

EFEITO ANTIÁLGICO DA ROXITROMICINA SOBRE O TESTE DE CONTORÇÃO INDUZIDO PELO ÁCIDO ACÉTICO EM CAMUNDONGOS

ANTIALGIC EFFECT OF ROXITHROMYCIN ON THE ACETIC ACID-INDUCED WRITHING RESPONSE IN MICE

Fernando Mendes de Almeida*
Liliane Arato**
Ana Carolina Ferreira***

RESUMO

No presente estudo, os autores compararam a eficácia da roxitromicina, um antimicrobiano macrolídico (20 mg/kg), com uma droga antiinflamatória, o nimesulide (4 mg/kg), na redução das contorções evocadas pelo ácido acético em camundongos. Foram utilizados 24 animais distribuídos em 3 grupos: salina, roxitromicina e nimesulide. Os resultados obtidos mostraram que tanto o grupo tratado com nimesulide quanto o tratado com roxitromicina apresentaram uma redução nas contorções abdominais produzidas pelo ácido acético quando comparados com a salina ($P < 0,001$). Quando os grupos tratados foram comparados, o grupo do nimesulide apresentou maior redução nas contorções em relação ao da roxitromicina ($P < 0,01$). Conclui-se que embora a roxitromicina possua atividade antiálgica, esta é inferior a do nimesulide quando empregada nas doses propostas.

UNITERMOS

Roxitromicina, contorções abdominais, dor.

SUMMARY

Antibiotic macrolides have been reported over the years as having anti-inflammatory activity. The aim of the present study was to evaluate the efficacy of roxithromycin (20 mg/kg, orally), a new macrolide, on controlling pain response using the acetic acid-induced writhing test in mice. Nimesulide (4mg/kg, orally), a non-steroidal anti-inflammatory drug was used as a positive control. The results showed that roxithromycin reduced frequency of the writhing response but in a lesser de-

gree when compared to nimesulide. It was concluded that roxithromycin does have analgesic effect, although secondary to its anti-infective capacity.

UNITERMS

Roxithromycin, writhing response, pain.

INTRODUÇÃO

Os efeitos antiinflamatórios dos macrolídios têm sido objeto de discussão há mais de duas décadas. Estes efeitos parecem ter resultado em melhora dos quadros de asma (ITKIN & MENZEL⁹, 1970; SPECTOR et al.²³, 1974; MIYATAKE et al.^{15,16}, 1991). Também foi observada redução na severidade da asma brônquica com a utilização da eritromicina. Outros autores verificaram ainda que a eritromicina e os macrolídios mais modernos são responsáveis por melhoras acentuadas em quadros respiratórios patológicos ligados à fenômenos inflamatórios (KADOTA et al.¹⁰, 1994; SHIRAI et al.²², 1995). Outras comprovações do efeito antiinflamatório dos macrolídios têm sido sugeridas pelo uso dos mesmos no tratamento da acne (EADY et al.⁶, 1982; SCHOLTZ²³, 1977) e em diversos modelos experimentais (DALZIEL et al.⁵, 1987; TARAYRE et al.²⁵, 1987; PLEWIG & SCHOPF¹⁹, 1975; KITA et al.¹¹, 1993; KONNO et al.¹², 1993; KONNO et al.¹³, 1994).

Diversos trabalhos têm tentado explicar o mecanismo de ação responsável por este efeito antiinflamatório adicional dos antimicrobianos macrolídios. A redução da migração de neutrófilos e a diminuição da produção de citocinas têm sido reportadas por alguns estudos (KITA et al.¹¹, 1993; KONNO et al.¹², 1993; KONNO et al.¹³, 1994), e a intera-

* Professor Adjunto da Área de Farmacologia do Departamento de Ciências Fisiológicas ICB/UFG.

** Professora Assistente da Área de Fisiologia do Departamento de Ciências Fisiológicas ICB/UFG.

*** Graduanda do Curso de Odontologia – UFG.

ção macrolídeo-célula da série branca tem sido apontada como um fator importante neste processo. Também deverá ser considerada a capacidade que os macrolídeos apresentam de se acumularem no interior das células como aspecto importante na redução da inflamação (AGEN et al.¹, 1993). Recentemente, três novos compostos macrolídeos (azitromicina, claritromicina e roxitromicina) surgiram no mercado com perfil farmacocinético mais favorável que a eritromicina (NILSEN¹⁹, 1995; CARBON⁴, 1995). Dentre estes, destaca-se a roxitromicina com a melhor performance farmacocinética (NILSEN¹⁹, 1995). A roxitromicina foi também comparada a azitromicina e a claritromicina quanto a capacidade de inibição do edema de pata provocada pela carregeniina (SCAGLIONI & ROSSONI²⁰, 1998). Estes autores concluíram que a roxitromicina é, dentre os três macrolídeos analisados, a melhor droga no controle do edema.

Outro aspecto importante no evento inflamatório é a ocorrência de dor. Durante o processo flogístico, diversas substâncias pró-álgicas são liberadas no sítio inflamatório, dentre elas, destacam-se as prostaglandinas. Assim, torna-se relevante, ao se analisar a resposta inflamatória, preocupar-nos com a resposta dolorosa. Em função disto, o objetivo deste trabalho foi o de avaliar a capacidade de redução da dor por parte da roxitromicina, quando comparada com o nimesulíde e solução salina, no teste de contorção induzido por ácido acético em camundongos. Para tanto, utilizamos as mesmas dosagens já testadas para a resposta inflamatória destes fármacos (SCAGLIONI & ROSSONI²⁰, 1998).

MATERIAL E MÉTODO ANIMAIS E TRATAMENTOS

Foram utilizados 24 camundongos machos (*Mus musculus*), provenientes do Biotério da UFG, com peso na faixa de 25 a 35 gramas, divididos em 3 grupos de 8 elementos cada. Aos animais não foi feita nenhuma restrição alimentar e água foi fornecida "ad libitum".

Cada grupo recebeu um tratamento distinto por via oral, 1 hora antes do teste de contorção. O primeiro grupo foi tratado com salina (cloreto de sódio a 0,9%) na dose de

0,1 mL/10g. O segundo grupo recebeu roxitromicina (RULID D[®] - comprimidos de 50 mg - Hoechst Marion Roussel) na concentração de 20 mg/kg de peso, e o terceiro grupo, o nimesulíde (SCAFLAN[®] - comprimidos de 100 mg - Schering - Plough) na concentração de 4 mg/kg. Os comprimidos foram dissolvidos em água destilada com auxílio de um agitador magnético.

TESTE DE CONTORÇÃO ABDOMINAL INDUZIDA POR ÁCIDO ACÉTICO

Todos os animais foram injetados com ácido acético a 1% (10 mL/Kg, i.p.), 60 minutos após os tratamentos. As contorções abdominais, seguidas das torções do tronco e extensão dos membros posteriores (VACHER et al.²⁶, 1964), provocadas pela iritação causada pelo ácido acético na cavidade peritoneal, foram contadas durante um período de 30 minutos. Os resultados foram expressos pela média apurada em cada grupo no período de avaliação (30 minutos). Os resultados também foram expressos em porcentagem relativa ao número de contorções observadas no grupo controle durante 30 minutos.

TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS DADOS

Os dados obtidos de cada grupo foram avaliados pela análise de variância (ANOVA), seguidos pelo teste de Student-

Newman-Keuls, onde todos os grupos foram comparados. Valores de $P < 0,05$ foram considerados significantes.

RESULTADOS

Todos os animais, de todos os grupos estudados, apresentaram contorções abdominais, independentemente do tratamento empregado. O grupo controle foi o que, em média, apresentou o maior número de contorções (53,75), no intervalo de 30 minutos. O grupo que recebeu nimesulíde (4 mg/kg de peso) apresentou, em média, 28,62 contorções, o que representa uma redução de 46,76% em relação ao resultado obtido no grupo controle, sendo aquela estatisticamente significativa ($P < 0,001$). A média de contorções observadas no grupo da roxitromicina foi de 37,50, o que significa uma redução percentual em relação ao controle de 30,24%, sendo também significativa ($P < 0,001$) quando comparada com o grupo controle. A Fig. 1 mostra as médias obtidas de cada grupo. De acordo com os resultados descritos, percebe-se que a roxitromicina mostrou ser 16,52% menos eficaz que o nimesulíde na redução das contorções provocadas pelo ácido acético. Esta diferença encontrada entre os grupos tratados é estatisticamente significativa ($P < 0,01$).

DISCUSSÃO

O fenômeno inflamatório é marcado

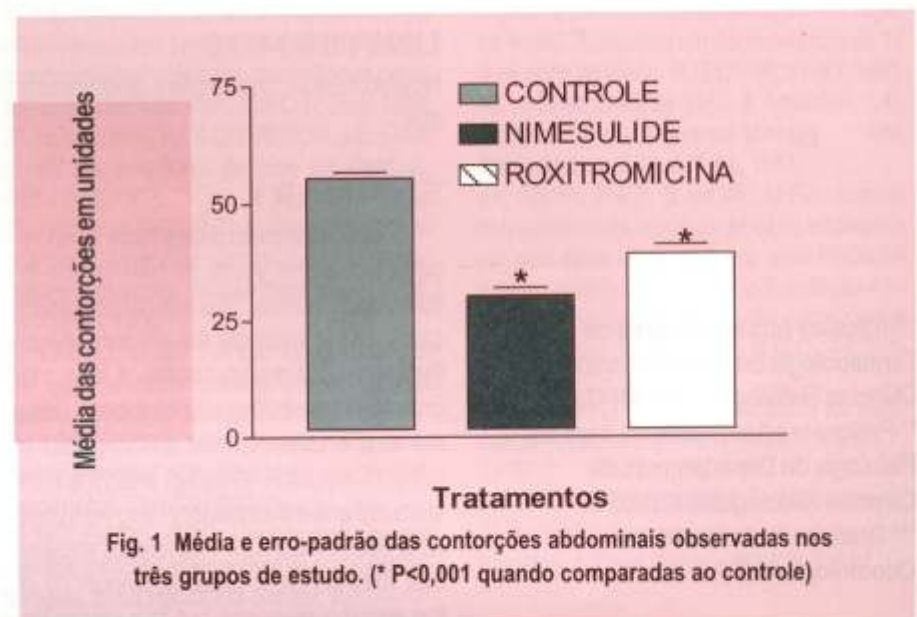


Fig. 1 Média e erro-padrão das contorções abdominais observadas nos três grupos de estudo. (* $P < 0,001$ quando comparadas ao controle)

por 4 eventos: edema, calor, rubor e dor. Quanto a esta última característica, diversos componentes atuam no sentido de sensibilizar as terminações nervosas livres. Atualmente, os mecanismos da dor inflamatória são explicados como o resultado da liberação de vários mediadores químicos endógenos pelos tecidos lesados. FERREIRA⁷ (1990) coloca que os mediadores químicos da dor inflamatória podem atuar ativando diretamente os nociceptores, caso da histamina e bradicinina, ou causando a sensibilização destes (serotonina, eicosanóides, mediadores simpatomiméticos, interleucina – 1 e o fator ativador de plaquetas – PAF). A sensibilização dos nociceptores, também chamada de hiperalgesia, é um mecanismo bioquímico ainda não totalmente compreendido. Entretanto, existem evidências de que o aumento da concentração de íons cálcio e de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico), no interior dos nociceptores, parecem desempenhar uma importante função neste processo (FERREIRA⁷, 1990).

No modelo de contorção induzido pelo ácido acético, diversos mediadores endógenos indicam ter um importante papel no desencadeamento da hiperalgesia e a roxitromicina, segundo diversos autores, parece diminuir a quantidade destas substâncias. KADOTA et al.¹⁰, 1994, cultivaram neutrófilos a partir de fluido bronco-alveolar (BAL) de seus pacientes tratados com roxitromicina. Estes autores encontraram uma redução nas concentrações de interleucina e no número de neutrófilos. Existem evidências de que a qui-

miotaxia para polimorfonucleares seja afetada por macrolídeos (TAMAOKI et al.²⁴, 1994). Sem dúvida alguma, os polimorfonucleares são uma proteção antimicrobiana importante, contudo contribuem significativamente para o processo inflamatório local e a conseqüente destruição tecidual pela liberação de enzimas proteolíticas e pelo fomento de reações oxidativas. Os macrolídeos, incluindo a roxitromicina, reduzem os fenômenos oxidativos advindos de células fagocitárias (LABRO et al.¹⁴, 1989; HAND et al.⁹, 1990).

A produção de citocinas também parece ser importante no aparecimento e manutenção da dor inflamatória. A produção de interleucina 1b e do fator de necrose tumoral α (TNF- α) foram inibidos pela roxitromicina de maneira dose-dependente em monócitos obtidos a partir de sangue periférico humano (YOSHIMURA et al.²⁷, 1995). Outro modelo, onde foram utilizados camundongos, também mostrou uma inibição dose-dependente de diversas interleucinas e de TNF- α (KONNO et al.¹², 1993; KONNO et al.¹³, 1994).

Os eicosanóides, notadamente as prostaglandinas, são substâncias moduladoras das sensações dolorosas, sendo os principais alvos de ação dos chamados antiinflamatórios não-esteróides (AINEs). Neste aspecto, SCAGLIONI & ROSSONI²⁰ (1998) reportam que num experimento executado por eles, onde empregaram esponjas embebidas em carregenina e implantadas em ratos tratados ou não com roxitromicina, houve, no primeiro grupo, uma nítida inibição de

prostaglandina E2 e de tromboxana B4, sem interferência significativa sobre o número de polimorfonucleares e nas concentrações de leucotriena B4.

Estudos realizados utilizando-se do modelo de contorção abdominal evocado pelo ácido acético têm mostrado que as prostaglandinas (principalmente as prostacilinas) são os principais mediadores envolvidos neste processo algico (BERKENKOPF & WEICHMAN², 1988; MURATA et al.¹⁷, 1997). Em nosso trabalho observamos uma redução do número de contorções no grupo tratado com o nimesulide e no grupo que recebeu a roxitromicina quando comparados com o controle ($P < 0,001$). Ao se comparar os dois grupos tratados, verificou-se que o nimesulide apresentou uma redução de 23,68% do total de contorções em relação ao grupo da roxitromicina, estatisticamente significativa ($P < 0,01$).

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos indicam que a roxitromicina apresenta atividade antiálgica que acompanha resultados de outro trabalho que mostrou sua atividade antiinflamatória (SCAGLIONI & ROSSONI²⁰, 1998). Estes resultados podem, talvez, apontar o uso destes antimicrobianos em diversas patologias bucais onde um agente antiinfecioso estaria associado a um desejável controle dos fenômenos inflamatórios. Contudo, outros estudos serão bem-vindos no sentido de se esclarecer a validade clínica dos resultados experimentais ora obtidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGEN, C. et alli. Macrolide antibiotics as anti-inflammatory agents: roxithromycin in a unexpected role. *Agents Actions*, 38: 85-90, 1993.
2. BERKENKOPF, J & WEICHMAN, B.M. Production of prostacyclin in mice following intraperitoneal injection of acetic acid, phenylbenzoquinone and zymosan: its role in the writhing response. *Prostaglandins*, 36: 693-709, 1988.
3. BRAND, L. M. et alli. Anti-inflammatory pharmacology and mechanism of the orally active capsaicin analogs, NE-19550 and NE-28345. *Agents Actions*, 31: 329-40, 1990.
4. CARBON, C. Clinical relevance of intracellular and extracellular concentration of macrolides. *Infection*, 23(Suppl. 1): 10-14, 1995.
5. DALZIEL, K. et alli. The effect of tetracycline and erythromycin in a model of acne-type inflammation. *Br. J. Exp. Pathol.*, 68: 67-70, 1987.
6. EADY, E. A. et alli. The use of antibiotics in acne therapy: oral or topical administration? *J. Ant. Chem.*, 10: 89-115, 1982.
7. FERREIRA, S.H. A classification of peripheral analgesics based upon their mode of action. In: SANDLER, M. & COLLINS, G.M., *Migraine:*

spectrum of ideas. Oxford: University Press, 1990. 59-72p.

8. HAND, W. L. et alii. Antibiotic inhibition of the respiratory burst response in human polymorphonuclear leukocytes. *J. Ant. Chem.*, 34: 863-70, 1990.

9. ITKIN, I. H. & MENZEL, M. L.. The use of macrolide antibiotic substances in the treatment of asthma. *J. Allergy*, 45: 146-62, 1970.

10. KADOTA, J. et alii. Roxithromycin treatment in patients with chronic lower respiratory tract disease - its clinical efficacy and effect on cytokine. (In Japanese) *Kansenshogaku Zasshi*, 68: 27-33, 1994.

11. KITA, E. et alii. Alterations of host response by a long-term treatment of roxithromycin. *J. Ant. Chem.*, 32: 285-94, 1993.

12. KONNO, S. et alii. Anti-allergic activity of roxithromycin: inhibition of interleukin-5 production from mouse T lymphocytes. *Life Sci.*, 52: 25-30, 1993.

13. KONNO, S. et alii. Antiasthmatic activity of a macrolide antibiotic, roxithromycin: analysis of possible mechanisms *in vitro* and *in vivo*. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 105: 308-16, 1994.

14. LABRO, M. T. et alii. Comparison of the *in vitro* effects of several macrolides on the oxidative burst of human neutrophils. *J. Ant. Chem.*, 24: 561-72, 1989.

15. MIYATAKE, H. et alii. Effect of erythromycin on bronchial hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Arzneimittelforschung*, 41: 552-6, 1991.

16. MIYATAKE, H. et alii. Erythromycin reduces the severity of bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Chest.*, 99: 670-3, 1991.

17. MURATA, T. et alii. Increased thrombotic tendency, decreased inflammatory responses and hypoalgesia in prostacyclin receptor-deficient mice. *Nature*, 388: 678-682, 1997.

18. NILSEN, O. G. Pharmacokinetics of macrolides. Comparison of plasma, tissue and free concentrations with special reference to roxithromycin. *Infection*, 23 (Suppl.1): 5-9, 1995.

19. PLEWIG, G & SCHOPF, E. Anti-inflammatory effects of antimicrobial agents *in vitro* study. *J. Invest. Dermatol.*, 65: 532-6, 1975.

20. SCAGLIONE, F & ROSSONI, G. Comparative anti-inflammatory effects of roxithromycin, azithromycin and clarithromycin. *J. Ant. Chem.*, 41 (Suppl.B): 47-50, 1998.

21. SCHOLTZ, J. R. Management of acne vulgaris. *Ration Drug Ther.*, 11: 1-6, 1977.

22. SHIRAI, T. et alii. Effect of 14-membered ring macrolide therapy on chronic respiratory tract infections and polymorphonuclear leukocyte activity. *Intern. Med.*, 34: 469-74, 1995.

23. SPECTOR, S. L. et alii. Troleandomycin: effectiveness in steroid-dependent asthma and bronchitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 54: 367-79, 1974.

24. TAMAOKI, J. et alii. Macrolide antibiotics protect against endotoxin-induced vascular leakage and neutrophil accumulation in rat trachea. *J. Ant. Chem.*, 38: 1641-3, 1994.

25. TARAYRE, J. P. et alii. Cutaneously applied erythromycin base reduces various types of inflammatory reactions in mouse ear. *Int. J. Tissue React.*, 9: 77-85, 1987.

26. VACHER, J. et alii. A propos de quelques produits usuel. Comparaison de deux méthodes d'étude des analgésiques. *Med. Exp.*, 11: 51-58, 1964.

27. YOSHIMURA, T. et alii. Effects of roxithromycin on proliferation of peripheral blood mononuclear cells and production of lipopolysaccharide-induced cytokines. *Biol. Parm. Bull.*, 18: 876-81, 1995.

Anuncie na Robrac

Informações: ABO-GO

(62) 287-1119

Contato comercial: Mais Comunicação

(62) 285-5024

e-mail: maiscom@ih.com.br



OTHOSCOPE

EQUIPAMENTOS HOSP. LTDA.
COMÉRCIO E ASSISTÊNCIA TÉCNICA.
EQUIPAMENTOS E MATERIAIS ODONTOLÓGICOS
MÉDICO HOSPITALARES E PARA LABORATÓRIOS
ESPECIALIZADO EM REFORMAS E PINTURAS



Nova Sede
Própria

João Luiz B. Meirelles
Fone: (62) 224-8666
Fax: (Ramal) 201
Av. Oeste, 107 - St. Aeroporto
CEP 74075-110 - Goiânia-GO



Valéria de Bastos Carvalho
ODONTOPEDIATRA
CRO-GO 2411

Av. Goiás, 315, Sala 901 - Ed. Itamaraty - Centro - CEP 74 005-010 - Goiânia - GO

Fone: (62) 229-4505 / 9975-6818
e-mail: valebr@ih.com.br