



AVALIAÇÃO DO EFEITO DA ASSOCIAÇÃO ANETOL+CELECOXIBE SOBRE A RESPOSTA INFLAMATÓRIA AGUDA

Stéfani Bueno Panza (PIBIC/CNPq/Uem), Joice dos Santos César (PIBIC/CNPq/Uem), Ana Paula Maziero Gil (mestre), Ciomar Aparecida Bersani-Amado (Orientadora), e-mail: stebpanza@gmail.com

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências Biológicas e da Saúde/Maringá, PR.

Ciências Biológicas/Farmacologia

Palavras-chave: inflamação, anetol, celecoxibe

Resumo

O presente estudo avaliou o efeito da associação anetol+celecoxibe comparativamente a monoterapia com o anetol e o celecoxibe no modelo experimental de edema de pata induzido pela carragenina (Cg). Os experimentos foram feitos utilizando ratos Wistar (200-220g), os quais foram tratados, por via oral, com anetol (31,25; 62,5; 125 and 250 mg/Kg), celecoxibe (2,5; 5,0 and 10 mg/Kg) e associação anetol+celecoxibe em diferentes combinações de dose, uma hora antes da indução do edema. O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de ética da UEM (CEAE/UEM 039-2014). A avaliação da resposta foi realizada pela determinação do volume do edema da pata e da migração de leucócitos. A característica da interação foi feita pela análise de isoblograma. O tratamento dos animais com a associação AN+CEL apenas foi efetivo quando o celecoxibe foi administrado em dose baixa. Quando a associação com dose maior de celecoxibe foi administrada, não foi efetivo na inibição da resposta inflamatória, e até mesmo prejudicial à atividade do anetol. A análise de isoblograma e o IC para as associações resultaram em um efeito de antagonismo entre AN e CEL.

Introdução

O anetol [anetol 1-metoxi-4-benzeno-(1-propenil)], um composto aromático encontrado naturalmente no anis (*Pimpinella anisum*), no anis-estrelado (*Illicium verum*) e no funcho/erva-doce (*Foeniculum vulgare*) é responsável por mais de 90% da composição do óleo essencial. Apresenta muitas propriedades entre as quais ação antioxidante, antibacteriana, fungicida,



anti-inflamatória, analgésica, anestésica, anticarcinogênica, gastroprotetora. A combinação de fármacos é uma opção que se destaca quando se deseja reduzir os efeitos adversos de um determinado fármaco sem reduzir seus efeitos terapêuticos, e/ou aumentar sua eficácia farmacológica. O objetivo principal para o desenvolvimento de AINEs combinados é obter maior eficácia farmacológica, redução da dose e menor toxicidade (Zhang et al., 2011). Em alguns casos, a co-administração de agentes anti-inflamatórios em doses reduzidas pode promover um efeito sinérgico, resultando em uma ação anti-inflamatória maior do que seus compostos isolados ou em antagonismo, onde a resposta anti-inflamatória é reduzida com o uso associado destes compostos (Kolesnikov et al., 2002). Entretanto, existem poucos relatos na literatura sobre a associação de um fármaco anti-inflamatório tradicional com um composto de origem natural. Recentemente, foi demonstrado efeito sinérgico da associação AN+Ibuprofeno (Wisniewski Rebecca et al., 2014). O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade anti-inflamatória da associação anetol+celecoxibe (AN+CEL) comparativamente a monoterapia com anetol e celecoxibe na resposta inflamatória aguda.

Materiais e métodos

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de ética da UEM (CEAE/UEM 039-2014). Foram utilizados ratos Wistar (200-220g). O desenvolvimento da resposta inflamatória, após a injeção intraplantar de 100 µl de solução de carragenina (200 µg/pata), foi avaliado por pletismografia nos períodos subseqüentes de 1, 2 e 4 horas. O tratamento dos ratos com AN (31,25; 62,5; 125; 250 mg/Kg), CEL (2,5; 5,0 e 10,0 mg/Kg) e a associação AN+CEL, foi realizado 1 h antes da indução do edema. Grupos de ratos foram tratados com dose fixa de AN (62,5 mg/kg) variando as doses de CEL (2,5; 5,0; 10,0 mg/Kg) e inversamente com dose fixa de CEL (2,5 mg/Kg) variando as doses de AN (31,25; 62,5; 125 mg/Kg). As características de interação entre os compostos foram avaliadas por isoblograma.

Resultados e Discussão

A injeção intradérmica de carragenina na pata de ratos provoca uma resposta inflamatória local, com pico máximo de edema na 4ª hora após a aplicação do agente irritante. O tratamento dos animais com o AN na dose de 31,25 mg/Kg não reduziu significativamente o edema de pata dos ratos. As doses de 62,5 e 125mg/Kg reduziram o edema de maneira significativa na 4ª hora (28,7% e 40,3%, respectivamente), enquanto que a dose de 250 mg/Kg reduziu significativamente o desenvolvimento do edema na 2ª (34,5%) e 4ª hora (51%). O CEL nas doses de 2,5; 5,0 e 10,0 mg/Kg reduziu



significativamente o edema induzido pela carragenina na 2^o (22,3%, 35% e 46%) e 4^o (45,5%, 49% e 58%). Quando analisamos o efeito da associação de AN+CEL, mantendo a dose do AN (62,5mg/Kg) e variando a dose do CEL (5,0 e 10,0 mg/Kg), observamos um prejuízo da eficácia do celecoxibe quando associado. A associação AN+CEL (62,5mg/Kg+5mg/kg) reduziu o desenvolvimento do edema na 2^o (32,8%) e 4^o hora (35,2%), enquanto a associação AN+CEL (62,5mg/Kg+10mg/Kg) mostrou uma intensidade de efeito inibitório sobre o edema bem menor (18,4%) e somente na 4^o hora após a indução da resposta (Figura 1A). Quando a dose de CEL (2,5 mg/Kg) foi mantida, variando a dose do AN (62,5; 125mg/Kg), ocorreu uma inibição significativa do edema (Figura 1B) na 2^o (39% e 34,8%) e 4^o hora (50,8% e 43%), respectivamente. Tal efeito foi similar ao observado com a monoterapia do CEL. A associação do AN+CEL (31,25mg/Kg + 2,5 mg/Kg) reduziu significativamente o edema somente na 4^o hora (29,5%). No conjunto os dados mostram que dose maior do celecoxibe associada ao anetol não foi efetiva para inibir a resposta inflamatória, prejudicando inclusive a atividade do próprio anetol. Para verificar o tipo de interação entre as associações do AN+CEL foi aplicada a análise de isoblograma e o índice de combinação (IC). A análise de isoblograma consiste de doses dos compostos que provoquem inibição de 50% do edema de pata na 4^o hora. Assim a ID₅₀ para o AN foi de 100 mg/Kg e para o CEL 3 mg/Kg. Para a associação AN (62,5 mg/Kg) + CEL (2,5; 5,0 e 10,0 mg/Kg), foi de 2,4 mg/Kg de celecoxibe e AN (31,25; 62,5 e 125 mg/Kg) + CEL (2,5 mg/Kg), foi de 58 mg/Kg de anetol. A análise de isoblograma e o IC para as associações resultaram em um efeito de antagonismo entre AN e CEL.

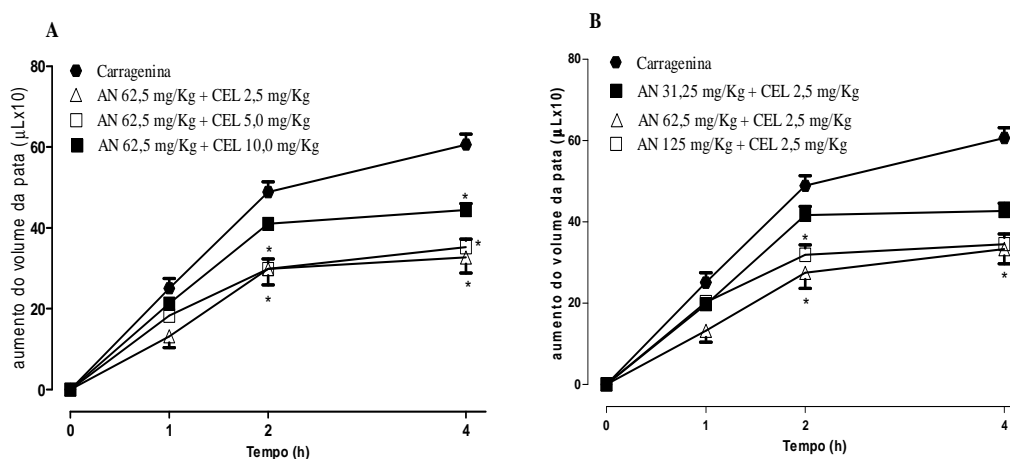


Figura 1- Efeito da associação AN+CEL (A e B) sobre o desenvolvimento do edema de pata induzido pela injeção intraplantar de Carragenina (Cg). Cada ponto representa a média do volume da pata \pm E.P.M. (5-7 ratos/grupo), 1, 2 e 4 h após a injeção de Cg. *P < 0,0001, comparado ao grupo controle (Cg). One-way ANOVA seguido do teste de Tukey.



Conclusão

Os dados mostram que a associação AN+CEL só foi efetiva quando o celecoxibe foi administrado em dose menor e que em dose maior prejudicou a atividade do anetol. A análise de isoblograma evidenciou um efeito de antagonismo entre AN e CEL.

Agradecimentos

Os autores agradecem a assistência técnica de Jaílson Araujo Dantas e Célia Regina Miranda e o suporte financeiro da Fundação Araucária (FA), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Referências

KOLESNIKOV, Y. A.; WILSON, R. S.; PASTERNAK, G. W. Synergistic analgesic interactions between hydrocodone and ibuprofen. **Anesthesia and analgesia**, v. 97, p. 1721–1723, 2002.

ULUGOL, A. The additive antinociceptive interaction between WIN 55,212-2, a cannabinoid agonist, and ketorolac. **Anesthesia and analgesia**, v. 102, 443–447, 2006.

ZHANG, Y.; DU, L.; PAN, H.; LI, L.; SU, X. Enhanced analgesic effects of Propacetamol and Tramadol combination in rats and mice. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 34, p. 349-353, 2011.

WISNIEWSKI-REBECCA, S. E. **Efeito da associação do anetol+ibuprofeno na resposta inflamatória aguda**. 2014. 38p. 30f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2014.