

Autor: Marco Aurélio Amador Pereira

Orientadora: Denise Tabacchi Fantoni

Título: Avaliação da ação anti-inflamatória, controle de dor, alterações comportamentais e efeitos adversos do uso da dipirona ou do carprofeno em modelo de monoartrite aguda em ratos.

Resumo: A dipirona tem um mecanismo de ação complexo, relatando-se envolvimento com os sistemas opioide, canabinoide e sobretudo ação sobre as ciclooxigenases, razão pela qual muitos autores a classificaram como anti-inflamatório. Entretanto, nenhum estudo avaliou de forma correspondente esta ação. Assim sendo, para explorar os mecanismos anti-inflamatórios bem como suas respostas terapêuticas desenvolveu-se modelo de artrite aguda em ratos, os quais foram posteriormente tratados com dipirona em uma dose baixa (DL) (177,8 mg/kg, a cada oito horas), ou dose alta (DH) (500 mg/kg, uma vez ao dia), carprofeno (10 mg/kg uma vez ao dia) e tramadol (17,8 mg/kg a cada oito horas), administrados pela via subcutânea. Ratos Wistar machos foram submetidos à indução de artrite no joelho direito por meio de injeção intra-articular de mBSA/CFA, complementada por um reforço de mBSA. Os animais foram distribuídos em grupos controle, indução e artrite, com avaliações estendendo-se até o oitavo e décimo terceiro dias para os grupos de indução e artrite, respectivamente. Análises histológicas e imuno-histoquímicas revelaram um influxo de células inflamatórias, destacando um aumento na presença de macrófagos CD68+. Houve aumento do metabolismo intra-articular da glicose via [18F]FDG-PET/CT em todos os grupos em comparação ao controle. As concentrações de PGE₂ e fibras de colágeno I aumentaram no joelho inflamado de ambos os grupos com artrite. Foram observadas alterações clínicas temporárias, como claudicação, perda de peso, redução do desempenho na construção do ninho e aumento dos escores de dor. Quando avaliados no campo aberto, o grupo controle demonstrou diminuição progressiva na “distância percorrida” e na “velocidade” e sua frequência de “mudança de área” foi menor que o grupo da artrite induzida (AG). Porém, demonstrou maior frequência de se levantar do que AG em todos os momentos. Concluímos que o modelo gerou artrite inflamatória aguda cuja dor foi controlada pelo tratamento com tramadol. No 2º artigo, os tratamentos com dipirona apresentaram redução da inflamação e aceleração do processo de reparação sinovial das fibras colágenas tipo I, assim como observado com carprofeno. A atividade celular avaliada por [18F]FDG-PET/CT foi reduzida após dipirona, mas não com carprofeno. Entretanto, o carprofeno apresentou menor valor de escore histopatológico, o único que não superou o do controle. As concentrações de PGE₂ foram significativamente maiores nos ratos tratados com tramadol em comparação ao grupo controle. Nenhuma diferença foi detectada entre os grupos na claudicação, escore de inflamação, resgate

analgésico, construção de ninho e efeitos adversos. O ganho de peso foi reduzido em todos os grupos em alguns momentos coincidindo com a redução da ingestão alimentar. A ingestão de água aumentou no grupo controle no D10 ao D11 e no grupo DH no D9 ao D12. Os grupos dipirona apresentaram aumento do comportamento de “grooming” às 4h sendo que o grupo DH também às 24h. O grupo controle apresentou redução progressiva do movimento no teste de campo aberto. Após 2 horas da administração de dipirona ou carprofeno, observou-se o mesmo comportamento, além de redução na frequência de se levantar. Nos dois grupos de dipirona também houve diminuição do comportamento exploratório. Porém, nas avaliações seguintes, observou-se aumento gradativo de todos os parâmetros e redução progressiva do tempo na periferia, o que não ocorreu no grupo carprofeno. Os grupos DL e DH apresentaram menor movimento e comportamento exploratório que nos grupos controle, tramadol e carprofeno às 2h. Os grupos controle e DH apresentaram menor inibição da atividade gástrica da COX-1 quando comparados aos animais que receberam tramadol e carprofeno. Concluindo, os resultados sugerem que a administração de dipirona, em doses baixas ou altas, pode reduzir a inflamação e acelerar o reparo sinovial em um modelo de artrite aguda em ratos induzida por mBSA/CFA, contribuindo para o controle da inflamação articular.