

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DE NANOCÁPSULAS DE CETOPROFENO EM UM MODELO EXPERIMENTAL DE INFLAMAÇÃO

**PRISCILA T. RAMOS¹; NATHALIA S. PEDRA²; LIEN M. DOS SANTOS²;
ROSELIA M. SPANEVELLO²; LETICIA CRUZ²; ELIZANDRA BRAGANHOL³**

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

²Universidade Federal de Pelotas; Universidade Federal de Santa Maria -
nathaliastark@hotmail.com, lienmapelli@yahoo.com.br, rspanevello@gmail.com,
leli.cs@gmail.com

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 (SCHAFFAZICK et al., 2003).

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 (SCHMALTZ, 2005).

O cetoprofeno é um anti-inflamatório não esteroide (AINE) que inibe a atividade da enzima ciclo-oxigenase (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. Quando administrado, apresenta uma rápida absorção no trato gastrointestinal, com meia vida plasmática curta, necessitando de administrações frequentes para alcançar o resultado terapêutico. Isso leva a elevados níveis de cetoprofeno no estômago, consequentemente gerando complicações gastrointestinais, tais como ulcerações gástricas, causando desconforto para os pacientes (BERNARDI, 2009; MOREIRA, 2012). Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a atividade anti-inflamatória de nanocápsulas de cetoprofeno em um modelo experimental de inflamação subcrônica, buscando assim novas tecnologias em formulações farmacêuticas com o intuito de minimizar o curto tempo de meia-vida, a necessidade de várias administrações diárias por via oral e a ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais deste anti-inflamatório.

2. METODOLOGIA

2.1 ANIMAIS

Foram utilizados camundongos machos C57/BL-6 com oito semanas de vida pesando entre 20 - 30 g, fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas. Os animais foram mantidos em sala com temperatura

controlada ($21 \pm 2^{\circ}\text{C}$), com ciclo de claro escuro de 12 horas e com livre acesso à água e ração. Os procedimentos envolvendo animais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPel (CEEA 1275).

2.2 MODELO DE INFLAMAÇÃO SUBCRÔNICA E TRATAMENTO COM CETOPROFENO

O modelo de inflamação subcrônica usado nesse estudo foi o edema de orelha induzido por múltiplas aplicações do óleo de cróton em dias alternados durante 9 dias (RAUH, 2011). Os animais foram divididos em 6 grupos : I – acetona (controle veículo 70%); II – óleo de Cróton (0,1mg/ μL); III – cetoprofeno livre (10mg/kg), IV - óleo de canola (controle veículo, do cetoprofeno na forma livre); V- cetoprofeno em nanocápsulas (10 mg/Kg); VI - nanocápsula branca (controle veículo, do cetoprofeno na forma nanoencapsulada). Os animais dos grupos II, III, IV, V e VI receberam aplicação de 20 μL de óleo de cróton diluído em acetona nas orelhas a partir do primeiro dia do experimento e foram tratados diariamente por via oral (gavagem) a partir do quinto dia do experimento com cetoprofeno na forma livre, óleo de canola, cetoprofeno em nanocápsulas e nanocápsula branca. O edema das orelhas foi avaliado diariamente com o auxílio de um micrômetro digital (Digimess®). No término do experimento (9° dia) os animais foram previamente anestesiados e submetidos a eutanásia.

2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados por análise de variância (ANOVA) de duas vias (two-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 foi capaz de induzir edema nas orelhas dos animais, comprovado pelo aumento da espessura das orelhas. O tratamento com cetoprofeno na forma livre foi capaz de reduzir em 38,23% e 43,75% o edema induzido por óleo de cróton no 8° e 9° dia de tratamento, respectivamente. Por outro lado, o tratamento com cetoprofeno na forma nanoencapsulada mostrou-se mais eficaz, reduzindo o edema em 59,5%, 64,7% e 71,25% no 7°, 8° e 9° dia de tratamento, respectivamente (Figura 1).

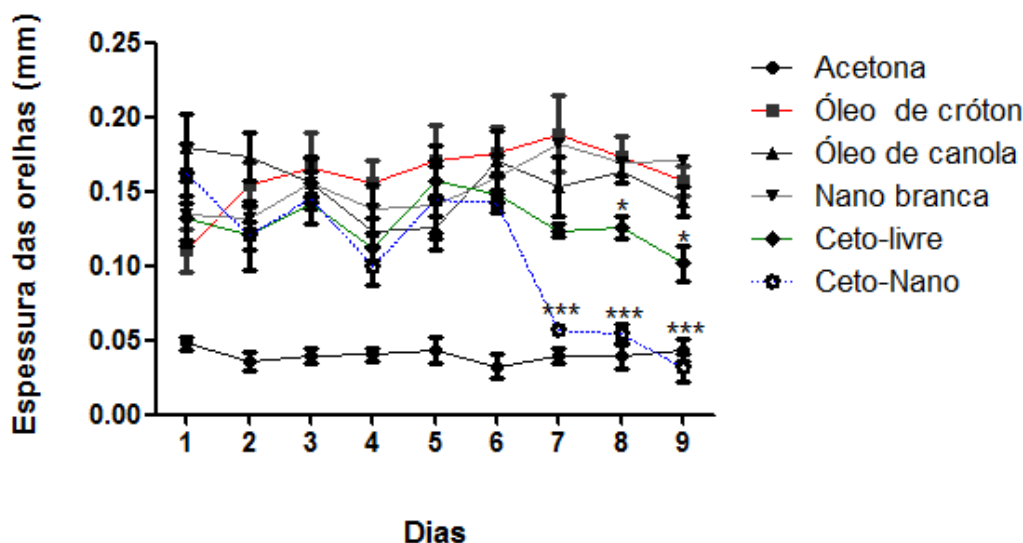


Figura 1. Análise da atividade anti-inflamatória do cetoprofeno em um modelo de inflamação subcrônica induzida pela aplicação de óleo de cróton na orelha de camundongos. Os dados representam a espessura das orelhas em milímetros. *Diferente do grupo óleo de cróton ($P \leq 0,05$); ***Diferente dos grupos óleo de cróton e cetoprofeno na forma livre ($P \leq 0,01$).

O 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). Sugere-se que fármacos na forma nanoencapsulada ficam mais restritos aos sítios de ação no tecido e nas células alvo da inflamação, devido a sua liberação mais prolongada. Contudo, isso não pode ser observado com o fármaco na forma livre, pois o cetoprofeno livre apresenta uma meia-vida curta (0,5 - 2 horas), sendo rapidamente excretado. Tais resultados sugerem algumas vantagens em se utilizar o cetoprofeno em nanocápsulas para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas, as quais necessitam de administração continuada do fármaco.

4. CONCLUSÕES

Pode-se verificar as vantagens do nanoencapsulamento uma vez que o tratamento com cetoprofeno nanoencapsulado reduziu o edema formado de forma mais eficaz que cetoprofeno na forma livre. Nesse contexto, a utilização de moléculas nanoencapsuladas representa uma ferramenta promissora para a aplicação sítio direcionada de fármacos, constituindo uma estratégia terapêutica interessante para o tratamento de doenças inflamatórias.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERNARDI, A. ; ZILBERSTEIN, ACCV.; JAGER, E.; CAMPOS, M.M.; MORRONE, F.B.; CALIXTO, J.B. ; POHLMANN, A.R.; GUTERRES, S.S. ; BATTASTINI, A.M.O. Effects of indomethacin-loaded nanocapsules in experimental models of inflammation in rats. **British Journal of Pharmacology**, v. 158, p. 1104-1111, 2009.

COSTA, D.; Moutinho, L.; Lima, J.L.F.C.; Fernandes, E. Antioxidant Activity and Inhibition of Human Neutrophil Oxidative Burst Mediated by Arylpropionic Acid Non-steroidal Antiinflammatory Drugs. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 29, n. 8, p. 1659-1970, 2006.

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

MORA-HUERTAS, C.E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, France, v. 385, p. 113-142, 2010.

MOREIRA, K.; MIRANDA, N. L.; ZÉTOLA, M. PEZZINI, R.B.; BAZZO, C.G. Comprimidos contendo microesferas de cetoprofeno como sistema de liberação bifásica. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n.1, p. 71-76, 2012.

RAFFA, V.; VITTORIO, O.; RIGGIO, C.; CUSCHIERI A. Progress in nanotechnology for healthcare. **Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies**, v. 19, p.127–35, 2010.

RAUH, L.K. et al. Effectiveness of Vernonia scorpioides ethanolic extract against skin inflammatory processes. **Journal of Ethnopharmacology**, Paraná, v. 138, p. 390-397, 2011.

SCHAFFAZICK, S.R.; GUTERRES, S.S.; FREITAS, L.L.; POHLMANN, A.R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v.26, p.726-737, 2003.

SHMALTZ, C.; SANTOS, J.V.; GUTERRES, S.S. Nanocápsulas como uma tendência promissora na área cosmética: a imensa potencialidade deste pequeno grande recurso. **Infarma**, Porto Alegre, v.16, nº 13-14, 2005.