Entre as muitas substâncias que foram sintetizadas no meio do século 19, estava a acetanilida, que era formada da acetilação da anilina e primeiramente sintetizada em 1852. Sua introdução na medicina foi, semelhante a outros medicamentos novos, resultando da serendipitia (SPOONER et alii, 1976).

É narrado que dois médicos investigavam a ação do naftaleno sobre os parasitas intestinais em 1866. Quando suas reservas se acabaram, eles pediram mais para a farmácia da cidade, mas por um erro o naftaleno foi substituído pela acetanilida.

Os médicos ficaram surpresos ao constatar que no tratamento com este novo material havia uma poderosa ação antipirética. Investigações mostraram o erro feito pela farmácia e dentro de pouco tempo, a acetanilida foi introduzida como um antipirético sob o nome registrado de antifebrin.

Isto estimulou o interesse em outros derivados da anilina que tinham sido previamente sintetizados. Estes foram examinados pelo valor como antipiréticos na prática clínica, e juntamente foi introduzida a fenacetina em 1887.

Em 1883, VON MEHRING reportou suas investigações com o paracetamol, e ele concluiu que esta preparação produzia os mes-

mos efeitos colaterais do paraminofenol, e seu uso médico, apesar de sugerir uma ação analgésica e antipirética, não era recomendado. Isto sugeria que VON MEHRING não estava usando uma forma muito pura do paracetamol.

Por volta de 1900, a analgesia era predominantemente alcançada com o uso de opiáceos, particularmente a morfina. Os salicilatos, amidopirina, acetanilida e fenacetina eram predominantemente preparadas para o alívio da febre. Entretanto, as propriedades analgésicas destes últimos, já tinham sido notadas e nos anos seguintes eles tornaram-se mais empregados no alívio da dor leve e moderada.

Um adicional desenvolvimento na história dos analgésicos leves foi o desenvolvimento de misturas contendo dois ou mais desses antipiréticos, frequentemente juntos com cafeína e também com codeína.

Esta situação permaneceu essencialmente inalterada por quase quarenta anos até que em 1949, quando BRODIE e seus colegas começaram a investigar o metabolismo da acetanilida e da fenacetina. Como resultado de suas investigações eles verificaram que a fenacetina é metabolizada até paracetamol e p-fenetidina, além do que, eles investigaram que a fenacetina e seus dois metabólitos possuíam propriedades de causar metahemoglobinemia.

Em 1948, FLIN e colaboradores confirmaram a atividade analgésica e antipirética do paracetamol, e concluíram que a ação analgésica e antipirética, tanto da acetanilida quanto da fenacetina, eram causadas por seu metabólito paracetamol.

Este trabalho incentivou uma indústria farmacêutica a substituir a fenacetina pelo paracetamol em uma mistura analgésica, e em julho de 1950 o produto Trigesic^R foi comercializado nos EUA. Ele continha paracetamol 125 mg, Aspirina 230 mg e cafeína 30 mg.

Em 25 de janeiro de 1951 a companhia recebeu um comunicado de um hospital que dois pacientes desenvolveram agranulocitose associada ao Trigesic^R, e posteriormente mais um caso foi relatado, e o Trigesic foi retirado do mercado em fevereiro de 1951 para investigação (SPOONER, 1976).

Avaliações subsequentes consideraram duvidosas, o paracetamol ter sido o causador destas discrasias sanguíneas. Entretanto, a publicidade ajudou a espalhar as sementes da dúvida com relação à segurança do paracetamol, e somente em anos recentes é que os EUA têm aceito o paracetamol como um analgésico útil.

No Reino Unido o trabalho de Brodie e seus colegas estimularam, o que são agora os laboratórios Winthrop, a promover o desenvolvimento do Paracetamol. Foi decidido produzir a substância sozinha e formulada em comprimidos de 500 mg de Paracetamol sob o nome registrado de Panadol^R.

O primeiro estudo clínico com o Paracetamol realizado no Reino Unido apareceu no British Medical Journal em 1956, e foram moderadamente encorajadores, concluindo que uma minoria significativa de indivíduos julgaram o paracetamol melhor analgésico que a codeína (NEWTON & TANNER, 1956).

A companhia continuou com perseverança, e o Panadol lentamente foi ganhando aceitação com a classe médica. Em 1963 ele

foi primeiramente incluído na British Pharmacopoea.

Devido à não proteção de patentes, formas genéricas de paracetamol foram brevemente introduzidas, e também foram produzidas várias combinações com analgésicos centrais e com descongestionantes para o alívio de sintomas de gripes e resfriados. O consumo de Paracetamol foi aumentando constantemente com o passar dos anos no Reino Unido.

No momento atual o consumo e a disponibilidade de preparações contendo o paracetamol chega a se igualar ao número de preparações contendo aspirina. Desde 1955, o paracetamol tem sido comercializado nos EUA sem necessidade de prescrição médica.

O paracetamol, também é conhecido pelos nomes de acetaminofen e de N-acetil-paraminofenol. Sozinho ou em combinação com outras drogas, atualmente é encontrado nos EUA em mais de 200 formulações, promovendo alívio sintomático da dor, tosse e gripe.

Nas doses terapêuticas apresenta uma baixa incidência de efeitos adversos. Entretanto sobredosagens desta droga têm sido associadas com hepatotoxicidades fatais.

Por causa do paracetamol ser amplamente disponível e forçosamente garantido como um substituto seguro da aspirina, é necessário que seja reavaliado o seu "status" como um agente analgésico-antipirético na clínica médica.

Seu mecanismo de ação é muito discutido ainda, e diferentes pesquisadores tem concluído que o local de ação é puramente periférico, puramente central ou uma combinação de ambos, e este fato leva cada vez mais à realização de pesquisas que visam elucidar seu mecanismo de ação, e assim poder conduzir o paracetamol

ao seu verdadeiro papel na clínica médica.

2 - REVISTA DA LITERATURA

2 - REVISTA DA LITERATURA

O Paracetamol (Acetaminofen, N-acetil-p-aminofenol) foi sintetizado na Universidade Johns Hopkins em 1877, e foi introduzido na terapêutica médica por VON MEHRING em 1883 como analgésico e antipirético.

Na década de 1940 BRODIE e colaboradores (1948, 1949), confirmaram a atividade analgésica e antipirética do Paracetamol, e o reconheceram como o principal metabólito ativo da acetanilida e Fenacetina.

BRODIE e FLINN em 1948, em um estudo de dor experimental verificaram que o limiar à dor ao calor radiante cutâneo foi elevado pelo Paracetamol em 30 minutos. A máxima elevação no limiar ocorreu 2,5 horas após a ingestão, e foi de 30% acima do controle; e dentro de 4 horas após a administração da droga, o limiar retornou ao normal. Esses efeitos foram comparáveis aos da acetanilida.

Em 1953, FROMMEL observou que o Paracetamol elevou o limiar da dor à choques elétricos em coelhos (SMITH, 1958).

BOREUS & SANDBERG, em 1953 administraram doses orais de Paracetamol em ratos e produziram analgesia comparável à fenacetina. Demonstraram também que analgesia significativa foi produzida

dentro de 1 hora e diminuída a partir de 2 horas.

WALLENSTEIN & HOUDE demonstraram em 1984 que o alívio da dor em 27 pacientes com câncer foi similar com o paracetamol (600 mg) ou aspirina (600 mg) em um estudo duplo cego e placebo-controlado.

BATTERMAN & GROSSMAN em 1985 verificaram que pacientes com dores musculoesqueléticas reportaram melhor analgesia com o paracetamol do que com a aspirina.

O paracetamol é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal (GWILT et alii, 1963) e picos plasmáticos de 10-20 mg/l são conseguidos dentro de uma ou duas horas após a administração de uma dose oral de 1000 mg. A absorção é influenciada pela presença de alimento (MATTOK & MCGILVERAY, 1973) e também pela taxa de esvaziamento gástrico (NIMMO et alii, 1973).

O Paracetamol é amplamente distribuído pelos fluidos corporais. Embora a ligação a proteínas plasmáticas aparente ser insignificante em concentrações terapêuticas, em concentrações tóxicas ocorre um aumento de 20% na capacidade de ligação (GAZZARD et alii, 1973).

LEVY et alii, em 1975 apresentaram evidências da transferência placentária do paracetamol em humanos.

O paracetamol é metabolizado no fígado, e seus produtos metabólicos são excretados pelos rins. O tempo de meia-vida varia de 2 à 4 horas em pessoas saudáveis (ALBERT et alii, 1974).

MROCHEK et alii em 1974, usando cromatografia de troca iônica de alta resolução verificaram que a média porcentual de drogas e metabólitos encontrados na urina foi 63% conjugada com glucoronídeos, 33% conjugados com sulfatos, 3% conjugados com cisteína e 1% de droga livre.

Reações adversas ao paracetamol em doses terapêuticas são incomuns. Hipersensibilidade raramente ocorre, e em muitos casos documentados as reações foram controladas com a suspensão da droga e tratamento dos sintomas (WILSON, 1975).

Em doses terapêuticas o paracetamol não interfere no tempo de coagulação sanguínea e não causa irritação gástrica. Em doses altas podem ocorrer cianose devido a metahemoglobinemia, anemia hemolítica, nefropatias e necrose hepática (CAMBER & GREENBLATT, 1977).

Em 1958, RANDALL & SELITTO demonstraram que o paracetamol possuía atividade antiinflamatória, e utilizaram um modelo experimental de edema induzido em pata de ratos. As doses utilizadas foram de 100, 200 e 400 mg/kg.

COLLIER & SCHNEIDER, em 1972, demonstraram que prostaglandinas injetadas na cavidade peritoneal de ratos causava uma resposta contorsiva que, em contraste com aquela produzida por outras substâncias semelhantes à bradicinina, não podia ser bloqueado por drogas semelhantes a aspirina. Eles sugeriram que as prostaglandinas deviam ser um dos mediadores da dor liberados por estímulos injuriantes.

LIM e colaboradores, em 1964 demonstraram que o sítio de ação de agentes anti-inflamatórios não esteróides era periférico, e esta demonstração foi reforçada por experimentos que mostraram que as prostaglandinas em concentrações encontradas em exsudatos inflamatórios, sensibilizara receptores da dor à estimulação mecânica ou química (FERREIRA, 1972; ROSENTHALE et alii, 1972; FERREIRA et alii, 1973; MONCADA, 1975).

Foi sugerido por FERREIRA, em 1972, que os efeitos analgésicos de agentes anti-inflamatórios não esteróides foram causados pelo bloqueio da síntese local da Prostaglandinas introduzida por estímulos inflamatórios, além de prevenir o desenvolvimento de hiperalgesia.

Entretanto, um efeito central das drogas anti-inflamatórias não esteróide é também geralmente aceito (WOODBURY and FINGL, 1975). A ação de agentes como o paracetamol, fenacetina ou dipirona, que apresentam efeitos antipiréticos e antiálgicos sem uma ação visível no edema local e eritema, é tomado como um argumento em favor de um efeito central. Como esses agentes agem centralmente, ainda não foi bem estabelecido, mas sabe-se que eles inibem seletivamente a ciclo-oxigenase do tecido nervoso e com pequeno efeito nas preparações enzimáticas de outros tecidos (FLOWER and VANE, 1972; DEMBINSKA-KIEC et alii, 1976). A inibição da liberação de prostaglandinas no Sistema Nervoso Central, acredita-se ser o mecanismo responsável pelo efeito anti-pirético desses agentes (FELDBERG, 1974).

COLLIER e ROY, em 1974 postularam o envolvimento da liberação de prostaglandinas no sistema nervoso central no mecanismo de Analgesia da morfina. Eles propuseram que a analgesia da morfina é resultado de um bloqueio do aumento do AMP cíclico ocasionado pela liberação de Prostaglandinas.

FERREIRA et alii, em 1978 sugeriram que a hiperalgisia inflamatória induzida pela carragenina em pata de rato apresenta dois componentes decorrentes da liberação de Prostaglandinas: um periférico, devido à ação sensibilizadora nos nociceptores e um central, envolvendo a participação de circuitos da dor centrais. Isto explica em parte a ação do paracetamol e da dipirona na dor, e sua influência na redução da inflamação e do edema. A contribuição relativa de cada componente hiperalgésico provavelmente varia de acordo com a espécie, sítio, tipo e intensidade do estímulo injurioso.

SANDRINE E ZANOLI, em 1977 demonstraram que no teste de contorção em ratos também existe um componente central, da mesma forma que no teste da carragenina em pata de rato.

Em 1976, VINEGAR e colaboradores demonstraram que o paracetamol foi ativo no combate à inflamação em dois modelos experimentais: no edema provocado pela injeção de carragenina em pata de rato e no modelo adjuvante de artrite, e sugeriu que a analgesia produzida pelo paracetamol é proveniente de sua atividade anti-inflamatória.

HIGGS e colaboradores (1976), demonstraram que em ratos o paracetamol tinha capacidade de reduzir o nível de prostaglandinas em exsudatos inflamatórios.

GLENN e colaboradores em 1977, demonstraram que o paracetamol inibiu o edema de patas de ratos induzido pela carragenina, e sugeriram como mecanismo de ação, o efeito do paracetamol sobre a conversão da prostaglandina G_2 para prostaglandina H_2 , no qual ele age como um radical livre varredor desta reação (KUEHL, 1977).

As propriedades anti-piréticas do paracetamol são semelhantes à aspirina. A produção de febre no homem (DINARELLO E WOLFF, 1978) envolve a síntese de pirogênio endógeno pelos leucócitos fagocitários em resposta aos pirogênios exógenos (agente tóxicos, imunológicos e infecciosos). O pirogênio endógeno, uma proteína de baixo peso molecular, é liberado dos leucócitos fagocitários e entra na circulação após um novo RNA mensageiro e uma proteína serem sintetizados (DINARELLO, 1979).

A febre é ocasionada pela interação do pirogênio endógeno com receptores na parte anterior do hipotálamo envolvidos com o controle termoregulatório no organismo. Esta interação envolve a produção local de prostaglandina E, monoaminas e AMP cíclico. A informação é transmitida do hipotálamo anterior para o centro vasomotor é daí para as fibras nervosas simpáticas que vai ocasionar constrição periférica dos vasos, e através desse mecanismo ocorre diminuição da perda de calor do organismo.

A aspirina e o paracetamol não afetam a liberação do pirrogênio endógeno pelos leucócitos (CLARK & MOYER, 1972), mas eles interferem com a síntese e liberação de prostaglandinas pelo hipotálamo anterior (FELDBERG et alii, 1972).

CRANSTON, em 1979, em um trabalho sobre febre sugeriu que outros compostos além das prostaglandinas mas também derivados do ácido araquidônico podem ser importantes no desenvolvimento da febre.

Mc DONALD - GIBSON & COLLIER em 1979, sugeriram que o paracetamol em baixas concentrações estimularia a síntese de prostaglandinas enquanto em altas concentrações inibiria a sua síntese. Um outro aspecto observado foi que o paracetamol potencializaria a inibição da síntese de prostaglandinas pela AAS, talvez porque agindo como um cofator fenólico estimularia a síntese de prostaglandinas, ocasionando uma maior vulnerabilidade da ciclo-oxigenase.

ROBAK e colaboradores (1980), através de um estudo in vivo e in vitro confirmaram que o paracetamol estimula a interconversão de prostaglandina G_2 para prostaglandina H_2 , através de seu radical fenólico. Eles sugeriram também que o fenol facilitaria a biossíntese de prostaglandinas por remoção dos radicais livres. As doses empregadas do paracetamol foram de 5 mg/kg, 15 mg/kg e 45 mg/kg.

Em 1981, VAN KOLFSCHOTEN e colaboradores, estudando a interação entre a aspirina e o paracetamol sobre a produção de prostaglandinas na mucosa gástrica de ratos, observaram também que o paracetamol facilita a interconversão do $PG G_2$ para $PG H_2$. O paracetamol agiria como um varredor dos radicais livres não oxidados e promoveria a geração de $PG H_2$. A dose empregada foi de 250 mg/kg.

BRUNE, em 1983, observou o modo de ação de drogas analgésicas antipiréticas sobre as prostaglandinas, e verificou que os salicilatos inibiam a síntese de prostaglandinas no SNC principalmente na periferia. Já o paracetamol parecia inibir somente a síntese de prostaglandinas no SNC. Relatou ainda ser desconhecido o mecanismo de ação do paracetamol.

MATZNER e colaboradores, em 1984, utilizando técnicas in vitro e usando doses terapêuticas do paracetamol, sugeriram que essa droga não provocava uma inibição quimiotática potente e que também não possuía significante potência anti-inflamatória, mas que conservava excelentes propriedades analgésicas e anti-piréticas.

DANON e colaboradores (1983), observaram o efeito do paracetamol sobre a produção de prostaglandinas no estômago e na papila renal do rato, tanto in vivo (800 mg/kg) como in vitro (500 mg/kg). O paracetamol aumentou a produção de prostaglandinas E no estômago e na papila renal tanto in vivo quanto in vitro.

LORENZETTI & FERREIRA, em 1985, demonstraram que a dipirona bloqueou o edema e a hiperalgesia induzidos pela carragerina de uma maneira dose-dependente e também foi capaz de antagonizar a hiperalgesia induzida pela PG E₂, isoprenalina e cloreto de cálcio. Eles sugeriram que o mecanismo de ação da dipirona é diferente das drogas anti-inflamatórias não esteroideais clássicas, e embora o sítio de ação ser periférico, seu efeito analgésico não é derivado da inibição da síntese de prostaglandinas mas é exercido via bloqueio direto da hiperalgesia inflamatória.

O undecapeptídeo substância P é provavelmente o transmissor liberado por muitos terminais de fibras sensoriais primárias que se projetam para o corno dorsal da corda espinhal (OTSUKA & KONISHI, 1976; JESSEL, 1982). A substância P é liberada da corda espinhal in vivo quando aferências sensoriais nociceptivas são ativadas (YAKSH, 1980). Estimulação química nociceptiva periférica e calor excitam os neurônios espinais sensitivos e substância P (HENRY, 1976; RANDIC, 1977).

Outra evidência neurofisiológica relacionando a substância P à nocicepção foi apresentada por HAYES, em 1979, e demonstrava que a substância P administrada intratecalmente diminui o limiar nociceptivo; complementando essa afirmação ROSELL em 1982 demonstrou que antagonistas da substância P prolongam o tempo de reação à testes nociceptivos.

A capsaicina, um derivado do ácido homovanílico ativa aferências nociceptivas e desencadeia respostas comportamentais nociceptivas quando aplicadas topicamente ou sistematicamente (FITZGERALD, 1983). Quando administrada intratecalmente, a capsaicina

causa uma depleção de substância P no corno dorsal da corda espi-
ral de rato (JHAMANDAS, 1984).

Tanto a capsaicina como a substância P administradas in-
tratecalmente, em camundongos ou ratos causam respostas comporta-
mentais que consistem de vigorosos movimentos da parte caudal do
animal (HYLDEN, 1981). Esta resposta comportamental pode ser usa-
da como um teste para atividade antinoceceptiva, pois esta respos-
ta é inibida por opiáceos e encefalinas (HYLDEN, 1983).

HUNSKAAR e colaboradores, em 1985, demonstram que ani-
mais pré-tratados com paracetamol reduzem a resposta comportamen-
tal da substância P e capsaicina administradas intratecalmente de
uma forma dose dependente. Este resultado demonstra um efeito an-
tinociceptivo central do paracetamol. Eles sugeriram que a analge-
sia promovida pelo paracetamol é provavelmente mediada pela inibi-
ção de um mecanismo sensitivo pós-sináptico da substância P.

CARLSSON & JURNA, em 1986 demonstraram que a dipirona
foi efetiva para prolongar a latência do teste de calor radiante
Tail-Flick, provando que a dipirona possui um efeito analgésico
central, mediado pela ativação da inibição na substância cinzenta
periaquedutal. Neste mesmo estudo demonstrou-se que esta resposta
não foi antagonizada pela naloxona, indicando que o efeito analgé-
sico central da dipirona é dissociado dos opioides endógenos.

CARLSSON & JURNA, em 1987 demonstraram que o paracetamol
administrado intraperitonealmente causa uma depressão na ativida-

de nociceptiva provocada, em neurónios talâmicos de rato. Verificaram também, que essa depressão não ocorre na atividade espontânea. Neste mesmo estudo, a administração intra-venosa de Naloxona não diminuiu a depressão induzida pelo paracetamol, indicando que o efeito analgésico central dele é independente dos opióides endógenos. Um outro dado importante, obtido por eles, foi que o paracetamol difere do protótipo de agente analgésico de ação central, Morfina (DUGGAN, 1983; ZIEGLGANSBERGER, 1985), cuja potência é manifestadamente maior que o paracetamol, o qual não é capaz de deprimir totalmente a atividade nociceptiva provocada, enquanto a morfina administrada intra-venosamente em doses de 1,0 a 2,0 mg/kg bloqueia completamente a ativação dos neurónios talâmicos.

CARLSSON & JURNA, em 1988 demonstraram em ratos, que o paracetamol e a dipirona deprimiam a atividade de neurónios da parte dorsomedial do núcleo ventral (VDM), e a ED_{50} foi de 19 mg/kg para o paracetamol e de 120 mg/kg para a dipirona. Demonstraram também que o paracetamol não reduziu a atividade nociceptiva nos axónios ascendentes da corda espinal até a dose de 150 mg/kg administrada por injeção intraperitoneal, e sugeriram que a depressão na atividade dos neurónios da VDM, deve ser devido à um ainda desconhecido mecanismo supraespinal.

Em 1988, NAKAMURA e colaboradores demonstraram que a interleucina 1 induziu analgesia em ratos por uma ação central, e esta ação não foi antagonizada pela naloxona, demonstrando que esse efeito analgésico central é independente dos opióides endóge-

nos. O modelo experimental utilizado foi de contorção induzida por irritantes químicos injetados intraperitonealmente.

RAIGORODSKY & URCA, em 1990 demonstraram os efeitos anti-nociceptivos espinais de antagonistas de aminoácidos excitatórios, apresentando assim uma nova classe de drogas analgésicas de ação central.

ALHAIDER e colaboradores, em 1990 demonstraram que um agonista do receptor da 5-HT_2 , o 2-metil-5 hidroxitriptamina, inibiu significativamente os efeitos excitatórios da substância P e do aminoácido excitatório N-metil-D-Aspartato. Este efeito inibitório é mediado através do GABA.

Através dos resultados obtidos por CARLSSON & JURNA (1986, 1987, 1988), NAKAMURA (1988), RAIGORODSKY & URCA (1990), ALHAIDER (1990) pode-se notar que as pesquisas avançam por novos caminhos no conhecimento dos efeitos dos até então chamados analgésicos de ação periférica, e que novas vias de controle da dor à nível central, independentes da ação dos opioides endógenos, estão sendo desvendadas.

3 - PROPOSIÇÃO

3 - PROPOSIÇÃO

No intuito de contribuir para o esclarecimento de alguns aspectos com relação à possível ação analgésica central do paracetamol, propusemos neste trabalho experimental:

- 1 - Verificar os efeitos do paracetamol sobre o número de contorções induzida pelo ácido acético (KOSTER, 1959) e pela prostagliclina sintética (COLLIER & SCHNEIDER, 1972).

- 2 - Verificar os efeitos do paracetamol sobre os testes específicos de analgesia central: Tail-Flick (D'AMOUR, 1941) e placa quente-Hot Plate (WOLFF, 1944).

4 - MATERIAL E MÉTODOS

4 - MATERIAL E MÉTODOS

4.1 - RESPOSTA CONTORSIVA PROVOCADA PELO ÁCIDO ACÉTICO (KOSTER, 1959)

4.1.1 - SELEÇÃO DE ANIMAIS

Foram utilizados neste teste 54 camundongos albinos (M. musculus) jovens, machos, pesando em média 20 g, provenientes do Biotério Central da UNICAMP.

4.1.2 - DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram distribuídos em 9 grupos principais, numerados do 1 ao 9, cada um contendo 6 animais. Feita esta distinção, cada grupo recebeu o seguinte procedimento experimental.

4.1.3 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL - MÉTODOS DE ESTUDO

4.1.3.1 - Material Empregado

- 4 Beckers de 20 ml, - 9 Frascos Ambar
- Seringas Hipodérmicas de 1,0 ml
- Água Destilada
- Balões Volumétricos de 10 ml
- Agulhas Hipodérmicas (1,5 x 3,0)

- Funil de Vidro
- Cronómetro
- Paracetamol
- Carboximetil Celulose de Média Viscosidade
- Ácido Acético
- Indometacina
- Aspirina
- TRIS
- Cloreto de Sódio

4.1.3.2 - Procedimentos

Cada grupo de animais recebeu intraperitonealmente, os seguintes tratamentos, conduzidos de maneira duplo-cego para evitar problemas de Tendenciosidade. O volume a ser injetado foi padronizado em 0,5 ml.

- Grupo 1: Carboximetilcelulose 0,5%
- Grupo 2: Aspirina 130 mg/kg
- Grupo 3: Paracetamol 35 mg/kg
- Grupo 4: Paracetamol 70 mg/kg
- Grupo 5: Paracetamol 105 mg/kg
- Grupo 6: Paracetamol 210 mg/kg
- Grupo 7: Paracetamol 315 mg/kg
- Grupo 8: Tampão Tris 0,2 M (pH = 8,0)
- Grupo 9: Indometacina 3 mg/kg

A aspirina e o paracetamol são suspensos em uma solução de carboximetilcelulose de média viscosidade à 0,5%. A Indometaci

na é solubilizada em um tampão TRIS 0,2M.

Após 30 minutos, destes tratamentos, cada animal recebe intraperitonealmente uma solução de ácido acético a 0,6% em salina (V/V) na dose de 50 mg/kg, sendo este o responsável pela deflagração das contorções (KOSTER, 1959).

Imediatamente após a administração do ácido acético deve ser iniciada a contagem do número de contorções de cada animal, que estavam dentro de funis de vidro virados ao contrário (vide figura 1).

O número de contorções é anotado por um período de 15 minutos, e os resultados são expressos em número total de contorções e % de inibição das contorções dos grupos tratados em relação ao grupo controle.

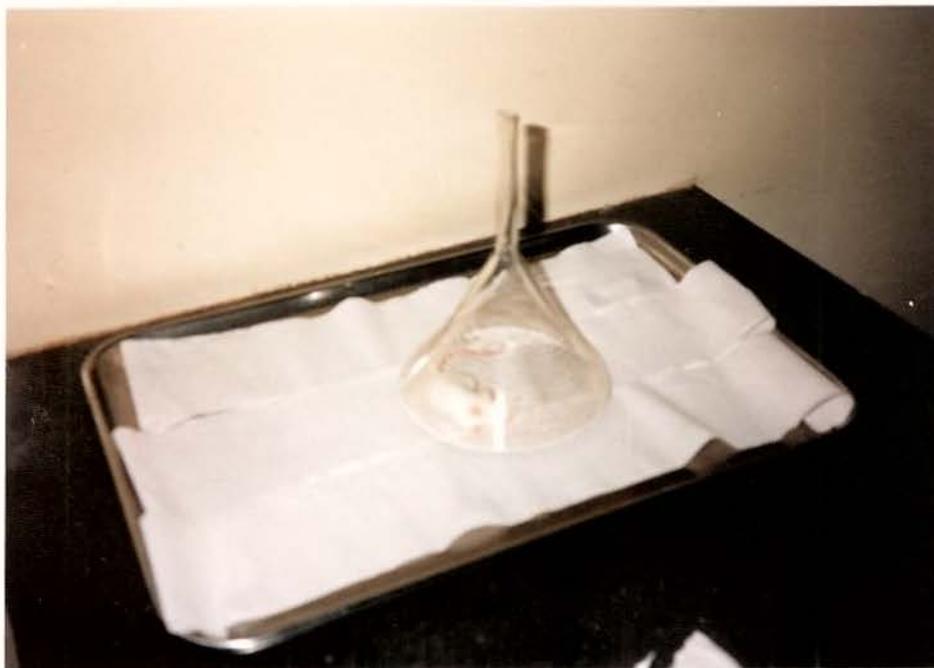


Figura 1: Teste de contorção induzida por irritantes na cavidade peritoneal, em camundongos.

4.2 - RESPOSTA CONTORSIVA PROVOCADA PELA PROSTACICLINA SINTÉTICA (COLLIER & SCHNEIDER, 1972)

4.2.1 - SELEÇÃO DOS ANIMAIS

Foram utilizados neste teste 40 camundongos albinos (M. muscularis) jovens, machos, pesando em média 20 g, provenientes do Biotério da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

4.2.2 - DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram distribuídos em 2 grupos principais, grupo A e grupo B, sendo o grupo A composto por quatro sub-grupos (numerados de 1 à 4) de 6 animais cada e sendo o grupo B composto por 2 sub-grupos (1 e 2) de 6 animais cada. Feita esta distinção, cada grupo recebeu o seguinte procedimento experimental.

4.2.3 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL - MÉTODOS DE ESTUDO

4.2.3.1 - Material Empregado

- Cronômetro
- Seringas Hipodérmicas de 1,0 ml
- Agulhas Hipodérmicas (1,5 x 3,0)
- Funil de Vidro
- Balões Volumétricos de 10 ml
- Água Destilada

- Carboximetil Celulose de Média Viscosidade
- Paracetamol
- Indometacina
- Prostaciclina Sintética
- Tampão Tris
- 4 Beckers de 20 ml
- 6 Frascos Ambar

4.2.3.2 - Procedimentos

Cada grupo experimental recebeu intraperitonealmente, os seguintes tratamentos, conduzidos de maneira duplo-cego, para evitar problemas de tendenciosidade. O volume a ser injetado foi padronizado em 0,5 ml.

Grupo A: sub grupo 1: Carboximetil celulose 0,5%

sub grupo 2: Paracetamol 35 mg/kg

sub grupo 3: Paracetamol 105 mg/kg

sub grupo 4: Paracetamol 315 mg/kg

Grupo B: sub grupo 1: Tampão Tris 0,2 M (pH = 8,0)

sub grupo 2: Indometacina 3,0 mg/kg

O paracetamol foi suspenso em uma solução de carboximetil celulose à 0,5% e a indometacina foi solubilizada no Tampão Tris 0,2 M (pH = 8,0).

Após 30 minutos, destes tratamentos, cada animal recebe intraperitonealmente a prostaciclina sintética na dose de 10 µg/kg, sendo esta a responsável pela deflagração das contorções (COLLIER & SCHNEIDER, 1972).

Imediatamente após a administração da prostaciclina sintética deve ser iniciada a contagem do número de contorções de cada animal, que estavam dentro de funis de vidro virados ao contrário (vide figura 1).

O número de contorções é anotado por um período de 15 minutos, e os resultados são expressos em número total de contorções e em porcentagem de inibição das contorções dos grupos tratados em relação ao grupo controle.

4.3 - TESTE DE ANALGESIA CENTRAL: TAIL-FLICK (D'AMOUR, 1941; YOBURN, 1984)

4.3.1 - SELEÇÃO DE ANIMAIS

Foram utilizados neste teste 32 ratos wistar, jovens, machos, pesando em média 170 g, provenientes do biotério da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

4.3.2 - DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram distribuídos em 4 grupos principais, numerados do 1 ao 4, cada um contendo 8 animais. Feita esta distinção, cada grupo recebeu o seguinte procedimento experimental.

4.3.3 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL - MÉTODOS DE ESTUDO

4.3.3.1 - Material Empregado

- 2 Bekers de 20 ml
- Seringas Hipodérmicas de 5,0 ml
- Agulhas Hipodérmicas (25,0 x 9,0)
- Resistência Elétrica acoplada com cronômetro (ver figura 2)
- Água Destilada
- Paracetamol
- 4 Frascos Ambar

- Carboximetilcelulose de média viscosidade

4.3.3.2 - Procedimentos

Cada grupo de animais recebeu intraperitonealmente, os seguintes tratamentos, conduzidos de maneira duplo-cego para evitar problemas de Tendenciosidade. As etiquetas dos frascos contendo os diferentes tratamentos eram lacradas, e só ao final do teste se verificava o seu conteúdo. O volume a ser injetado foi padronizado em 1,0 ml.

Grupo 1: Carboximetil Celulose 0,5%

Grupo 2: Paracetamol 35 mg/kg

Grupo 3: Paracetamol 105 mg/kg

Grupo 4: Paracetamol 315 mg/kg

O paracetamol é suspenso em uma solução de carboximetil celulose à 0,5%.

Antes de se efetuar os tratamentos, cada animal foi submetido a 2 leituras do tempo de latência da retirada da cauda, pois cada animal (ou grupo de animais) é considerado controle dele mesmo. A cauda deve ser colocada sob a resistência elétrica (à 6 cm da ponta da cauda), e após isso aciona-se o aparelho que produz um aquecimento de 60°C, e faz a leitura do tempo que o animal levou para retirar a cauda de cima da resistência elétrica (vide figura 2).

Após a administração dos tratamentos, foi feita a leitura do tempo de latência da retirada da cauda nos tempos 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos.

O método de avaliação da resposta antinociceptiva é fornecido através da diferença do tempo de latência para a retirada da cauda, antes e depois do tratamento, onde são utilizadas as médias de cada grupo e seu desvio padrão. Após isso é calculado a porcentagem do máximo efeito possível (MEP), através da seguinte fórmula (D'AMOUR, 1941):

$$\text{Porcentagem MEP} = \frac{T_{\text{teste}} - T_{\text{controle}}}{T_{\text{corte}} - T_{\text{controle}}} \times 100$$

onde:

T_{teste} é o tempo de latência de retirada da cauda, após ser efetuado os tratamentos.

T_{controle} é o tempo de latência de retirada da cauda, obtido da média das 2 leituras efetuadas antes dos tratamentos.

T_{corte} é o tempo máximo de permanência da cauda, padronizado em 6 segundos.

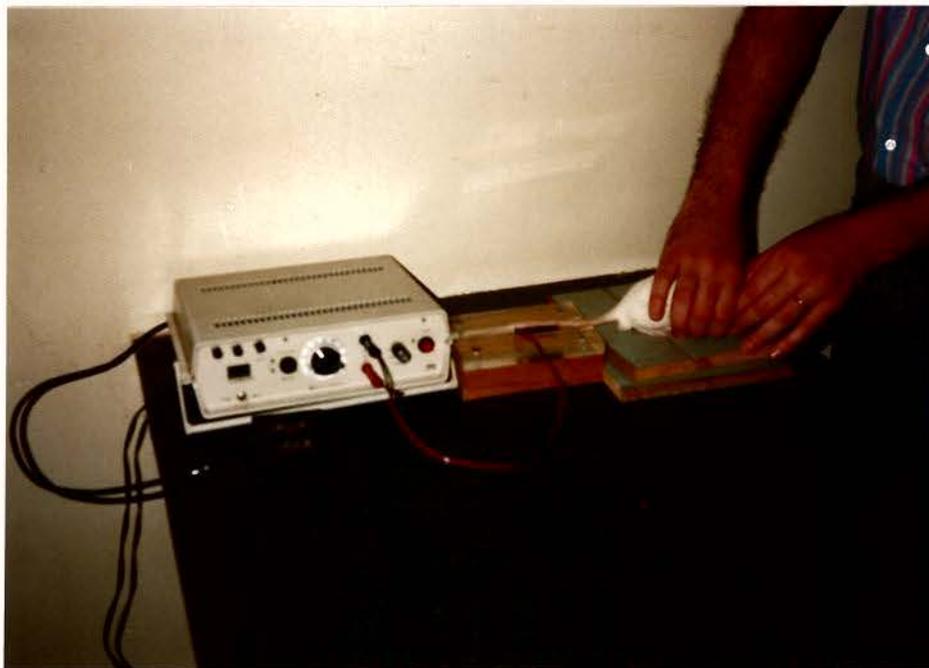


Figura 2: Equipamento utilizado para o teste Tail-Flick.

4.4 - TESTE DE ANALGESIA CENTRAL: PLACA QUENTE - HOT PLATE (WOLFE, 1944)

4.4.1 - SELEÇÃO DOS ANIMAIS

Foram utilizados neste teste 24 ratos wistar, jovens, machos, pesando em média 170 g, provenientes do biotério da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

4.4.2 - DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS

Os animais foram distribuídos em 4 grupos principais, numerados do 1 ao 4, cada um contendo 6 animais. Feita esta distinção, cada grupo recebeu o seguinte procedimento experimental.

4.4.3 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL - METODOS DE ESTUDO

4.4.3.1 - Material Empregado

- Seringas Hipodérmicas de 5,0 ml
- Agulhas Hipodérmicas (25 x 9)
- 2 Bekers de 20 ml
- 4 Frascos Ambar
- Banho Maria com Temperatura Controlada (Marca FANEM)
- Bandeja Metálica Adaptável ao Banho Maria
- Vidro Transparente de Plexiglass Adaptável a Bandeja
- Cronômetro

- Água Destilada
- Carboximetil Celulose de Média Viscosidade
- Paracetamol

4.4.3.2 - Procedimentos

O banho-maria é ligado e ajustado para uma temperatura de 55°C; acopla-se em seguida a bandeja ao banho maria e espera-se a temperatura se estabilizar sob a sua superfície nos 55°C. Após isso adapta-se o vidro transparente sobre a bandeja (ver figura 3).

Antes de se efetuar os tratamentos, cada animal é submetido a 2 leituras do tempo de latência para obtenção da resposta sob a superfície aquecida (representada pelo ato de lamber a pata traseira e/ou batidas da pata traseira na superfície aquecida). Cada animal é considerado controle dele mesmo (WOLFF, 1944).

Em seguida, cada grupo de animais recebeu intraperitonealmente, os seguintes tratamentos, conduzidos de maneira duplo-cego, para evitar problemas de tendenciosidade. As etiquetas dos frascos contendo os diferentes tratamentos eram lacradas, e só ao final do teste se verificava o seu conteúdo.

O volume a ser injetado foi padronizado em 1,0 ml.

Grupo 1: Carboximetil celulose 0,5%

Grupo 2: Paracetamol 35 mg/kg

Grupo 3: Paracetamol 105 mg/kg

Grupo 4: Paracetamol 315 mg/kg

Após os tratamentos, cada animal é colocado sob a superfície aquecida e foram realizadas as leituras do tempo de latência para obtenção de resposta, nos tempos de 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos.

O método de avaliação da resposta antinociceptiva é fornecido através da diferença do tempo de latência para obtenção de resposta, antes e depois do tratamento, onde são utilizadas as médias de cada grupo e seu desvio padrão. Após isso é calculada a porcentagem do máximo efeito possível (MEP), através da seguinte fórmula:

$$\text{Porcentagem MEP} = \frac{T_{\text{teste}} - T_{\text{controle}}}{T_{\text{corte}} - T_{\text{controle}}} \times 100$$

onde:

T_{teste} é o tempo de latência para obtenção de resposta, após efetuado os tratamentos.

T_{controle} é o tempo de latência para obtenção de resposta obtido a partir da média das 2 leituras efetuadas antes dos tratamentos.

T_{corte} é o tempo de latência para obtenção de resposta máximo permitido, padronizado em 20 segundos.



Figura 3: Equipamento utilizado para o teste Placa-Quente.

4.5 - DROGAS UTILIZADAS

- Paracetamol (ERALDOR^R, Ind. Química e Farmacéutica Schering S. A.)
- Indometacina (MERCK S. A. Ind. Química)
- Ácido acetil salicílico (A.A.S^R, Ind. Sidney-Ross S. A.)
- Carboximetil celulose de média viscosidade (Union Carbide S. A.)
- Tampão Tris (MERCK S. A. Ind. Química)
- Prostaciclina sintética (Iloprost^R, Ind. Química Schering S. A.)

4.6 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística dos resultados obtidos neste trabalho, foi utilizado um computador IBM AT-286 e um programa Chuattro-Pro[®] (BORLAND INTERNATIONAL, INC.), que efetuou os cálculos de média, desvio padrão e variância e os gráficos.

Após isso, os resultados foram submetidos ao Teste T o Student (VIEIRA, 1986) para verificar se os resultados foram estatisticamente significantes.

5 - RESULTADOS

5 - RESULTADOS

5.1 - RESPOSTA CONTORSIVA PROVOCADA PELO ÁCIDO ACÉTICO

Os valores médios do número de contorções (nos 15 minutos seguintes à administração do ácido acético), assim como o desvio padrão, variância e porcentagem de inibição do número de contorções estão expressos na Tabela 1.

Tabela 1 - Valores médios (\bar{x}) do número de contorções provocadas pelo ácido acético, desvio padrão (STD), variância (VAR) e porcentagem de inibição das contorções, após a administração dos tratamentos (Controle-carboximetilcelulose, Ácido acetil salicílico, Paracetamol, Controle-TRIS, Indometacina).

| TRATAMENTO | \bar{x} | STD | VAR | % INIBIÇÃO |
|----------------------|-----------|-----|------|------------|
| Controle-CMC | 40,8 | 1,3 | 1,8 | — |
| AAS (130 mg/kg) | 0,8 | 1,2 | 1,5 | 98,0% |
| Paracetamol 35 mg/kg | 38,8 | 5,1 | 25,8 | 4,9% |
| 70 mg/kg | 38,8 | 5,4 | 29,5 | 4,9% |
| 105 mg/kg | 34,3 | 4,4 | 19,2 | 15,9% |
| 210 mg/kg | 26,7 | 3,4 | 11,6 | 34,9% |
| 315 mg/kg | 4,3 | 4,4 | 19,2 | 89,4% |
| Controle TRIS | 38,5 | 2,1 | 4,6 | — |
| Indometacina 3 mg/kg | 2,7 | 0,7 | 0,6 | 93,5% |

Esses valores foram então submetidos à análise estatística, através da aplicação do Teste T de STUDENT, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2 - Análise estatística (Teste T com nível de significância de 5%) dos valores médios expressos na Tabela 1.

| TRATAMENTO | VALOR DE T |
|----------------------|------------|
| AAS 130 mg/kg | 54,79 |
| Paracetamol 35 mg/kg | 0,93 |
| 70 mg/kg | 0,88 |
| 105 mg/kg | 3,49 |
| 210 mg/kg | 9,52 |
| 315 mg/kg | 19,82 |
| Indometacina 3 mg/kg | 12,26 |

($T_{crit} = 2,23$)

Com base neste resultados, pode-se afirmar que, em média houve uma diferença estatisticamente significativa, a nível de 5% nos seguintes tratamentos: AAS 130 mg/kg; Paracetamol 105 mg/kg, 210 mg/kg e 315 mg/kg; Indometacina 3 mg/kg.

Para uma melhor comparação dos resultados da Tabela 1, pode-se observar os gráficos 1 e 2.

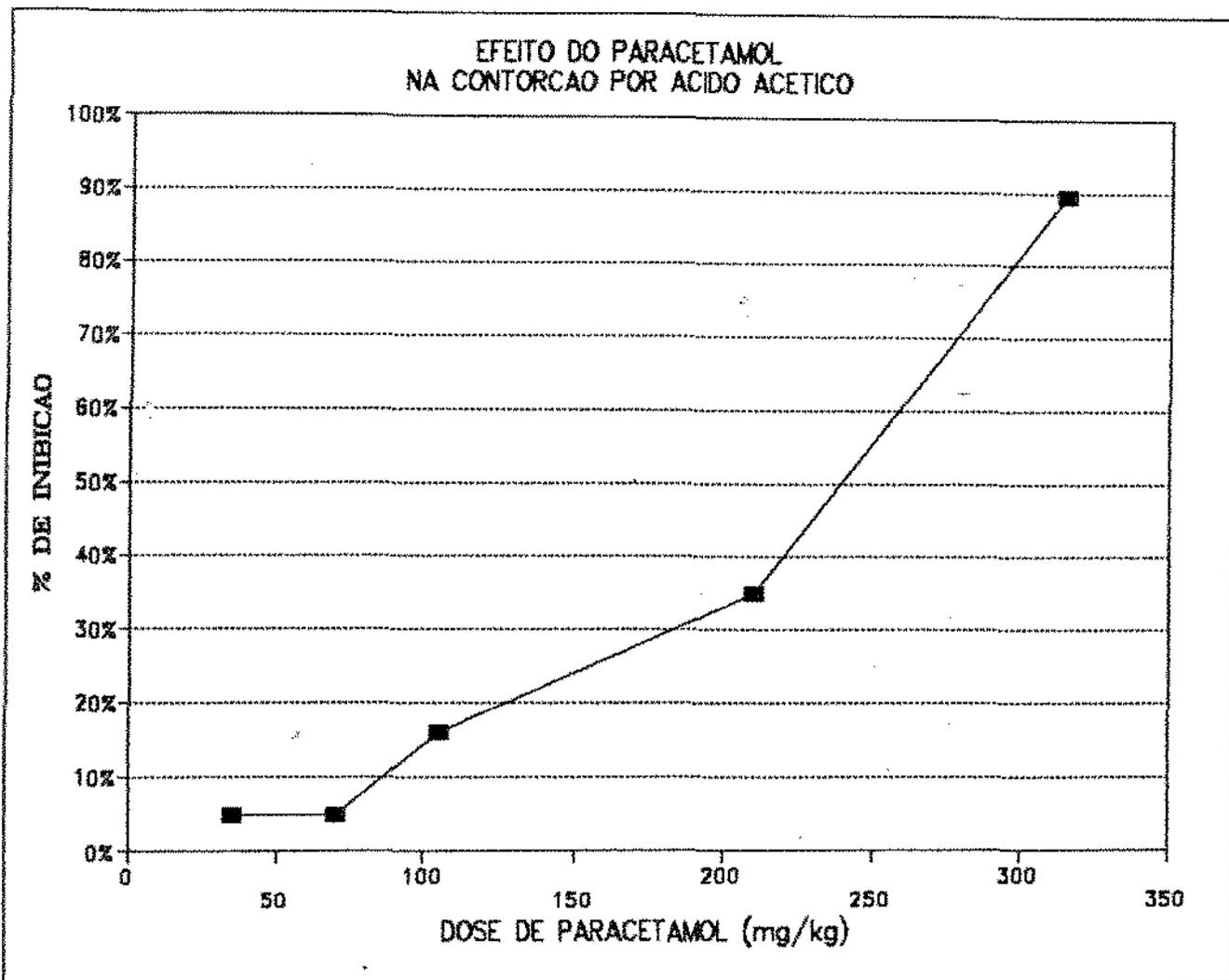


Gráfico 1 - Efeito do paracetamol i.p. no teste de contorção induzida por ácido acético em camundongos, demonstrado em % de inibição do número de contorções em relação ao controle.

EFEITO DO PARACETAMOL, INDOMETACINA E AAS NA CONTORCAO POR ACIDO ACETICO

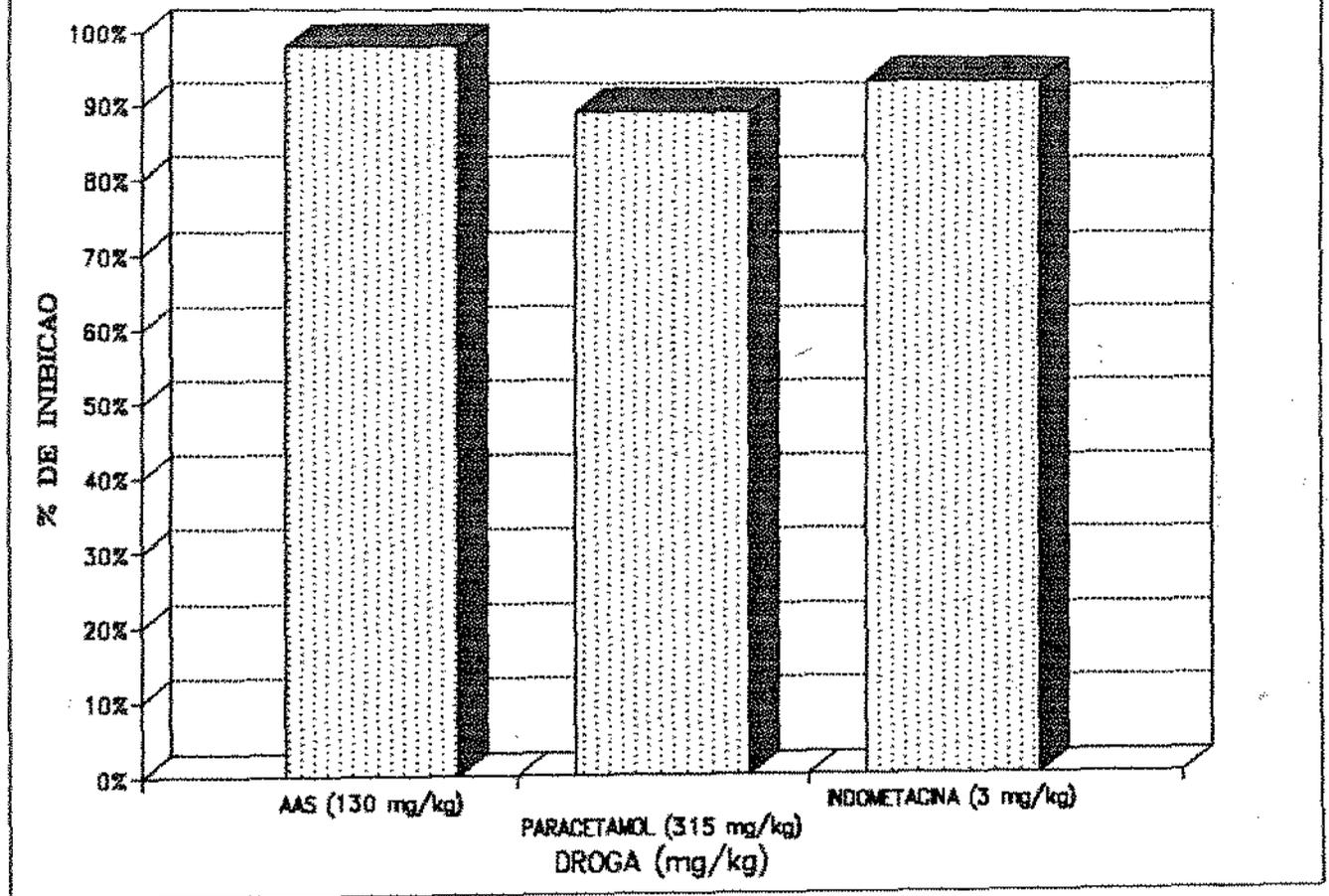


Gráfico 2 - Efeito do paracetamol (315 mg/kg) i.p., AAS (130 mg/kg) i.p. e indometacina (3 mg/kg) i.p. no teste de contorção induzida por acético em camundongos, demonstrado em % de inibição do número de contorções em relação ao controle.

5.2 - PROSTACICLINA SINTÉTICA

Os valores médios do número de contorções (nos 15 minutos seguintes à administração da prostaciclina sintética), assim como o desvio padrão, variância e porcentagem de inibição do número de contorções estão expressos na Tabela 3.

Tabela 3 - Valores médios (\bar{x}), desvio padrão (STD), variância (VAR) do número de contorções provocadas pela prostaciclina sintética após o tratamento com indometacina e paracetamol, assim como a porcentagem de inibição do número de contorções.

| TRATAMENTO | \bar{x} | STD | VAR | % INIBIÇÃO |
|----------------------|-----------|-----|-----|------------|
| Controle-CMC | 40,8 | 1,3 | 1,8 | — |
| Paracetamol 35 mg/kg | 15,0 | 1,2 | 1,3 | 29,5% |
| 105 mg/kg | 10,2 | 1,5 | 2,1 | 52,1% |
| 315 mg/kg | 3,8 | 2,8 | 6,8 | 82,1% |
| Controle TRIS | 20,5 | 1,3 | 1,6 | — |
| Indometacina 3 mg/kg | 12,0 | 1,3 | 1,6 | 41,4% |

Esses valores foram então submetidos à análise estatística, através da aplicação do Teste T de STUDENT, conforme mostra a Tabela 4.

Tabela 4 - Análise estatística (Teste T com nível de significância de 5%) dos valores médios (\bar{x}) expressos na Tabela 3.

| TRATAMENTO | VALOR DE T |
|----------------------|------------|
| Paracetamol 35 mg/kg | 9,75 |
| 105 mg/kg | 13,70 |
| 315 mg/kg | 14,70 |
| Indometacina 3 mg/kg | 11,80 |

($T_{crit} = 2,23$)

Com base nestes resultados, pode-se afirmar que, em média houve uma diferença estatisticamente significativa, à nível de 5%, no número de contorções provocadas pela protaciclina entre os controles e os tratamentos.

Para uma melhor visualização dos resultados da Tabela 3, pode-se observar o gráfico 3.

EFEITO DO PARACETAMOL E INDOMETACINA NA CONTORCAO POR PROSTACICLINA

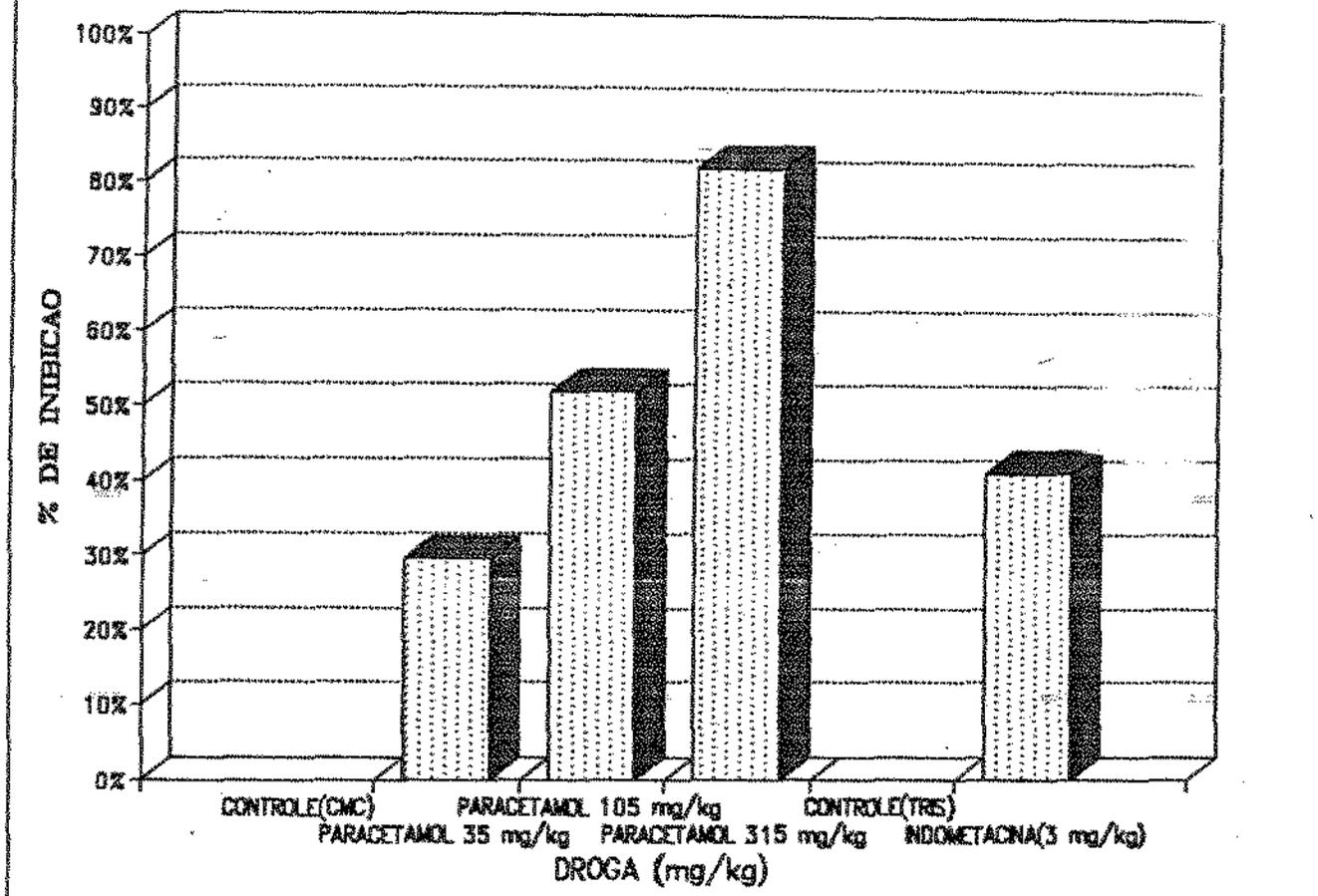


Gráfico 3 - Efeito do paracetamol (35, 105 e 315 mg/kg) i.p. e da indometacina (3 mg/kg) i.p. no teste de contorção induzida pela prostaciclina sintética em camundongos, demonstrado em % de inibição do número de contorções em relação ao controle.

5.3 - TESTE DE ANALGESIA CENTRAL TAIL-FLICK

Os valores médios do tempo de latência para a retirada da cauda, desvio padrão, variância e os valores da porcentagem do máximo efeito possível (MEP) nos tempos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a administração dos tratamentos estão expressos na Tabela 5.

Tabela 5 - Valores médios (\bar{x}) do tempo de latência para a retirada da cauda, desvio padrão (STD), variância (VAR) e porcentagem do máximo efeito possível (MEP) nos tempos de 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a administração dos tratamentos.

| TRATAMENTO | TEMPO (Min.) | \bar{x} | STD | VAR | MEP |
|--------------------------|--------------|-----------|-----|-----|-----|
| CONTROLE (CMC) | 0 | 2,52 | 0,3 | 0,1 | — |
| | 30 | 2,68 | 0,5 | 0,3 | 4% |
| | 60 | 2,50 | 0,4 | 0,1 | -1% |
| | 90 | 2,55 | 0,4 | 0,2 | 1% |
| | 120 | 2,56 | 0,4 | 0,1 | 4% |
| | 150 | 2,59 | 0,4 | 0,1 | 2% |
| | 180 | 2,53 | 0,5 | 0,2 | 3% |
| PARACETAMOL 35 mg/kg | 0 | 2,34 | 0,3 | 0,1 | — |
| | 30 | 2,48 | 0,3 | 0,1 | 4% |
| | 60 | 2,71 | 0,3 | 0,1 | 10% |
| | 90 | 2,65 | 0,2 | 0,1 | 14% |
| | 120 | 2,74 | 0,4 | 0,1 | 11% |
| | 150 | 2,54 | 0,3 | 0,1 | 5% |
| | 180 | 2,40 | 0,2 | 0,0 | 2% |
| PARACETAMOL 105 mg/kg | 0 | 2,39 | 0,3 | 0,1 | — |
| | 30 | 3,40 | 0,6 | 0,4 | 28% |
| | 60 | 3,65 | 0,8 | 0,6 | 35% |
| | 90 | 3,53 | 0,6 | 0,4 | 31% |
| | 120 | 3,24 | 0,5 | 0,2 | 23% |
| | 150 | 3,24 | 0,6 | 0,3 | 26% |
| | 180 | 3,25 | 0,6 | 0,4 | 24% |
| PARACETAMOL 315 mg/kg | 0 | 2,44 | 0,3 | 0,1 | — |
| | 30 | 4,59 | 1,1 | 1,2 | 60% |
| | 60 | 4,63 | 1,0 | 1,0 | 67% |
| | 90 | 5,44 | 0,9 | 0,7 | 84% |
| | 120 | 4,70 | 0,9 | 0,9 | 63% |
| | 150 | 4,69 | 1,2 | 1,4 | 63% |
| | 180 | 4,48 | 1,0 | 1,0 | 57% |

Esses valores foram então submetidos à análise estatística, através da aplicação do Teste T de STUDENT, conforme mostra a Tabela 6.

Tabela 6 - Análise Estatística (Teste T com nível de significância de 5%) dos valores médios (\bar{x}) dos tempos 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após os tratamentos em relação aos valores médios (\bar{x}) do tempo 0, expressos na Tabela 5.

| TEMPO | VALOR DE T | | | |
|-------|------------------------|-------------|-------------|----------|
| | PARACETAMOL (35 mg/kg) | (105 mg/kg) | (315 mg/kg) | CONTROLE |
| 30 | 0,8 | 4,07 | 5,37 | 0,72 |
| 60 | 2,15 | 4,28 | 5,63 | -0,126 |
| 90 | 2,94 | 4,59 | 9,67 | 0,15 |
| 120 | 2,31 | 4,42 | 6,45 | 0,88 |
| 150 | 1,15 | 4,28 | 5,39 | 0,44 |
| 180 | 0,54 | 3,46 | 5,65 | 0,57 |

(Tcrit = 2,14)

Com base nestes resultados, pode-se afirmar que, em média houve uma diferença estatisticamente significativa, a nível de 5%, no tempo de latência para retirada da cauda: em todos os tempos de paracetamol 315 mg/kg, em todos os tempos do paracetamol 105 mg/kg e nos tempos de 60,90 e 120 minutos do paracetamol 35 mg/kg.

Para uma melhor visualização dos resultados da Tabela 5, pode-se observar os gráficos 4 e 5.

EFEITO DO PARACETAMOL (I. P.) NO TESTE TAILFLICK

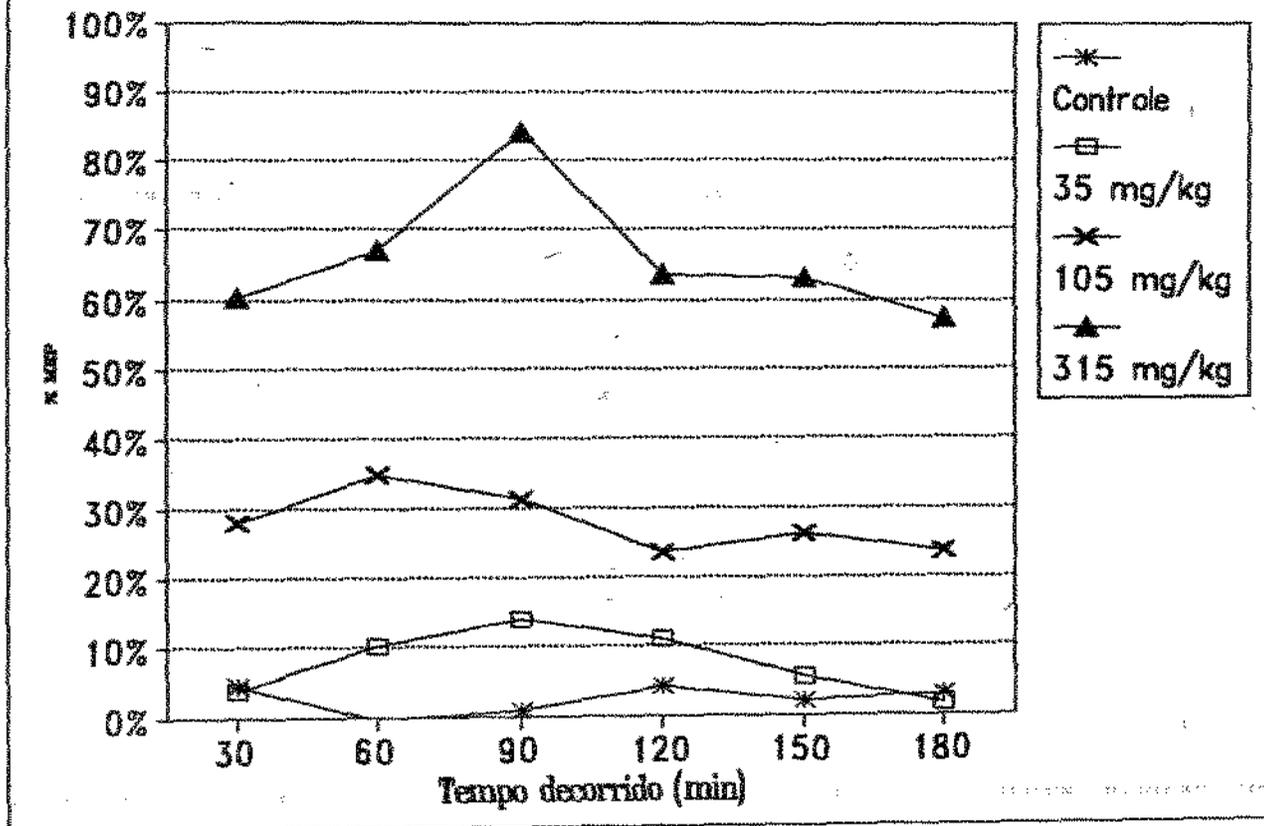


Gráfico 4 - Efeito do paracetamol i.p. no teste de Tail-Flick nas doses de 35, 105 e 315 mg/kg, demonstrado em % do máximo efeito possível (MEP).

EFEITO DO PARACETAMOL (I. P.) NO TESTE TAILFLICK

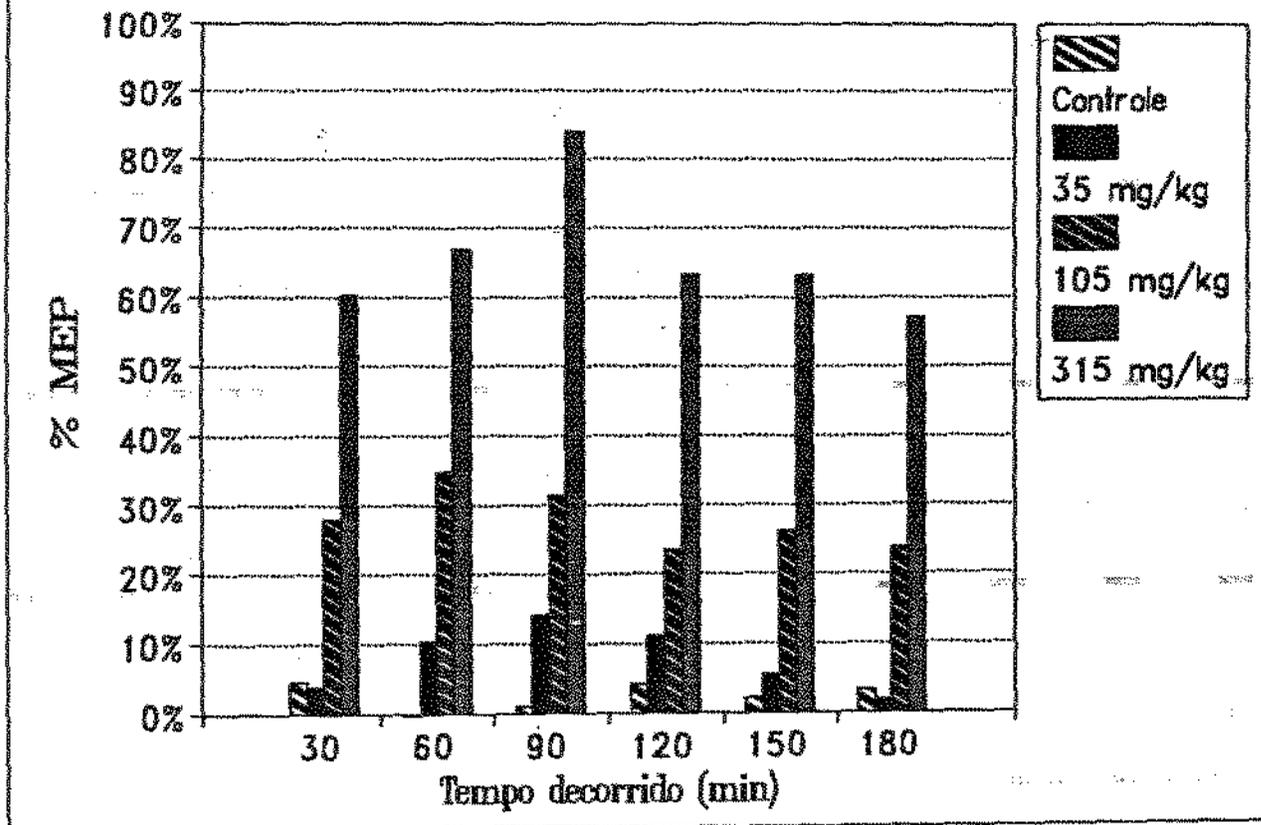


Gráfico 5 - Efeito do paracetamol i.p. no teste de Tail-Flick nas doses de 35, 105 e 315 mg/kg, demonstrado em % do máximo efeito possível (MEP).

5.4 - TESTE DE ANALGESIA CENTRAL PLACA QUENTE (HOT PLATE)

Os valores médios do tempo de latência para obtenção de resposta, desvio padrão, variância e os valores da porcentagem do máximo efeito possível estão expressos na Tabela 7.

Tabela 7 - Valores médios (\bar{x}) do tempo de latência para obtenção de resposta, desvio padrão (STD), variância (VAR) e porcentagem de máximo efeito possível nos tempos 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após os tratamentos.

| TRATAMENTO | TEMPO (Min) | \bar{X} | STD | VAR | MEP |
|--------------------------|-------------|-----------|-----|-----|------|
| CONTROLE | 0 | 6,75 | 1,3 | 1,6 | — |
| | 30 | 6,50 | 1,5 | 2,3 | -2% |
| | 60 | 6,00 | 1,0 | 1,0 | -6% |
| | 90 | 5,67 | 1,1 | 1,2 | -8% |
| | 120 | 5,80 | 0,7 | 0,5 | -7% |
| | 150 | 6,17 | 1,5 | 2,1 | -4% |
| | 180 | 5,17 | 1,1 | 1,1 | -12% |
| PARACETAMOL 35 mg/kg | 0 | 6,50 | 0,5 | 0,3 | — |
| | 30 | 7,33 | 0,7 | 0,6 | 6% |
| | 60 | 7,17 | 0,7 | 0,5 | 5% |
| | 90 | 6,50 | 1,3 | 1,6 | 0% |
| | 120 | 6,33 | 1,2 | 1,6 | -1% |
| | 150 | 6,67 | 1,8 | 3,2 | 1% |
| | 180 | 5,50 | 1,3 | 1,6 | -7% |
| PARACETAMOL 105 mg/kg | 0 | 7,17 | 0,9 | 0,8 | — |
| | 30 | 9,17 | 1,2 | 1,5 | 16% |
| | 60 | 10,33 | 1,1 | 1,2 | 25% |
| | 90 | 9,50 | 1,0 | 0,9 | 18% |
| | 120 | 7,17 | 0,7 | 0,5 | 0% |
| | 150 | 6,83 | 1,6 | 2,5 | -3% |
| | 180 | 7,00 | 1,9 | 3,7 | -1% |
| PARACETAMOL 315 mg/kg | 0 | 7,42 | 0,4 | 0,2 | — |
| | 30 | 9,50 | 1,3 | 1,6 | 17% |
| | 60 | 12,00 | 2,4 | 5,7 | 36% |
| | 90 | 13,67 | 2,8 | 7,9 | 50% |
| | 120 | 12,67 | 2,0 | 3,9 | 42% |
| | 150 | 10,67 | 2,1 | 4,6 | 26% |
| | 180 | 10,17 | 2,0 | 4,1 | 22% |

Esses valores foram então submetidos à análise estatística, através da aplicação do Teste T de STUDENT, conforme mostra a Tabela 8.

Tabela 8 - Análise estatística (Teste T com nível de significância de 5%) dos valores médios (\bar{x}) dos tempos 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após os tratamentos em relação aos valores médios (\bar{x}) do tempo 0, expressos na Tabela 7.

| TEMPO | VALOR DE T | | | |
|-------|------------------------|-------------|-------------|----------|
| | PARACETAMOL (35 mg/kg) | (105 mg/kg) | (315 mg/kg) | CONTROLE |
| 30 | 2,18 | 3,27 | 3,85 | -0,30 |
| 60 | 1,86 | 5,54 | 4,84 | -1,15 |
| 90 | 0,00 | 4,48 | 5,43 | -1,60 |
| 120 | -0,30 | 0,00 | 6,40 | -1,58 |
| 150 | 0,22 | -0,46 | 3,69 | -0,74 |
| 180 | -1,78 | -0,19 | 3,27 | -2,39 |

(Tcrit = 2,23)

Com base nestes resultados, pode-se afirmar que, em média houve uma diferença estatisticamente significativa, a nível de 5%, no tempo de latência para obtenção da resposta: em todos os tempos do paracetamol 315 mg/kg; nos tempos 30, 60 e 90 minutos do Paracetamol 105 mg/kg; no tempo 180 minutos do controle.

Para uma melhor visualização dos resultados da Tabela 5, pode-se observar os gráficos 6 e 7.

EFEITO DO PARACETAMOL (I. P.) NO TESTE HOT PLATE

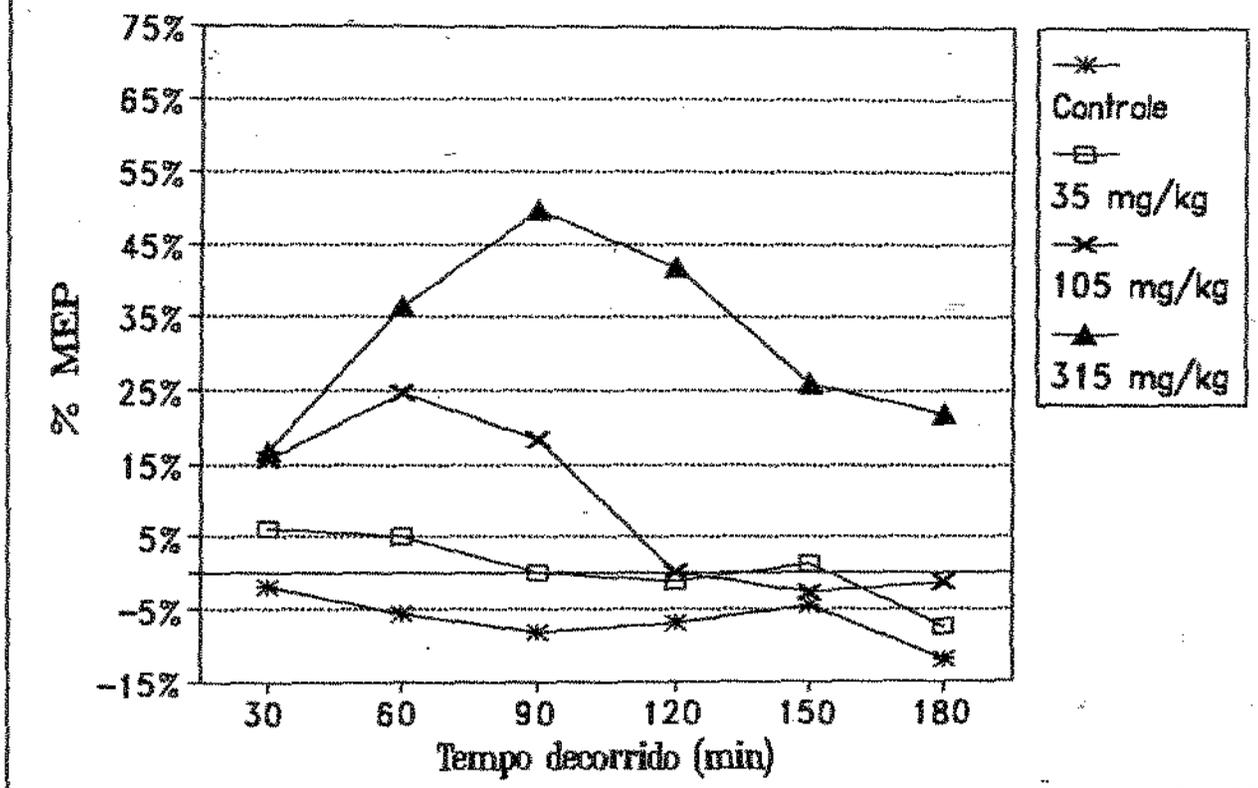


Gráfico 6 - Efeito do paracetamol i.p. no teste de placa-quente nas doses de 35, 105 e 315 mg/kg, demonstrado em % do máximo efeito possível (MEP).

EFEITO DO PARACETAMOL (I. P.) NO TESTE HOT PLATE

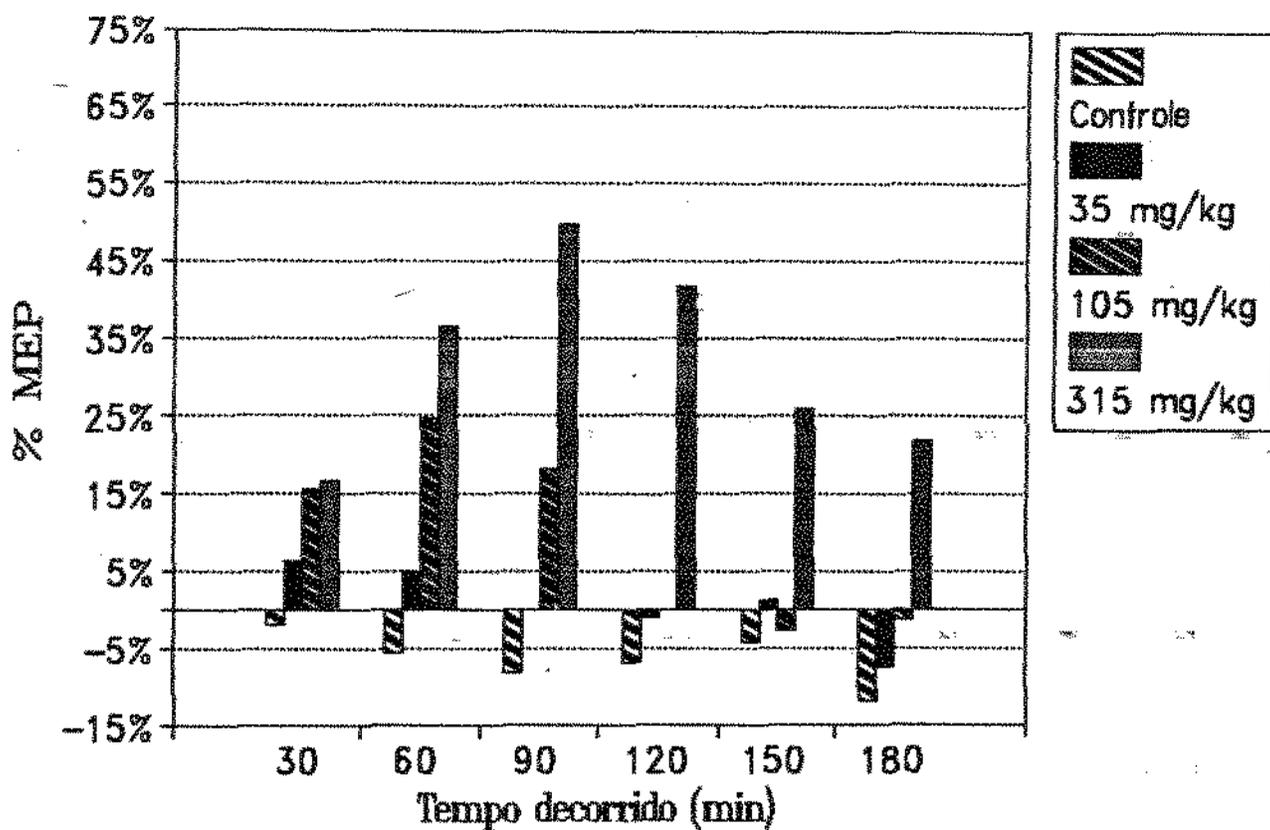


Gráfico 7 - Efeito do paracetamol i.p. no teste de placa-quente nas doses de 35, 105 e 315 mg/kg, demonstrado em % do máximo efeito possível (MEP).

6 - DISCUSSÃO

6 - DISCUSSÃO

A dor tem sido definida como uma sensação localizada, mais ou menos desagradável de vários graus de severidade, resulta da de um estímulo de uma terminação nervosa especializada consequente de uma lesão, doença ou desordem emocional. A analgesia tem sido definida de modo mais simples como o alívio da dor sem perda da consciência, e um analgésico como uma droga que realiza a analgesia.

Este quadro é complicado pelo fato de que a experiência dolorosa inclui não somente sensações de desconforto mas também as reações à estas sensações.

Segundo Mc CAIN (1987), em uma revisão sobre a dor induzida experimentalmente, a pesquisa racional de uma droga potencialmente vantajosa ou tratamento antinociceptivo requer a compreensão da complexa resposta comportamental e fisiológica de um indivíduo à um estímulo doloroso, tão bem como as limitações particulares do método utilizado para quantificar esta resposta.

Embora técnicas bioquímicas e in vitro serem adequadas para uma seleção prévia de supostas drogas analgésicas, as últimas determinações de eficácia requerem a demonstração do alívio da dor em modelos experimentais com animais.

A avaliação da eficácia destas drogas como analgésicos, requer que o animal experimental tenha uma dor patológica pré-existente ou que o pesquisador induza experimentalmente uma resposta dolorosa.

Devido a dificuldade em se realizar estudos clínicos e laboratoriais em humanos, muitas vezes é necessário lançar mão de modelos experimentais animais, que embora nem sempre possam ser completamente confiáveis, representam uma grande fonte de informações para o avanço ou conhecimento da área de investigação.

Os modelos experimentais utilizados nesta presente pesquisa, contorção induzida por irritantes, placa quente e Tail-Flick, se baseiam em reações comportamentais aos estímulos dolorosos. Em estudos clínicos estes parâmetros não são utilizados para se quantificar a dor, e sim são utilizados modelos que mensuram a sensação de dor.

Vários componentes da resposta da dor podem ser usados na avaliação dos efeitos de uma droga potencialmente analgésica. Frequentemente o componente mensurado é de fato ditado pela escolha do teste de analgesia utilizado. Indiferente do estímulo empregado ou da resposta mensurada, o pesquisador pode ser capaz de quantificar o seguinte:

- 1 - Limiar à dor: é o ponto em que a dor é primeiramente sentida em experiência com estímulos de magnitude ascendente, ou na qual a dor desaparece em experiências com estímulos de magnitude descendente.
- 2 - Tolerância à dor: é o ponto no qual o indivíduo sente que se deve retirar o estímulo nocivo. Ele é representado pelo limite de tolerância máxima do paciente à dor. Este é também o limite superior da dor que pode ser eticamente utilizado em laboratório.

3 - Intensidade da dor: resposta verbal ou gráfica da unidade experimental, caracterizada pela magnitude do estímulo adverso. Esta descrição pode ser absoluta, como uma escala numérica, ou descritiva, ou comparações com outros estímulos dolorosos ou não.

Numerosos testes específicos estão disponíveis para avaliar os efeitos analgésicos de uma droga. Quando usa-se modelos com dor induzida experimentalmente, é de incumbência do pesquisador determinar o mais apropriado componente da resposta da dor a ser usado em cada experimento.

Historicamente, o estímulo térmico tem sido o mais frequentemente usado que outros na indução de sensações dolorosas para quantificar o efeito analgésico de drogas ou tratamentos. Este estímulo de ocorrência natural, pode ser rapidamente quantificado e facilmente aplicado. A estimulação térmica pode ser também aplicado com relativa frequência sem o desenvolvimento de um grau proibitivo de adaptação comportamental ou dano fisiológico.

O teste animal mais frequentemente usado envolvendo calor radiante é o teste Tail-Flick em roedores. Este teste não é rotineiramente útil na avaliação de analgésicos não narcóticos, pois ele só quantifica o efeito de drogas que possuem ação central. Um outro teste enormemente utilizado é o teste de placa quente em roedores, e os resultados obtidos neste teste são geralmente consistentes com os encontrados no teste Tail-Flick.

Nesta presente pesquisa, tanto o teste Tail-Flick como teste de placa quente foram utilizados, para se verificar a existência ou não de uma ação do paracetamol, semelhante a dos opiá-

ceos, pois até recentemente se acreditava que somente estes possuíam atividades sobre estes testes específicos.

Outro teste utilizado para se verificar a ação analgésica de uma droga é o teste de contorção abdominal induzida por irritantes injetados na cavidade peritoneal de roedores, e que desencadeiam uma resposta comportamental característica que é sensível à ação de analgésicos narcóticos e não narcóticos.

Segundo COLLIER e colaboradores (1968), após a injeção intraperitoneal de agentes nocivos, o rato e o camundongo demonstram uma resposta que consiste de uma onda de contorção e alongação na parede abdominal. Analgésicos de ação central, agentes anti-inflamatório não esteróides e agentes anti-serotonina inibiram esta resposta de contorção (KOSTER, 1959).

Em 1972, COLLIER & SCHNEIDER, demonstraram que injeções intraperitoneais de prostaglandinas em ratos produziu dor manifestada por resposta contorsiva. Equivalentes doses de morfina foram requeridas para inibir a resposta contorsiva causada por três diferentes prostaglandinas, enquanto doses variadas de aspirina foram requeridas. Estes pesquisadores concluíram que a contorção pode resultar, ao menos em parte da biossíntese de prostaglandinas, e também o sítio de ação primária da morfina é no S.N.C., enquanto a aspirina atua no sítio onde a dor é gerada.

DERAEDT, em 1980, reportou que injeções intraperitoneais de ácido acético aumentou a concentração de PGE_2 no fluido intraperitoneal de ratos, e que o pré-tratamento com inibidores da síntese de Prostaglandinas suprimiu a contorção e o aumento na concentração de PGE_2 nestes animais.

Em nossa presente pesquisa, os resultados encontrados no teste de contorção induzida por ácido acético estão de acordo com os encontrados por VINEGAR e colaboradores em 1976, e que indicam que tanto o paracetamol como a aspirina foram eficazes nas doses por eles testados de Paracetamol 315 mg/kg e Aspirina 130 mg/kg, ou seja, doses estas testadas por nós neste presente experimento.

Em estudos realizados por DROWER e colaboradores em 1987, também foi demonstrado que o paracetamol foi efetivo no teste de contorção induzida pelo ácido acético, e foi menos potente que a aspirina na inibição do número de contorções, estando assim de acordo com os resultados por nós obtidos (vide Tabela 1, e Gráficos 1 e 2).

Os resultados obtidos em nossa pesquisa indicam que o paracetamol apresentou uma resposta dose dependente no teste de contorção induzida pelo ácido acético, e que a ordem de potência das drogas testadas foi Indometacina (3 mg/kg) > Aspirina (130 mg/kg) > Paracetamol (315 mg/kg).

Os resultados do teste de contorção induzida pela prostaciclina sintética, demonstram que tanto o paracetamol como a indometacina foram eficientes na inibição do número de contorções (vide Tabela 3 e Gráfico 3). O paracetamol já na dose de 105 mg/kg atingiu mais de 50% de inibição em relação ao controle, diferindo grandemente do teste de contorção induzida pelo ácido acético, onde mesmo na dose de 210 mg/kg não foi atingido essa marca de inibição. Já a indometacina, foi menos eficaz no teste da prostaciclina sintética do que no teste do ácido acético (em torno de 50% menos eficaz na mesma dose de 3 mg/kg).

Devido a esta técnica de indução de contorções através da prostaciclina sintética ser recente, não foi encontrado na literatura científica, outros resultados que pudessem ser comparados com os obtidos neste trabalho.

SANDRINE e ZANOLI, em 1977 demonstraram que baixas doses de salicilatos administrados intracerebralmente tiveram um efeito anti-álgico no teste de contorção em ratos, demonstrando que este teste possui um componente periférico e um central, contrariando assim a afirmação feita por COLLIER e SCHENEIDER (1972), de que a aspirina só agiria no sítio onde a dor é gerada, e a morfina só agiria à nível central, fato este contestado também por FOLLENFANT (1988), que demonstrou que os opiáceos possuem também um sítio periférico, utilizando para isso um derivado quaternário da morfina, que não penetra a barreira hemato-encefálica.

Com base nos resultados do teste de contorção induzida pela prostaciclina sintética, pode-se sugerir que a ação anti-álgica do paracetamol neste teste, é diferente do mecanismo de inibição da síntese de prostaglandinas proposto por VINEGAR em 1976. E levando-se em conta os resultados obtidos no teste Tail-Flick e de Placa Quente, poderemos sugerir mais a frente outros possíveis mecanismos de ação anti-álgica.

Nos modelos experimentais de estimulação térmica utilizados neste trabalho, o paracetamol foi efetivo tanto no teste Tail-Flick como no teste de Placa Quente. Comparando-se a porcentagem do máximo efeito possível (MEP) do paracetamol na dose de 315 mg/kg no tempo de 90 minutos após a sua administração intraperitoneal, verificou-se que no teste Tail-Flick atingiu 84% do MEP (vi

de Tabela 5 e Gráficos 4 e 5), enquanto no teste de placa quente atingiu somente 50% do MEP (vide Tabela 7 e Gráficos 6 e 7).

Outro aspecto que pode ser observado é que o paracetamol obedeceu a uma curva dose resposta linear nos dois testes de estimulação térmica, e pode-se também notar que o declínio do efeito, está de acordo com a meia-vida plasmática do paracetamol que varia de 2 à 4 horas (ALBERT, 1974).

No teste de Placa Quente, também pode-se observar que nos animais controle, ocorreu um fenômeno de abaixamento do limiar à dor, que está de acordo com o trabalho realizado por LEME, em 1973, onde ele demonstra que quando as patas dos ratos foram aquecidas à 55°C por poucos segundos, se desencadeia uma resposta edematosa e possivelmente dolorosa, fato este demonstrado em nosso trabalho (vide gráfico 7).

Um outro aspecto observado no teste de Placa Quente, e que merece ser ressaltado, é que o paracetamol na dose de 35 mg/kg não foi estatisticamente significante no aumento do limiar à dor, mas foi significante em impedir o fenômeno de abaixamento do limiar à dor, que pode ser observado no grupo controle, principalmente no tempo de 90 minutos após a administração do tratamento (vide Tabela 8 e Gráfico 7).

Com os resultados obtidos nos quatro diferentes testes realizados neste trabalho é possível verificar que o paracetamol pode produzir analgesia por uma ação central. Estes resultados podem ser confirmados por recentes trabalhos publicados.

HUNSKAAR, em 1985 demonstrou que o paracetamol administrado intraperitonealmente conseguiu inibir a resposta comporta-

mental, ocasionada com a administração intratecal de substância P, de maneira dose dependente. Estes resultados indicaram que o paracetamol apresenta uma ação analgésica central, por antagonismo da substância P na corda espinal. As doses de Paracetamol utilizadas neste experimento foram 300 e 400 mg/kg.

CARLSSON & JURNA, em 1987 demonstraram que o paracetamol conseguiu bloquear em 80% a atividade nociceptiva dos neurônios da parte medial do núcleo ventral do Tálamo na dose de 50 mg/kg, e que essa depressão não foi diminuída com a administração de Naloxona, indicando que o efeito analgésico central do Paracetamol é independente dos opióides endógenos. Neste mesmo modelo de estudo, estes pesquisadores demonstraram que a morfina conseguiu bloquear totalmente a ativação de neurônios talâmicos, e sugeriram que esta deve ser a razão pela qual a morfina é mais efetiva que o paracetamol na redução da sensação da dor. Neste mesmo trabalho, os pesquisadores excluíram que esta ação do paracetamol fosse devido à algum mecanismo sob o nociceptor, pois os neurônios talâmicos foram ativados por estimulação elétrica das aferências nociceptivas, direto no nervo sural.

CARLSSON & JURNA, em um trabalho realizado em 1988, utilizando o mesmo modelo utilizado por eles em 1987 demonstraram que a dipirona e o acetilsalicilato de lisina conseguiram deprimir a atividade de neurônios talâmicos causada pela estimulação elétrica de aferências nociceptivas, de modo semelhante à ação do paracetamol. Esta ação também não foi bloqueada pela naloxona, indicando que essas drogas agem por mecanismos independentes dos analgésicos opióides.

Em 1986, CARLSSON & JURNA, já haviam demonstrado que a dipirona possuía uma ação ativadora sobre as vias inibitórias da dor na substância cinzenta periaquedutal, e que ela prolongava o tempo de latência no teste Tail-Flick da mesma maneira que a demonstrada pelo paracetamol em nosso presente trabalho.

Em um trabalho realizado por FERREIRA, em 1978, demonstra que o paracetamol administrado intracerebroventricularmente (i.c.v.) conseguiu inibir a hiperalgesia causada pela carragenina, indicando assim uma ação central do paracetamol. Neste mesmo trabalho, FERREIRA demonstra que um antagonista de prostaglandina administrado i.c.v., conseguiu inibir de maneira significativa a hiperalgesia da carragenina, concluindo que as prostaglandinas desempenham importante papel nas vias centrais de processamento da dor.

Segundo GRAEFF (1984), o mais conhecido dos sistemas moduladores rostrais origina-se na substância cinzenta Periaquedutal (S.C.P.A.), em sua região ventro lateral, e faz estação no núcleo magno da rafe, situado no bulbo. Daí, vias descendentes caminham pelo funículo dorsolateral da medula, indo terminar na substância gelatinosa do nervo trigêmeo e do corno posterior da medula espinal.

A injeção local de morfina na S.C.P.A. e a estimulação elétrica na S.C.P.A. causam intensa analgesia em animais de laboratório, bem como no homem. Estes efeitos são bloqueados pela naloxona. Assim parece que mecanismos encefalinérgicos locais estão envolvidos na analgesia iniciada na S.C.P.A.. Sabe-se que o núcleo magno da rafe contém numerosos neurônios serotoninérgicos que

enviam axônios longos para a medula. Assim não é de se surpreender que drogas que bloqueiam os receptores da S-HT ou diminuem sua síntese nos neurônios inibem a analgesia conseguida pela estimulação elétrica ou química da S.C.P.A.

Fica assim evidente que outros neurotransmissores, além das encefalinas, estão envolvidas na modulação central da dor.

Outros sistemas descendentes moduladores da dor foram também relatados: entre eles um que se origina no núcleo paraventricular, caminho por fibras noradrenérgicas ao longo do funículo dorsolateral da medula e termina na substância gelatinosa. Pode-se concluir que, além de conduzir e processar a informação dolorosa, o S.N.C. possui sistemas que inibem a dor, isto é, sistemas auto-analgésicos, utilizando em suas vias vários neurotransmissores, entre os quais se destacam as encefalinas e as aminas biogênicas.

Como o efeito analgésico central do paracetamol parece estar dissociado dos opióides endógenos (CARLSSON & JURNA, 1987), pode-se sugerir que este efeito pode estar ligado a modulação em outras vias de controle e processamento dos estímulos nociceptivos.

Entre as vias pode-se ressaltar a Via Colinérgica Central (DAYTON & GARRETT, 1973), a via da Interleucina 1 (NAKAMURA, 1988), a via dos aminoácidos excitatórios (RAIGORODSKY & URCA, 1990), as vias serotoninérgicas no cérebro e corda espinal (ALHAIDER et alii, 1990), a via mediada pela neurotensina (BROWN & MILLER, 1982) e como também não poderia faltar a via relacionada à ação das prostaglandinas sobre a modulação da dor a nível ce

rebral (WOLFE & COECANI, 1979).

Apesar dos resultados aqui obtidos caracterizarem um efeito analgésico central do paracetamol, pode-se deduzir que na dependência das doses, da posologia e da espécie animal, os achados podem ser distintos; entretanto podem mostrar diferentes aspectos do efeito analgésico do paracetamol e conseqüentemente ampliar os conhecimentos sobre seu mecanismo de ação; outros experimentos que interrelacionem as variáveis acima mencionadas poderão fazer parte de futuros trabalhos que contribuirão de forma decisiva na completa elucidação do mecanismo de ação do paracetamol.

7 - CONCLUSÕES

7 - CONCLUSÕES

Em vista dos resultados obtidos e dentro das condições em que foi realizada a presente pesquisa, pode-se concluir que:

- 1 - O paracetamol inibiu o número de contorções induzida pelo ácido acético e pela prostaciclina sintética, de maneira dose dependente, sendo que na maior dose testada de 315 mg/kg a porcentagem de inibição foi de 89,4% e 82,1% respectivamente.

- 2 - Esta mesma droga aumentou o tempo de latência nos testes específicos de analgesia central Tail-Flick e placa quente, de maneira dose dependente, sendo que na maior dose testada de 315 mg/kg a porcentagem do máximo efeito possível foi de 84% e 50%, respectivamente, conseguida no tempo de 90 minutos, após a sua administração.

8 - SINOPSE

8 - SINOPSE

O presente trabalho teve como finalidade, verificar alguns aspectos relacionados à possível ação analgésica central do paracetamol, em roedores.

Para isto foram empregados quatro modelos de estudo distintos:

- 1 - Teste de contorção induzida pelo ácido acético administrado intraperitonealmente.
- 2 - Teste de contorção induzida pela prostaciclina sintética administrada intraperitonealmente.
- 3 - Teste de estimulação térmica Tail-Flick.
- 4 - Teste de estimulação térmica placa-quente.

Os resultados obtidos demonstraram que o paracetamol inibiu o número de contorções induzida pelo ácido acético e pela prostaciclina sintética, de maneira dose dependente, sendo que na maior dose testada de 315 mg/kg a porcentagem de inibição foi de 89,4% e 82,1% respectivamente. Da mesma forma, esta droga, aumentou o tempo de latência nos testes Tail-Flick e placa-quente, de maneira dose dependente, sendo que na maior dose testada de 315 mg/kg a porcentagem do máximo efeito possível foi de 84% e 50%, respectivamente, e conseguidos no tempo de 90 minutos após a sua administração.

A partir disso, pode-se concluir que o paracetamol, nas doses empregadas, em roedores, demonstrou ser capaz de causar analgesia por um mecanismo central.

9 - ABSTRACT

9 - ABSTRACT

This work had the purpose of verifying several aspects related the possible analgesia by central action of Paracetamol, in rodents.

In order to achieve that purpose four distinct study models were employed:

- 1 - Writhing test induced by i.p. injection of acetic acid.
- 2 - Writhing test induced by i.p. injection of synthetic prostacilin.
- 3 - Thermal stimulation test, Tail-Flick.
- 4 - Thermal stimulation test, Hot-Plate.

The results have showed that the paracetamol, has inhibited the abdominal constriction response induced by acetic acid and synthetic prostacilin, of dose-dependent manner, being the biggest testing dose of 315 mg/kg, the percentage of inhibition was 89,4% and 82,1% respectively. In the same way, this drug increased the latency time in the Tail-Flick and Hot-Plate tests, of dose-dependent manner, being the biggest testing dose of 315 mg/kg, the percentage of maximal possible effect was 84% and 50%, respectively, and achieved in the time of 90 minutes after its administration.

From these results, we can conclude that the paracetamol, in the used doses in rodents, was able to produce analgesia by a central action.

10 - BIBLIOGRAFIA

10 - BIBLIOGRAFIA

- 1 - ALBERT, K.S. et alii. Pharmacokinetics of orally administered acetaminophen in man. J. pharmac. biopharmac., 2: 381-93, 1974.
- 2 - ALHAIDER, A.A. et alii. Behavioral and electrophysiology studies of 5-HT₂ receptor - mediated spinal antinociception. Eur. J. Pharmac., 183(5): 1671, 1990.
- 3 - AMEER, B. & GREENBLATT, D.J. Acetaminophen. Ann. intern. Med., 87: 202-9, 1977.
- 4 - BATTERMAN, R.C. & GROSSMAN, A.J. Analgesic effectiveness and safety of N-acetyl-p-aminophenol. Fedn Proc. Fedn Am. Socs exp. Biol., 14: 316-7, 1955.
- 5 - BOREUS, L.O. & SANDBERG, F. A comparison of some pharmacological effects of acetophenetidin and N-acetyl-p-aminophenol. Acta physiol. scand., 28: 261-5, 1953.
- 6 - BRODIE, B.B. & AXELROD, J. The fate of acetophenetidin (phenacetin) in man and methods for the estimation of acetophenetidin and its metabolites in biological material. J. pharmac. exp. Ther., 97: 58-67, 1949.

- 7 - BRODIE, B.B. & FLINN, F.B. The pain threshold of N-acetyl-p-aminophenol, a product derived in the body from acetanilide. J. pharmac. exp. Ther., 94: 76-7, 1948.
- 8 - BROWN, D.R. & MILLER, R.G. Neurotensin. Br. med. Bull., 38: 239-45, 1982.
- 9 - BRUNE, K. Prostaglandins and the mode of action of antipyretic analgesic drugs. Am. J. Med., 14: 19-23, 1983.
- 10 - CARLSSON, K.H. & JURNA, I. Activation of inhibition from the periaqueductal grey matter mediates central analgesic of metamizol (Dipyrone). Pain, 27: 373-90, 1986.
- 11 - CARLSSON, K.H. & JURNA, I. Central analgesic effect of paracetamol manifested by depression of nociceptive activity in thalamic neurones of the rat. Neurosci. Letters, 77: 339-43, 1987.
- 12 - CARLSSON, K.H. & JURNA, I. Depression by morphine and the nonopioid analgesic agents of activity in rat thalamus neurones evoked by electrical stimulation of nociceptive afferents. Pain, 32: 313-26, 1988.

- 13 - CLARK, W.G. & MOYER, S.G. The effects of acetaminophen and sodium salicylate on the release and activity of leucocyte pyrogen in the cat. J. pharmac. exp. Ther., 181: 183, 1972.
- 14 - COLLIER, H.O.J. & ROY, A.C. Inhibition of E prostaglandin sensitive adenyl cyclase as the mechanism of morphine analgesia. Prostaglandins, 7: 361, 1974.
- 15 - COLLIER, H.O.J. & SCHNEIDER, C. Nociceptive response to prostaglandins and analgesic action of aspirin and morphine. Nature, Lond., 236: 141-3, 1972.
- 16 - COLLIER, H.O.J. et alii. The abdominal constriction response and its suppression by analgesic drugs in the mouse. Br. J. Pharmac. Chemother., 32: 295-310, 1968.
- 17 - CRANSTON, W.I. Central mechanisms of fever. Fedn Proc. Fedn Am. Socs exp. Biol., 38: 49, 1979.
- 18 - D'AMOUR, F.E. & SMITH, O.L. A method for determining loss of pain sensation. J. Pharmac. exp. Ther., 72: 74, 1941.
- 19 - DANON, A. et alii. Effects of aspirin, indomethacin, flufenamic acid and paracetamol on prostaglandin output from rat stomach and renal papilla in vitro and in vivo. J. Pharm. Pharmacol., 35: 576-9, 1983.

- 20 - DAYTON, H.E. & GARRETT, R.L. Production of analgesia by cholinergic drugs. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 142: 1011-3, 1973.
- 21 - DEMBINSKA-KIEC, A. et alii. Inhibition of prostaglandin synthetase by aspirin-like drugs in different microsomal preparations. In: SAMUELSSON, B. & PAOLETTI, R., ed. Advances in prostaglandins and thromboxane research. New York, Raven Pr., 1976. v. 1, p. 99.
- 22 - DERAEDT, R. et alii. Release of Prostaglandins E and F in an algogenic reaction and its inhibition. Eur. J. Pharmacol., 61: 17, 1980.
- 23 - DINARELLO, C.A. Production of endogenous pyrogen. Fedn Proc. Fedn Am. Soc. exp. Biol., 38: 52, 1979.
- 24 - DINARELLO, C.A. & WOLFF, S.M. Pathogenesis of fever in man. New Engl. J. Med., 298: 607, 1978.
- 25 - DROWER, E.J. et alii. The antinociceptive effects of prostaglandin antagonists in the rat. Eur. J. Pharmacol., 133: 249-56, 1987.
- 26 - DUGGAN, A.W. & NORTH, R.A. Electrophysiology of opioids. Pharmac. Rev., 35: 219-81, 1983.

- 27 - FELDBERG, W. et alii. Effect of bacterial pyrogen and anti-pyretics on prostaglandins activity in cerebrospinal fluid of unanaesthetized cats. Br. J. Pharmac., 46: 550, 1972.
- 28 - FERREIRA, S.H. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia. Nature, Lond., 240: 200, 1972.
- 29 - FERREIRA, S.H. Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. Br. J. Pharmac., 49: 86, 1973.
- 30 - FERREIRA, S.H. et alii. Central and peripheral antialgesic action of aspirin-like drugs. Eur. J. Pharmac., 53: 39-48, 1978.
- 31 - FITZGERALD, M. Pain, 15: 109-30, 1983. Apud HUNSKAAR, S. et alii op. cit. ref. 43.
- 32 - FLOWER, R. & VANE, J.R. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol. Nature, Lond., 240: 410, 1972.
- 33 - FOLLENFANT, R.L. et alii. Antinociceptive effects of the novel opioid peptide BW 443C compared with classical opiates; peripheral versus central actions. Br. J. Pharmac., 93: 85-92, 1988.

- 34 - GAZZARD, B.G. et alii. The binding of paracetamol to plasma proteins of man and pig. J. Pharm. Pharmac., 25: 964, 1973.
- 35 - GLENN, M.E.; BOWMAN, B.J.; ROHLOFF, N.A. Antiinflammatory and PG inhibitory effects of phenacetin and acetaminophen. Agents Actions, 7 (5/6): 513-8, 1977.
- 36 - GRAEFF, F.G. Drogas psicotrópicas e seu modo de ação. São Paulo, E.P.U., 1984, p. 67-79.
- 37 - GUYTON, A.C. Tratado de fisiologia Médica. 7. ed., Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1989. p. 472-82.
- 38 - GWILT, J.R. et alii. The absorption characteristics of paracetamol in man. J. Pharm. Pharmac., 15: 445, 1963.
- 39 - HANZLIK, P.J. Action and uses of salicylates and cinchophen in medicine. BALTIMORE, WILLIAMS & WILKINS, 1927.
- 40 - HAYES, A.G. & TYERS, M.B. Br. J. Pharmac., 66: 448 P, 1979. Apud HUNSKAAR, S. et alii op. cit. ref. 43.
- 41 - HENRY, J.L. Brain Res. 114: 439-51, 1976. Apud HUNSKAAR, S. et alii op. cit. ref. 43.

- 42 - HIGGS, G.A. et alii. The effects of anti-inflammatory drugs on the production of prostaglandins in vivo. In: SAMUELS SON, B. & PAOLETTI, R. Advances in prostaglandins and thromboxanes research. New York, Raven Pr., 1976. v. 1, p. 105.
- 43 - HUNSKAAR, S. et alii. Acetylsalicylic acid, paracetamol and morphine inhibit behavioral responses to intrathecally administered substance P or capsaicin. Life Sci, 37: 1835-41, 1985.
- 44 - HYLLEN, J.L.K. & WILCOX, G.L. Brain Res, 217: 212-5, 1981. Apud HUNSKAAR, S. et alii op. cit. ref. 43.
- 45 - HYLLEN, J.L.K. & WILCOX, G.L. Eur. J. Pharmac., 86: 95-8, 1983. Apud HUNSKAAR, S. et alii op. cit. ref. 43.
- 46 - JESSEL, T.M. Substance P in the Nervous System. In: PORTER, R. & O'CONNOR, M., London, Pitman, 1982. p. 225-40. Apud HUNSKAAR, S. et alii op. cit. ref. 43.
- 47 - JHAMANDAS, K. et alii. Brain Res., 306: 215-25, 1984. Apud HUNSKAAR, S. et alii op. cit. ref. 43.
- 48 - KOSTER, R. et alii. Acetic acid for analgesic screening. Fedn Proc. Fedn Am. Socs exp. Biol., 18: 412, 1959.

- 49 - KUEHL, F.A. et alii. Role of prostaglandins endoperoxide PGG_2 in inflammatory processes. Nature, Lond., 265: 170, 1977.
- 50 - LEVY, G. et alii. Evidence of placental transfer of acetaminophen (letter). Pediatrics, 55: 895, 1975.
- 51 - LIM, R.K.S. et alii. Site of action of narcotic and non narcotic analgesics determined by blocking bradykinin-evoked visceral pain. Archs Int. Pharmacodyn. Ther., 152: 25, 1984.
- 52 - LORENZETTI, B.B. & FERREIRA, S.H. Mode of analgesic action of dipyron: Direct antagonism of inflammatory hyperalgesia. Eur. J. Pharmac., 114: 375-81, 1985.
- 53 - MATTOK, G.L. & Mc GILVERAY, L.J. The effect of food intake and sleep in absorption of acetaminophen. Revue can. Biol., 32 (Suppl): 77, 1973.
- 54 - MATZNER, Y.; DREXLER, R.; LEVY, M. Effect of dipyron, acetylsalicylic acid and acetaminophen on human neutrophil chemotaxis. Eur. J. clin. Invest., 14: 440-3, 1984.
- 55 - MC CAIN, H.W. Quantitating antinociception with experimentally induced pain. Dental Clin. N. Am., 31(4): 563-78, 1987.

- 56 - MC DONALD-GIBSON, W.J. & COLLIER, H.O.J. Paracetamol potentiates acetylsalicylate in inhibiting prostaglandins synthesis. Eur. J. Pharmac., 58: 497-500, 1979.
- 57 - MONCADA, S. et alii. Inhibition of prostaglandins biosynthesis as the mechanism of analgesia of aspirin-like drugs in the dog knee joint. Eur. J. Pharmac., 31: 250, 1975.
- 58 - MROCHEK, J.E. et alii. Acetaminophen metabolism in man, as determined by high-resolution liquid chromatography. Clin Chem., 20: 1088-96, 1974.
- 59 - NAKAMURA, H. et alii. Interleukin-1 induces analgesia in mice by a central action. Eur. J. Pharmac., 149: 49-54, 1990.
- 60 - NEWTON, D.R.L. & TANNER, J.M. N-acetyl-P-aminophenol as an analgesic. Br. med. J., 2: 1096, 1956.
- 61 - NIMMO, W.S. et alii. Pharmacological modification of gastric emptying: effects of propanteline and metoclopramide on paracetamol absorption. Br. med. J., 1: 587, 1973.
- 62 - OTSUKA, M. & KONISHI, S. Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol., 40: 135-43, 1976. Apud HUNSKAAR, S. et alii op. cit. ref. 43.

- 63 - RANDALL, L.O. & SELITTO, J.J. Anti-inflammatory of romilar
C.F. J. Am. pharm. Ass., 47: 313-4, 1958.
- 64 - RANDIC, M. & MILETIC, V. Brain Res., 128: 164-9, 1977.
Apud HANSKAAR, S. et alii op. cit. ref. 43.
- 65 - RAYGORODSKY, G. & URCA, G. Spinal antinociceptive effects
of excitatory amino acid antagonists. Eur. J. Pharmac.,
182: 37-47, 1990.
- 66 - ROBAK, J. et alii. The influence of three prostaglandin bio
synthesis stimulator on carregenin-induced edema of rat
paw. Biochem. Pharmac., 29: 1853-5, 1980.
- 67 - ROSELL, S. & FOLKERS, K. Trends Pharmac., 3: 211-2, 1982.
Apud HUNSKAAR, S. et alii op. cit. ref. 43.
- 68 - ROSENTHALE, M.E. et alii. Prostaglandins and anti-inflamato
ry drugs in the dog knee joint. J. Pharm. Pharmac., 24:
149, 1972.
- 69 - SANDRINE, M. & ZANOLI, P. Analgesis, hypothermic and anti-
phlogistic effects of Na-salicylate and acetylsalicylite
intracerebrally injected in mice. Revta Farmac. Ter., 8:
34, 1977.

- 70 - SMITH, P.K. Acetophenitidin. A critical biographical review. New York, Interscience, 1958.
- 71 - SPOONER, J.B. et alii. The history and usage of paracetamol. J. int. med. Res., 4 (Suppl. 4): 1-6, 1976.
- 72 - VAN KOLFSCHOTEN, A.A. et alii. Interaction between aspirin and paracetamol on the production of prostaglandins in the rat gastric mucosa. J. Pharm. Pharmac., 33: 462-3, 1981.
- 73 - VIEIRA, S. Elementos de estatística. São Paulo, Atlas, 1966. p. 209-10.
- 74 - VINEGAR, R. et alii. Quantitative comparison of the analgesic and anti-inflammatory activities of aspirin, phenacetin and acetaminophen in rodents. Eur. J. Pharmac., 37: 23-30, 1976.
- 75 - VON MEHRING, J. Beitrage zur kenntniss der antipyretica. Ther Mh., 7: 577-87, 1883.
- 76 - WALLENSTEIN, S.L. & HOUDE, R.W. Clinical comparison of analgesic effectiveness of N-acetyl-p-aminophenol salicylanide and aspirin (abstract). Fedn Proc. Fedn Am. Socs exp. Biol., 13: 414, 1954.

- 77 - WILSON, H.T.H. A fixed drug eruption due to paracetamol. Br. J. Derm., 92: 213-4, 1975.
- 78 - WOLFE, L.S. & COECANI, F. A. Rev. Physiol., 41: 669-84, 1979. HUNSKAAR, S. et alii op. cit. ref. 43.
- 79 - WOLFF, G. & MC DONALD, A.D. The evaluation of analgesic effect of phetidine hydrochloride. J. Pharmac., 80: 300, 1944.
- 80 - WOODBURY, D.M. & FINGL, E. Analgesic antipyretics, anti-inflammatory agents, and drugs employed in the therapy of gout. In: GOODMAN, L.S. & GILMAN, E.A. ed. The pharmacological basis of therapeutics. New York, Mc Millan, 1975. p. 325.
- 81 - YAKSH, T.L. et alii. Nature Lond., 286: 155-7, 1980. Apud HUNSKAAR, S. et alii op. cit. ref. 43.
- 82 - YOBURN, B.C. et alii. Constraints on the tailflick assay. Morphine analgesia and tolerance are dependent upon locus of tail stimulation. Life Sci., 34: 1755, 1984.
- 83 - ZIEGLAGANSBERGER, W. Opioid actions on mammalian spinal neurons. Int. Rev. Neurobiol., 25: 243-75, 1985.

APÉNDICE

EFEITO DO PARACETAMOL E INDOMETACINA NA CONTORCAO INDUZIDA POR PROSTACICLINA SINTETICA

NUMERO DE CONTORCOES TOTAL

| DROGA | ANIMAL | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | MEDIA | STD | VAR | Z INIBICAO |
|-----------------------|--------|----|----|----|----|----|----|-------|-----|-----|------------|
| CONTROLE(CMC) | | 22 | 20 | 22 | 23 | 22 | 19 | 21.3 | 1.4 | 1.9 | |
| PARACETAMOL 35 mg/kg | | 15 | 15 | 17 | 15 | 15 | 13 | 15.0 | 1.2 | 1.3 | 29.5% |
| PARACETAMOL 105 mg/kg | | 9 | 10 | 12 | 12 | 8 | 10 | 10.2 | 1.5 | 2.1 | 52.1% |
| PARACETAMOL 315 mg/kg | | 2 | 6 | 7 | 0 | 6 | 2 | 3.8 | 2.6 | 6.8 | 82.1% |
| CONTROLE(TRIS) | | 21 | 20 | 19 | 23 | 20 | 20 | 20.5 | 1.3 | 1.6 | |
| INDOMETACINA(3 mg/kg) | | 12 | 13 | 12 | 12 | 14 | 10 | 12.2 | 1.2 | 1.5 | 41.4% |

EFEITO DO PARACETAMOL, AAS E INDOMETACINA NA CONTORCAO INDUZIDA POR ACIDO ACETICO

NUMERO DE CONTORCOES TOTAL

| DROGA | ANIMAL | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | MEDIA | STD | VAR | Z INIBICAO |
|-------------------------|--------|----|----|----|----|----|----|-------|-----|------|------------|
| CONTROLE (CMC) | | 39 | 41 | 40 | 42 | 43 | 40 | 40.8 | 1.3 | 1.8 | 0.00% |
| AAS (130 mg/kg) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 0.8 | 1.2 | 1.5 | 98.00% |
| PARACETAMOL (35 mg/kg) | | 43 | 33 | 44 | 44 | 32 | 37 | 38.8 | 5.1 | 25.8 | 4.90% |
| PARACETAMOL (70 mg/kg) | | 42 | 34 | 44 | 42 | 42 | 29 | 38.8 | 5.4 | 29.5 | 4.90% |
| PARACETAMOL (105 mg/kg) | | 37 | 39 | 32 | 27 | 39 | 32 | 34.3 | 4.4 | 19.2 | 15.90% |
| PARACETAMOL (210 mg/kg) | | 22 | 24 | 30 | 30 | 30 | 24 | 26.7 | 3.4 | 11.6 | 11.90% |
| PARACETAMOL (315 mg/kg) | | 5 | 0 | 3 | 0 | 5 | 13 | 4.3 | 4.4 | 19.2 | 7.40% |
| CONTROLE (TRIS) | | 38 | 39 | 36 | 42 | 40 | 36 | 38.5 | 2.1 | 4.6 | 1.00% |
| INDOMETACINA (3 mg/kg) | | 4 | 2 | 3 | 2 | 3 | 2 | 2.7 | 0.7 | 0.6 | 93.50% |

CONTROLE (CMC 0.5%) TAILFLICK

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | Media | Std | Var | MEP |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|
| 0 | 2.6 | 2.9 | 3.4 | 3.6 | 2.8 | 2.1 | 2.3 | 2.4 | | | | |
| 0 | 1.9 | 2.2 | 2.4 | 2.7 | 2.2 | 1.9 | 2.3 | 2.6 | | | | |
| 0 | 2.3 | 2.6 | 2.9 | 3.2 | 2.5 | 2.0 | 2.3 | 2.5 | 2.52 | 0.3 | 0.1 | |
| 10 | 2.6 | 3.6 | 2.2 | 3.2 | 3.0 | 2.0 | 2.1 | 2.7 | 2.68 | 0.5 | 0.3 | 4% |
| 10 | 2.3 | 2.9 | 2.2 | 3.1 | 2.8 | 1.9 | 2.3 | 2.5 | 2.50 | 0.4 | 0.1 | -1% |
| 10 | 3.0 | 2.5 | 2.6 | 3.0 | 3.0 | 1.9 | 2.2 | 2.2 | 2.55 | 0.4 | 0.2 | 1% |
| 10 | 3.0 | 2.2 | 3.1 | 3.0 | 2.9 | 2.2 | 2.3 | 2.6 | 2.66 | 0.4 | 0.1 | 4% |
| 10 | 2.5 | 3.1 | 3.2 | 2.5 | 2.6 | 2.1 | 2.4 | 2.3 | 2.59 | 0.4 | 0.1 | 2% |
| 10 | 2.2 | 3.2 | 3.3 | 3.0 | 2.7 | 2.0 | 2.2 | 2.4 | 2.63 | 0.5 | 0.2 | 3% |

PARACETAMOL 35 mg/kg TAILFLICK

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | Media | Std | Var | MEP |
|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|
| 0 | 2.0 | 2.6 | 2.7 | 2.6 | 2.1 | 2.4 | 3.0 | 2.0 | | | | |
| 0 | 2.5 | 2.0 | 2.3 | 2.1 | 2.5 | 2.2 | 2.7 | 1.7 | | | | |
| 0 | 2.3 | 2.3 | 2.5 | 2.4 | 2.3 | 2.3 | 2.9 | 1.9 | 2.34 | 0.3 | 0.1 | |
| 10 | 2.7 | 2.7 | 2.3 | 2.3 | 2.5 | 2.1 | 3.1 | 2.1 | 2.48 | 0.3 | 0.1 | 4% |
| 10 | 2.1 | 2.9 | 2.7 | 2.8 | 2.9 | 2.8 | 2.9 | 2.6 | 2.71 | 0.3 | 0.1 | 10% |
| 10 | 2.8 | 2.7 | 3.1 | 2.7 | 2.8 | 3.3 | 2.9 | 2.5 | 2.85 | 0.2 | 0.1 | 14% |
| 10 | 2.9 | 2.4 | 3.3 | 2.8 | 2.4 | 3.2 | 2.7 | 2.2 | 2.74 | 0.4 | 0.1 | 11% |
| 10 | 2.9 | 2.3 | 2.7 | 2.4 | 2.3 | 2.7 | 3.0 | 2.0 | 2.54 | 0.3 | 0.1 | 5% |
| 10 | 2.5 | 2.3 | 2.4 | 2.4 | 2.2 | 2.5 | 2.8 | 2.1 | 2.40 | 0.2 | 0.0 | 2% |

PARACETAMOL 105 mg/kg TAILFLICK

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | Media | Std | Var | MEP |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|
| 0 | 2.6 | 2.7 | 3.0 | 2.1 | 2.4 | 2.3 | 2.7 | 2.1 | | | | |
| 0 | 2.4 | 2.3 | 2.8 | 1.7 | 2.8 | 2.6 | 2.0 | 1.8 | | | | |
| 0 | 2.5 | 2.5 | 2.9 | 1.9 | 2.6 | 2.5 | 2.4 | 2.0 | 2.39 | 0.3 | 0.1 | |
| 30 | 3.3 | 4.4 | 3.0 | 2.8 | 4.5 | 3.0 | 3.4 | 2.8 | 3.40 | 0.6 | 0.4 | 28% |
| 60 | 2.9 | 4.7 | 2.9 | 4.5 | 4.6 | 3.0 | 3.6 | 3.0 | 3.65 | 0.8 | 0.6 | 35% |
| 90 | 3.6 | 4.7 | 4.0 | 3.6 | 3.5 | 3.1 | 3.2 | 2.5 | 3.53 | 0.6 | 0.4 | 31% |
| 120 | 3.3 | 3.9 | 3.7 | 3.5 | 3.3 | 2.9 | 3.0 | 2.3 | 3.24 | 0.5 | 0.2 | 23% |
| 150 | 3.8 | 3.7 | 3.9 | 4.1 | 3.1 | 2.9 | 2.9 | 2.3 | 3.34 | 0.6 | 0.3 | 26% |
| 180 | 3.4 | 3.8 | 3.6 | 4.3 | 3.2 | 2.7 | 2.8 | 2.2 | 3.25 | 0.6 | 0.4 | 24% |

PARACETAMOL 315 mg/kg TAILFLICK

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | Media | Std | Var | MEP |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|
| 0 | 2.1 | 3.0 | 1.9 | 2.8 | 2.3 | 2.6 | 2.1 | 2.2 | | | | |
| 0 | 3.0 | 2.2 | 2.1 | 3.2 | 2.2 | 2.6 | 2.3 | 2.5 | | | | |
| 0 | 2.6 | 2.6 | 2.0 | 3.0 | 2.3 | 2.6 | 2.2 | 2.4 | 2.44 | 0.3 | 0.1 | |
| 30 | 5.7 | 6.0 | 4.0 | 6.0 | 3.0 | 4.4 | 3.3 | 4.3 | 4.59 | 1.1 | 1.2 | 60% |
| 60 | 6.0 | 5.3 | 3.3 | 6.0 | 3.6 | 4.7 | 4.1 | 5.6 | 4.83 | 1.0 | 1.0 | 67% |
| 90 | 6.0 | 6.0 | 5.5 | 6.0 | 3.7 | 6.0 | 4.3 | 6.0 | 5.44 | 0.9 | 0.7 | 84% |
| 120 | 5.5 | 5.8 | 4.6 | 6.0 | 3.3 | 4.7 | 3.6 | 4.1 | 4.70 | 0.9 | 0.9 | 63% |
| 150 | 6.0 | 5.0 | 6.0 | 6.0 | 2.7 | 3.9 | 3.9 | 4.0 | 4.69 | 1.2 | 1.4 | 63% |
| 180 | 5.2 | 5.3 | 5.7 | 5.4 | 2.9 | 3.8 | 4.0 | 3.5 | 4.48 | 1.0 | 1.0 | 57% |

EFEITO DO PARACETAMOL (I. P.) SOBRE O TESTE HOT PLATE

| CONTROLE (CMC 0.5%) HOT PLATE | | | | | | | | | | | PARACETAMOL 35 mg/kg HOT PLATE | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|------|------|------|------|------|-----|-------|-----|-----|------|---------------------------------|------|------|------|------|------|-----|-------|-----|-----|-----|--|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Media | Std | Var | MEP | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Media | Std | Var | MEP | | |
| 0 | 8.0 | 9.0 | 6.0 | 5.0 | 7.0 | 6.0 | | | | | | 5.0 | 7.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | | | | | | |
| 0 | 9.0 | 8.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 5.0 | | | | | | 7.0 | 8.0 | 6.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | | | | | | |
| 0 | 8.5 | 8.5 | 6.0 | 5.5 | 6.5 | 5.5 | 6.75 | 2.3 | 1.6 | | | 6.0 | 7.5 | 6.0 | 6.5 | 6.5 | 6.5 | 6.50 | 0.5 | 0.3 | | | |
| 30 | 9.0 | 8.0 | 6.0 | 6.0 | 5.0 | 5.0 | 6.50 | 1.5 | 2.3 | -2% | | 6.0 | 8.0 | 8.0 | 7.0 | 8.0 | 7.0 | 7.33 | 0.7 | 0.6 | 6% | | |
| 60 | 6.0 | 8.0 | 6.0 | 6.0 | 5.0 | 5.0 | 6.00 | 1.0 | 1.0 | -6% | | 8.0 | 6.0 | 7.0 | 7.0 | 8.0 | 7.0 | 7.17 | 0.7 | 0.5 | 3% | | |
| 90 | 7.0 | 7.0 | 6.0 | 5.0 | 5.0 | 4.0 | 5.67 | 1.1 | 1.2 | -8% | | 6.0 | 5.0 | 5.0 | 8.0 | 7.0 | 8.0 | 6.50 | 1.3 | 1.6 | 0% | | |
| 120 | 7.0 | 5.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 5.0 | 5.83 | 0.7 | 0.5 | -7% | | 6.0 | 5.0 | 6.0 | 9.0 | 6.0 | 6.0 | 6.33 | 1.2 | 1.6 | -1% | | |
| 150 | 7.0 | 9.0 | 6.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 6.17 | 1.5 | 2.1 | -4% | | 6.0 | 4.0 | 10.0 | 7.0 | 7.0 | 6.0 | 6.67 | 1.8 | 3.2 | 1% | | |
| 180 | 7.0 | 6.0 | 5.0 | 4.0 | 5.0 | 4.0 | 5.17 | 1.1 | 1.1 | -12% | | 5.0 | 4.0 | 8.0 | 6.0 | 5.0 | 5.0 | 5.50 | 1.3 | 1.6 | -7% | | |
| PARACETAMOL 105 mg/kg HOT PLATE | | | | | | | | | | | PARACETAMOL 315 mg/kg HOT PLATE | | | | | | | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Media | Std | Var | MEP | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Media | Std | Var | MEP | | |
| 0 | 7.0 | 6.0 | 7.0 | 7.0 | 8.0 | 6.0 | | | | | | 8.0 | 9.0 | 8.0 | 8.0 | 9.0 | 7.0 | | | | | | |
| 0 | 8.0 | 7.0 | 8.0 | 9.0 | 8.0 | 5.0 | | | | | | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 6.0 | 6.0 | | | | | | |
| 0 | 7.5 | 6.5 | 7.5 | 8.0 | 8.0 | 5.5 | 7.17 | 0.9 | 0.8 | | | 7.5 | 8.0 | 7.5 | 7.5 | 7.5 | 6.5 | 7.42 | 0.4 | 0.2 | | | |
| 30 | 9.0 | 9.0 | 9.0 | 10.0 | 11.0 | 7.0 | 9.17 | 1.2 | 1.5 | 16% | | 10.0 | 9.0 | 9.0 | 9.0 | 12.0 | 8.0 | 9.50 | 1.3 | 1.6 | 17% | | |
| 60 | 10.0 | 11.0 | 12.0 | 9.0 | 11.0 | 9.0 | 10.33 | 1.1 | 1.2 | 25% | | 13.0 | 15.0 | 10.0 | 12.0 | 14.0 | 8.0 | 12.00 | 2.4 | 5.7 | 36% | | |
| 90 | 9.0 | 9.0 | 10.0 | 10.0 | 11.0 | 8.0 | 9.50 | 1.0 | 0.9 | 18% | | 16.0 | 17.0 | 11.0 | 14.0 | 15.0 | 9.0 | 13.67 | 2.8 | 7.9 | 50% | | |
| 120 | 6.0 | 8.0 | 7.0 | 7.0 | 8.0 | 7.0 | 7.17 | 0.7 | 0.5 | 0% | | 12.0 | 15.0 | 12.0 | 14.0 | 14.0 | 9.0 | 12.67 | 2.0 | 3.9 | 42% | | |
| 150 | 5.0 | 6.0 | 8.0 | 9.0 | 8.0 | 5.0 | 6.83 | 1.6 | 2.5 | -3% | | 11.0 | 13.0 | 11.0 | 9.0 | 13.0 | 7.0 | 10.67 | 2.1 | 4.6 | 26% | | |
| 180 | 4.0 | 9.0 | 8.0 | 7.0 | 9.0 | 5.0 | 7.00 | 1.9 | 3.7 | -1% | | 12.0 | 10.0 | 12.0 | 11.0 | 10.0 | 6.0 | 10.17 | 2.0 | 4.1 | 22% | | |