

EFEITO DA ASSOCIAÇÃO ANETOL + IBUPROFENO NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA CRÔNICA

Letícia Aparecida de Oliveira (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Franciele Queiroz Ames (pós graduanda), Ciomar Aparecida Bersani Amado (orientadora), e-mail: cabamado@uem.br

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde/
Departamento de Farmacologia e Terapêutica - Maringá-PR.

Ciência Biológicas/Farmacologia

Palavras-chave: artrite induzida por adjuvante, anetol, ibuprofeno

Resumo:

O objetivo deste estudo foi investigar o efeito da associação anetol + ibuprofeno comparativamente a monoterapia com o anetol e o ibuprofeno na resposta inflamatória crônica experimental. Para isto foi utilizado o modelo de artrite induzida pelo adjuvante completo de Freund em ratos da linhagem Holtzman. O tratamento dos animais ($n = 7$ / grupo) com a associação anetol + ibuprofeno (62,5 + 8,75 mg/Kg), anetol (62,5 e 250 mg/kg) e ibuprofeno (8,75 e 35 mg/kg), foi realizado por via oral (gavagem) em dose única diária por 21 dias. O volume das patas posteriores foi determinado por pletismografia digital e o aparecimento de lesões secundárias foi determinado por um sistema de graduação numérica. Os resultados mostraram que o tratamento com a associação anetol + ibuprofeno reduziu o volume da pata injetada e não injetada no 13º, 17º e 21º dia após a injeção do adjuvante. Adicionalmente, o tratamento com a associação retardou o aparecimento de lesões secundárias. Tal efeito foi de mesma magnitude quando comparado ao efeito do tratamento com ibuprofeno na maior dose (35 mg/Kg). No conjunto, os dados mostraram que a associação anetol + ibuprofeno, utilizando doses baixas, apresenta importante atividade anti-inflamatória no modelo de artrite induzida por adjuvante completo de Freund.

Introdução

Atualmente existem muitos fármacos utilizados para o alívio dos sinais e sintomas da resposta inflamatória, como os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e esteroidais (AIEs), as drogas anti-reumáticas modificadoras da doença (DMARDs), os agentes biológicos, entre outros. Entretanto, estes fármacos muitas vezes não modificam satisfatoriamente o processo patológico responsável pela inflamação. Além disto, podem causar efeitos adversos intensos que podem limitar o seu uso (BATLOUNI, 2010). Assim, o uso de produtos naturais e medicinas tradicionais alternativas que apresentam efeitos terapêuticos favoráveis, porém com menores efeitos

adversos, vem ganhando maior atenção para o tratamento das doenças inflamatórias.

A combinação de fármacos é uma opção que se destaca quando se deseja reduzir os efeitos adversos sem causar redução dos efeitos terapêuticos. Portanto, a associação de um fármaco anti-inflamatório tradicional com um composto de origem natural tem como proposta obter um efeito terapêutico mais eficaz, com efeitos adversos reduzidos. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito da associação anetol + ibuprofeno comparativamente a monoterapia com o anetol e o ibuprofeno na resposta inflamatória crônica experimental.

Materiais e métodos

Foram utilizados ratos machos da linhagem Holtzman, pesando entre 180 e 220g. Os animais foram divididos em grupos ($n = 7$ / grupo): Normal, Artrítico (AIA), Artríticos tratados com: a associação anetol + ibuprofeno (AN + IB - 62,5 + 8,75 mg/Kg), anetol (AN) nas doses de 62,5 mg/kg e 250 mg/kg e ibuprofeno (IB) nas doses de 8,75 e 35 mg/Kg. A artrite foi induzida por uma injeção subcutânea de 100 μ L da suspensão de adjuvante completo de Freund (ACF - *Mycobacterium tuberculosis* inativadas pelo calor e suspensas em óleo mineral na concentração de 0,5%) na superfície plantar da pata esquerda. O tratamento com a associação anetol + ibuprofeno foi realizado por via oral (gavagem) em dose única diária, sendo iniciado no mesmo dia da indução da artrite (dia zero) e continuado por 21 dias. A evolução da resposta inflamatória induzida pelo ACF foi avaliada pelo aumento do volume da pata (edema) e aparecimento de lesões secundárias. O volume das patas posteriores (injetada e contralateral não injetada) foi determinado por pletismografia digital nos dias 1, 3, 6, 9, 13, 17 e 21 após a indução da artrite. O aparecimento de lesões secundárias foi determinado diariamente pelo sistema de graduação numérica (ROSENTHALE, 1970), com início no 10º dia e término no 21º dia após a indução da artrite. Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média (E.P.M.). Os dados foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de Tukey. $P < 0,05$ foi considerado como nível de significância. Todos os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais de Universidade Estadual de Maringá (Protocolo CEUA nº 7896220716).

Resultados e Discussão

A injeção do ACF na pata esquerda dos animais (AIA) desencadeou uma resposta inflamatória intensa. Houve um aumento no volume da pata injetada nas primeiras 24 horas que se manteve até o 9º dia. Após este período, ocorreu um aumento progressivo no volume da pata até o 17º dia, que permaneceu constante até o 21º dia (Fig 1A). Com a evolução da resposta inflamatória, por volta do 9º dia, a pata não injetada (direita)

apresentou um aumento progressivo no seu volume até o 21º dia após a indução da doença (Fig. 1B).

O tratamento dos animais artríticos com ibuprofeno na dose de 35 e 8,75 mg/Kg reduziu o volume da pata injetada (esquerda) no 13º, 17º e 21º dia após a indução da artrite. Da mesma maneira, o tratamento com ibuprofeno nas doses de 35 e 8,75 mg/kg diminuiu o volume da pata contralateral não injetada no 13º, 17º e 21º dia após a injeção do adjuvante, sendo a dose de 35 mg/Kg mais efetiva.

O tratamento com anetol na dose de 250 mg/kg reduziu o volume da pata injetada (esquerda) e não injetada (direita) no 13º, 17º e 21º dia após a indução da artrite. Entretanto, a dose de 62,5 mg/kg não produziu efeito.

O tratamento com a associação anetol + ibuprofeno (62,5 + 8,75 mg/Kg) reduziu tanto do volume da pata injetada quanto da pata não injetada no 13º, 17º e 21º dia após a injeção do adjuvante quando comparado ao grupo artrítico. Tal efeito observado foi de mesma magnitude quando comparado ao efeito do tratamento com ibuprofeno na dose de 35 mg/Kg.

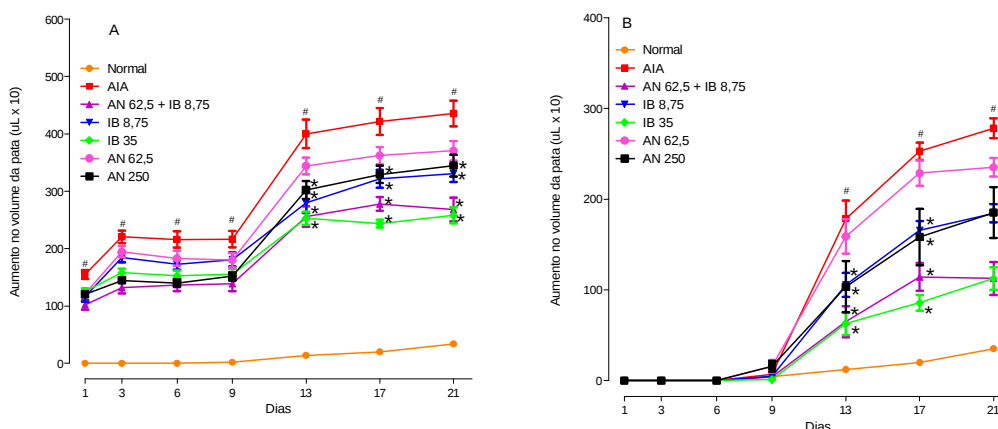


Figura 1. Efeito do tratamento com a associação anetol + ibuprofeno (AN + IB - 62,5 + 8,75 mg/kg) e com a monoterapia com o ibuprofeno (IB - 8,75 e 35 mg/kg) e com o anetol (AN - 62,5mg/kg e 250 mg/Kg) sobre a resposta inflamatória induzida pelo adjuvante completo de Freund (ACF). O tratamento foi realizado diariamente, por via oral, iniciando no mesmo dia da indução da artrite. Cada ponto representa a média $\pm$ E.P.M de 7 animais/grupo. * $P < 0.05$ comparado ao grupo AIA. # $P < 0.05$ comparado ao grupo artrítico controle (AIA). One-way ANOVA seguido do teste de Tukey.

O aparecimento das lesões secundárias no grupo de ratos artríticos controle (AIA) ocorreu a partir do 10º dia após a indução da artrite, aumentando progressivamente até o final do período experimental (21 dias). O tratamento com o ibuprofeno na dose de 35 mg/Kg, anetol na dose de 250 mg/kg e com a associação anetol + ibuprofeno (62,5 + 8,75 mg/kg) retardou o aparecimento das lesões secundárias. Além disso, as lesões secundárias foram mais brandas nos grupos de animais tratados quando comparadas as do grupo AIA. O tratamento com a menor dose de anetol (62,5 mg/kg) e de ibuprofeno (8,75 mg/kg) não alterou as manifestações das lesões secundárias quando comprado aos animais artríticos controle (AIA). Os resultados estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Efeito do tratamento com a associação anetol + ibuprofeno, ibuprofeno e anetol nas lesões secundárias de ratos artríticos.

Grupos	Índice de gravidade											
	Dias após a indução											
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Normal	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)
AIA	1(0-2)	3(2-5)	4(2-5)	4(3-5)	5(4-5)	5(4-5)	5(5-5)	5(5-5)	5(5-5)	5(5-5)	5(5-5)	5(5-5)
AN 62,5 + IBU 8,75	0(0-1)	0(0-2)	2(1-4)	3(1-5)	3(1-5)	5(2-5)	5(2-5)	5(3-5)	5(5-5)	5(5-5)	5(5-5)	5(5-5)
IBU 8,75	1(0-1)	3(2-3)	4(2-5)	4(3-5)	5(3-5)	5(3-5)	5(4-5)	5(4-5)	5(4-5)	5(5-5)	5(5-5)	5(5-5)
IBU 35	0(0-2)	1(0-5)	3(2-5)	3(2-5)	4(3-5)	5(3-5)	5(3-5)	5(3-5)	5(4-5)	5(5-5)	5(5-5)	5(5-5)
AN 62,5	1(0-1)	2(1-3)	4(3-4)	4(3-5)	5(3-5)	5(3-5)	5(4-5)	5(4-5)	5(5-5)	5(5-5)	5(5-5)	5(5-5)
AN 250	0(0-1)	1(0-2)	1(0-3)	2(0-5)	3(0-5)	3(1-5)	4(2-5)	4(2-5)	4(3-5)	5(3-5)	5(4-5)	5(4-5)

A gravidade das lesões variou de 0 a 5 pontos. Cada valor apresentado na tabela corresponde à mediana (n = 7 animais /grupo).

Conclusão

No conjunto, os dados mostraram que a associação anetol + ibuprofeno apresenta atividade anti-inflamatória no modelo de artrite induzida por adjuvante completo de Freund. Este resultado é muito importante, uma vez que a associação de fármacos pode apresentar um efeito antiinflamatório significativo com a utilização de doses menores.

Agradecimento

Os autores agradecem à Fundação Araucária, ao CNPq e à CAPES.

Referências

BATLOUNI, M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94 (4), p.522-563, 2010.

ROSENTHALE, M.E. A comparative study of the Lewis and Sprague Dawley rat in adjuvant arthritis. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie**. v. 188, n. 1, p. 14-22, 1970.