

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA DE NANOCÁPSULAS DE CETOPROFENO EM UM MODELO EXPERIMENTAL DE INFLAMAÇÃO AGUDA

PRISCILA T. RAMOS¹; NATHALIA S. PEDRA²; KENNIA C. A. GALDINO²;
LIEN M. DOS SANTOS²; LETICIA CRUZ²; ELIZANDRA BRAGANHOL³

¹Universidade Federal de Pelotas – priscila.treptow@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas; Universidade Federal de Santa Maria.

³Universidade Federal de Pelotas- elizbraganhol@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, têm aumentado o número de estudos envolvendo o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos, especialmente nanopartículas poliméricas (MORA-HUERTAS *et al.*, 2010). Estes sistemas apresentam dimensões situadas entre 10 e 1000 nm e diferem entre si de acordo com a composição qualitativa e organização em nível molecular (COUVREUR *et al.*, 1995).

Fármacos anti-inflamatórios, tanto para o tratamento agudo como crônico, visam o controle de mecanismos específicos da resposta inflamatória (RAFFA *et al.*, 2010). Na estratégia de busca de novos sistemas carreadores, as nanopartículas biodegradáveis tem emergido como veículos promissores principalmente para fármacos de natureza lipofílica (RAFFA *et al.*, 2010).

As nanopartículas estão relacionadas principalmente por suas propriedades de controle da liberação e transporte de fármacos para sítios de ação específicos, com consequente aumento da eficácia terapêutica e redução dos efeitos adversos como, por exemplo, proteção das mucosas de efeitos lesivos induzidos pela administração de fármacos. Além disso, esses sistemas são capazes de proteger o fármaco frente à degradação enzimática, química ou imunológica.

O cetoprofeno é um antiinflamatório não esteroidal (AINE) que inibe a atividade da enzima ciclooxigenase (COX) levando a uma diminuição da síntese de precursores das prostaglandinas e dos tromboxanos a partir do ácido araquidônico (COSTA *et al.*, 2006), além de inibir a síntese de leucotrienos e a migração de leucócitos para a área inflamada. O objetivo principal deste trabalho foi avaliar sistemas de base nanotecnológica preparados a partir do cetoprofeno em um modelo experimental de inflamação aguda.

2. METODOLOGIA

Modelo de Inflamação aguda

O modelo inflamação aguda usado nesse estudo foi o edema de orelha induzido por óleo de cróton. Foram utilizados camundongos machos C57/BL-6 (8 semanas) os quais foram divididos em seis grupos : I – Acetona (controle veículo 70%); II – Óleo de Cróton (0,1mg/µL); III – Cetoprofeno Livre (10mg/kg), IV - Óleo de Canola (controle veículo, aplicação do volume equivalente ao do cetoprofeno na

forma livre); V- cetoprofeno em nanocápsulas (10 mg/Kg); VI - Nanocápsula Branca (controle veículo, aplicação do volume equivalente ao do cetoprofeno na forma nanoencapsulada). O edema de orelha foi induzido nos animais dos grupos II, III, IV, V e VI por meio da aplicação tópica, na face interna das orelhas, de óleo de cróton diluído em acetona, na concentração de 0,1mg/ μ L. Logo após a aplicação da solução de óleo de cróton os animais dos grupos III e V foram tratados com dose única de cetoprofeno (forma livre e nanoencapsulado) através de gavagem. Após 6 h, os animais submetidos foram submetidos à entanásia e de cada orelha foram retirados discos de 7 mm de diâmetro e estes foram pesados em balança analítica. O protocolo experimental desse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPel (Registro CEEA 1275).

Análise estatística

Os dados foram analisados por análise de variância (ANOVA) de uma via (One-way ANOVA), seguida do teste de *post-hoc* de Duncan. Os resultados foram considerados significativos quando $P \leq 0,05$ e foram expressos como Média \pm Desvio Padrão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados demonstraram que o óleo de cróton induziu edema comprovado pelo aumento do peso das orelhas (Figura 1). Após o tratamento com o anti-inflamatório cetoprofeno na forma livre e cetoprofeno nanoencapsulado, verificou-se que ambos foram capazes de reduzir o edema de orelha. Esse aumento no tamanho das orelhas acontece porque o óleo de cróton é capaz de promover uma resposta inflamatória e hiperproliferativa bastante intensa, assemelhando-se com algumas doenças cutâneas (GÁBOR, 2000). Apesar de haver relatos na literatura que fármacos nanoencapsulados são mais eficazes, devido a sua liberação lenta, este fato não foi observado neste experimento, pois o tempo no qual foi conduzido esse experimento pode ter sido um fator limitante do modelo, neste sentido novos estudos necessitam ser realizados (modelo de edema de orelha crônico) para se verificar as vantagens do cetoprofeno nanoencapsulado.

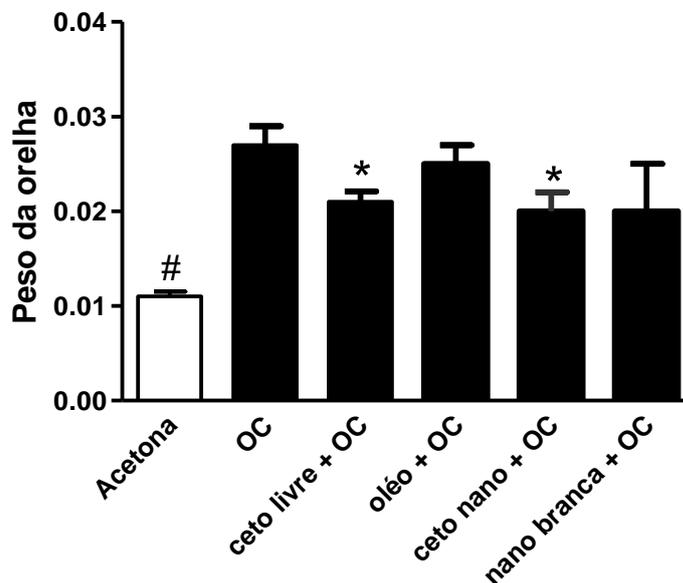


Figura 1. Análise da atividade antiinflamatória do cetoprofeno em um modelo de inflamação aguda. Os dados representam o peso das orelhas de camundongos em gramas. # Diferente de todos os outros grupos para $P < 0.05$. * Diferente dos grupos OC (Óleo de Cróton) e controle para $P < 0.05$.

4. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos neste experimento mostram que, apesar dos dados na literatura indicarem que fármacos nanoencapsulados são mais efetivos em comparação aos fármacos em sua forma livre, isso não foi constatado. Portanto, é necessário a realização de mais estudos, em modelo de experimentação animal crônico, para analisar as vantagens do nanoencapsulamento do cetoprofeno sobre o cetoprofeno na forma livre.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GÁBOR, M. Mouse Ear Inflammation Models and their Pharmacological Applications. Budapeste: Akadémiai Kiadó, 2000.

COSTA, D et al. Biol. Pharm. Bull. V. 29, n.8, 2006.p. 1659 – 1670.

RAFFA V, et al. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2010, Jun; v.19, n.3:p.127-35.

MORA-HUERTAS et al. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. France, 2010.

COUVREUR, P.; DUBERNET, C.; PUISIEUX, F. Controlled drug delivery with nanoparticles: current possibilities and future trends. *European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.41, p. 2-13, 1995.