

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA ASSOCIAÇÃO ANETOL + IBUPROFENO NAS ALTERAÇÕES METABÓLICAS HEPÁTICAS EM RATOS ARTRÍTICOS

Ane Caroline Dagues Costa (PIBIC/CNPq/FA/Uem), Franciele Queiroz
Ames, Lívia Bracht, Ciomar Aparecida Bersani Amado, e-mail:
cabamado@uem.br .

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da
Saúde/Maringá-PR.

Ciência Biológicas/Farmacologia

Palavras-chave: antiinflamatórios, associação de fármacos, artrite induzida por adjuvante, metabolismo hepático.

Resumo

Resultados preliminares mostram que a associação do anetol[1-metoxi-4-benzeno-(1-propenil)], um composto aromático de origem natural, e o ibuprofeno, um fármaco anti-inflamatório não esteroidal (AINE), apresenta efeito anti-inflamatório benéfico sobre a artrite induzida por adjuvante (AIA) em ratos. Como já bem demonstrado, esta doença inflamatória, de caráter crônico e imunológico, pode provocar algumas alterações metabólicas no fígado de ratos. No entanto, pelo nosso conhecimento, até o momento nenhum estudo foi realizado para investigar o efeito da associação anetol + ibuprofeno sobre tais alterações metabólicas. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da associação anetol + ibuprofeno sobre as alterações metabólicas hepáticas em ratos artríticos. Os resultados mostraram que os animais artríticos apresentaram um menor consumo de oxigênio basal e após a infusão do substrato quando comparados com o grupo de animais normais. O tratamento com a associação anetol + ibuprofeno não modificou o baixo consumo de oxigênio provocado pela AIA e não causou alterações prejudiciais aditivas no metabolismo hepático destes animais.

Introdução

Estudos prévios mostraram que o anetol [1-metoxi-4-benzeno-(1-propenil)], um composto aromático encontrado naturalmente no anis (*Pimpinella anisum*), anis-estrelado (*Illicium verum*) e funcho/erva-doce (*Foeniculum vulgare*), apresenta importante efeito inibitório sobre a resposta inflamatória aguda e crônica. Nestes estudos, foi verificado que estes efeitos estavam relacionados, pelo menos em parte, a uma atividade inibitória do anetol sobre a produção/liberação de citocinas, quimiocinas, prostaglandinas e óxido nítrico (Domiciano et al., 2012; Ritter et al., 2013; 2017).

Adicionalmente, foi observado que o anetol, mesmo quando administrado por tempo mais prolongado, não provocou alterações nos níveis plasmáticos de transaminases, marcadoras de lesão hepática, assim como nos aspectos morfológico e histológico do tecido hepático (Ritter et al., 2013; Ritter et al., 2017). Também foi demonstrado que a associação anetol + ibuprofeno (anti-inflamatório de referência), em doses baixas de ambos os fármacos, apresenta efeito anti-inflamatório benéfico na artrite induzida por adjuvante (AIA), de mesma magnitude quando comparado com o anetol e o ibuprofeno em monoterapia em doses altas. Isto sugere que o efeito da associação é mais eficaz, com efeitos adversos reduzidos, no tratamento de doenças inflamatórias crônicas.

Estudos anteriores mostram que a AIA provoca algumas alterações metabólicas no fígado de ratos em perfusão isolada. Os efeitos observados são: maior consumo de oxigênio, especialmente no estado de jejum; redução da gliconeogênese; baixo nível de glicogênio; maior capacidade de oxidação de glicose exógena, em paralelo com um aumento da atividade da glicoquinase; respostas metabólicas ao glucagon e ureagênese alterada (Caparroz-Assef et al., 2001). Estas alterações metabólicas no fígado de ratos artríticos podem perturbar uma das funções primordiais do fígado: a manutenção da glicemia e, assim, contribuir para o quadro de caquexia induzido pela doença. Desta forma, é desejável que os agentes utilizados no tratamento da AIA também sejam capazes de prevenir as alterações metabólicas hepáticas causadas pela própria doença.

Até o momento, pelo nosso conhecimento, ainda não foram realizados estudos para avaliar os efeitos do anetol e da associação anetol + ibuprofeno sobre as alterações metabólicas hepáticas induzidas pela AIA. O nosso interesse foi avaliar se a associação é efetiva para melhorar as alterações metabólicas hepáticas induzidas pela AIA, ou se, pelo menos, é capaz de não aumentar estas alterações. Os resultados deste estudo poderão contribuir para um melhor entendimento do efeito do anetol e da associação anetol e anti-inflamatórios tradicionais no tratamento de doenças inflamatórias crônicas.

O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito da associação anetol + ibuprofeno, do anetol e do ibuprofeno na alteração do consumo de oxigênio provocada pela artrite induzida por adjuvante completo de Freund (ACF) em ratos.

Materiais e métodos

Foram utilizados ratos da linhagem Holtzman, pesando entre 180 e 200g. Os animais foram mantidos sob temperatura controlada de 22°C e em ciclo claro/escuro de 12 horas, com água e ração à vontade no biotério setorial do departamento de Farmacologia e Terapêutica da Universidade Estadual de Maringá (UEM).

Os animais foram divididos nos seguintes grupos experimentais, constituídos por sete animais cada grupo: Normal (N), Artrítico (AIA), Artrítico tratado com anetol (AN), ibuprofeno (IB) e associação anetol + ibuprofeno (AN + IB). O

estudo foi realizado utilizando o modelo de perfusão em fígado isolado de ratos. O tratamento dos animais com a associação anetol + ibuprofeno (AN + IB - 62,5 + 8,75 mg/Kg, respectivamente), anetol (AN - 250 mg/Kg e ibuprofeno (IB - 35 mg/Kg), foi realizado por via oral (gavagem) em dose única diária, sendo iniciado no dia da indução da artrite (dia 0) e continuado por 21 dias. Os animais foram mantidos em jejum prévio de 24 h, anestesiados e eutanasiados no 21º dia após a injeção de ACF para a remoção cirúrgica do fígado. O tampão Krebs/Henseleit-bicarbonato (pH 7,4), saturado com mistura carbogênica (oxigênio:dióxido de carbono na proporção de 95:5%) foi utilizado como líquido de perfusão. O substrato L-alanina (2,5 mM) foi infundido no fígado isolado no intervalo entre 10-40 min de perfusão. A concentração venosa de oxigênio foi medida polarograficamente por um eletrodo de platina combinado com um eletrodo de prata/cloreto. As variações na concentração venosa de oxigênio foram registradas e a velocidade de consumo (VO₂) foi calculada a partir da diferença da concentração portal-venosa, da taxa de fluxo e do peso úmido do fígado. 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

O metabolismo hepático dos ratos artríticos se encontra alterado no 21º dia após a indução da artrite. Como observado, o consumo de oxigênio tanto basal, antes da infusão do substrato, como após a infusão do substrato L-alanina, é menor no fígado de animais artríticos quando comparado com os animais normais. O consumo de oxigênio basal, antes da infusão da L-alanina, ocorre devido à oxidação de ácidos graxos endógenos. O tratamento com a associação AN + IB (62,5 + 8,75 mg/Kg), IB (35 mg/Kg) e com o AN (250 mg/kg) não alterou a baixa taxa de consumo de oxigênio induzida pela própria doença.

Conclusão

Os resultados mostraram que embora a administração da associação anetol + ibuprofeno não alterou o baixo consumo de oxigênio causado pela AIA, não provocou alterações prejudiciais aditivas no metabolismo hepático dos ratos artríticos.

Agradecimento

Agradecemos ao CNPq - Fundação Araucária - UEM pelo apoio financeiro.

Referências

Caparroz-Assef, S M., Salgueiro-Pagadigorria, C L., Bracht, A., Kelmer-Bracht, A M., Bersani-Amado, C A. The uncoupling effect of the

nonsteroidal anti-inflammatory drug nimesulide in liver mitochondria from adjuvant-induced arthritic rats. **Cell Biochemistry and Function**, v. 19, p. 117-124, 2001.

Domiciano, T P., Dalalio, M M O., Silva, E L., Ritter, A M V., Estevão-Silva, C F., Ramos, F S., Caparroz-Assef, S M., Cuman, R K N., Bersani-Amado, C A. Inhibitory effect of anethole in nonimmune acute inflammation., **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 386, p. 331–338, 2013.

Ritter, A M V., Domiciano, T P., Verri Jr, W A., Zarpelon, A C., Silva, L. G., Barbosa, C P., Natali, M R M., Cuman, R K N., Bersani-Amado C A. Antihypernociceptive activity of anethole in experimental inflammatory pain. **Inflammopharmacology**, v. 21, p. 187-197, 2013.

Ritter, A M V., Hernandez, L., Rocha B A, Estevão-Silva C F, Wisniewski-Rebecca E S., Cezar J S., Caparroz-Assef S M., Cuman R K N, Bersani-Amado C A. Anethole reduces inflammation and joint damage in rats with adjuvant-induced arthritis. **Inflammation Research**, v. 66, p. 725-737, 2017.