

Resumo da Tese:

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS: *Paracoccidioides brasiliensis* é um fungo que provoca uma micose sistêmica, a Paracoccidioidomicose (PMC). O tratamento é feito com itraconazol. Estudos experimentais demonstram que a associação de fármacos e compostos naturais pode atuar com sinergismo, com doses bastante reduzidas. O anetol (AN), composto do óleo essencial do anis estrelado, apresenta efeito anti-inflamatório e fungicida. O objetivo do presente trabalho foi avaliar a eficácia do AN e da associação anetol+itraconazol (AN+IT) na artrite induzida por *P. brasiliensis*; comparativamente ao tratamento com o itraconazol (IT). **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foram utilizados ratos da linhagem Wistar, machos, pesando 180 -200 g. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética Animal da Universidade Estadual de Maringá (CEAE/UEM 125/2010). A artrite séptica foi induzida pela injeção intra-articular, de 100 µl da suspensão Pb18, no joelho direito da pata posterior. Os ratos foram divididos em grupos: controle, artrítico, e artríticos tratados com IT (doses 12,5, 25 e 50 mg/Kg), AN (doses de 62,5, 125 e 250 mg/Kg) e a associação de AN+IT (doses de 62,5 e 12,5 mg/Kg). Os tratamentos foram realizados por gavagem, em dose única por 14 dias. Os parâmetros avaliados foram: edema de joelho, número de leucócitos recrutados na cavidade articular, peso corporal, marcha, níveis plasmáticos de óxido nítrico, atividade de transaminases plasmáticas (AST e ALT), nível de TNF tecidual, anticorpos anti-Pb e análises histológicas (Hematoxilina-eosina e Grocott). **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** *P. brasiliensis* promoveu a formação de edema no joelho do animal a partir do 3º dia até o 14º dia. Elevou o recrutamento de leucócitos, nível plasmático de NO, nível tecidual de TNF e anticorpos anti-Pb. Na coloração de Grocott foi visualizado o fungo e na coloração HE o grande infiltrado celular e a degradação articular, não apresentaram variação de peso ou alteração nas enzimas hepáticas, mas a distância percorrida no teste diminuiu quando comparados aos animais normais. O tratamento com IT e associação AN+IT, reduziram o edema articular, o recrutamento celular, os níveis plasmáticos de NO e anti-Pb, reduziu o infiltrado inflamatório na membrana sinovial e a degradação articular do joelho, melhorando a marcha dos animais. A dose de IT (50 mg/kg) reduziu significativamente o nível de TNF tecidual. O AN em todas as doses testadas inibiu o edema das articulações, o recrutamento celular no local da infecção e melhorou a marcha dos animais. A redução do nível de NO e a prevenção da degeneração da cartilagem da articulação do joelho na dose de AN 250 mg/kg. A associação de AN+IT reduziu o edema, o recrutamento de leucócitos, os níveis de NO, TNF e anti-Pb. **CONCLUSÃO:** A artrite séptica se apresenta como uma resposta infecciosa local bastante intensa no 14º dia. Os tratamentos com o IT, nas doses de 12,5; 25, 50 mg/kg, e com a associação AN + IT em doses bem menores (62,5+12,5 mg/kg), mostraram um efeito inibitório similar sobre o desenvolvimento da artrite. O AN, mesmo em doses alta (250 mg/kg), não apresentou a mesma eficácia farmacológica, quando comparado ao IT e a associação AN + IT, neste modelo experimental.

Palavras-Chaves:anetol; itraconazol; *Paracoccidoides brasiliensis*.**Abstract:**

INTRODUCTION AND OBJECTIVES: *Paracoccidioides brasiliensis* is a fungus that causes a systemic mycosis, Paracoccidioidomycosis (PMC). Treatment is done with itraconazole. Experimental studies demonstrate that the association of drugs and natural compounds can act with synergism, with very low doses. Anethole (AN), composed of the essential oil of star anise, has an anti-inflammatory and fungicidal effect. The objective of the present study was to evaluate the effectiveness of AN and the association of anethole + itraconazole (AN + IT) in arthritis induced by *P. brasiliensis*; compared to treatment with itraconazole (IT). **MATERIALS AND METHODS:** Male Wistar rats, weighing 180 - 200 g, were used. The protocol was approved by the Animal Ethics Committee of the State University of Maringá (CEAE / UEM 125/2010). Septic arthritis was induced by intra-articular injection, of 100 µl of suspension Pb18, in the right knee of the posterior paw. The rats were divided into groups: control, arthritic, and arthritic treated with IT (doses 12.5, 25 and 50 mg / kg), AN (doses of 62.5, 125 and 250 mg / kg) and the association of AN + IT (doses of 62.5 and 12.5 mg / kg). Treatments were performed by gavage, in a single dose for 14 days. The evaluated parameters were knee edema, number of

leukocytes recruited in the joint cavity, body weight, gait, plasma levels of nitric oxide, activity of plasma transaminases (AST and ALT), level of tissue TNF, anti-Pb antibodies and histological analysis (Hematoxylin-eosin and Grocott). **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** *P. brasiliensis* promove a formação de edema no joelho do animal a partir do 3º dia até o 14º dia. Elevar o recrutamento de leucócitos, nível plasmático de NO, nível tecidual de TNF e envio anti-Pb. A coloração de Grocott foi visualizada em um fungo e a coloração ELE grande infiltrado celular e uma degradação articular, não apresentou variação de peso ou alteração nas enzimas hepáticas, mas teve uma distância percorrida menor no teste diminuído quando comparados aos animais normais. Tratamento com IT e associação AN + IT, redução ou edema articular, recrutamento celular, níveis plasmáticos de NO e anti-Pb, redução ou infiltração inflamatória na membrana sinovial e degradação articular do joelho, melhorando a marcha dos animais. Uma dose de IT (50 mg / kg) reduz o nível de TNF tecidual. O AN em todas as doses testadas inibidas ou edema das articulações, recrutamento celular no local da infecção e melhor a marcha dos animais. A redução do nível de NO e a prevenção da degeneração da cartilagem da articulação do joelho na dose de AN 250 mg / kg. A associação de AN + IT reduz o edema, o recrutamento de leucócitos, os níveis de NO, TNF e anti-Pb. **CONCLUSÃO:** A artrite séptica apresenta como uma resposta infecciosa local bastante intensa no dia 14º. Os procedimentos com TI, doses de 12,5; 25, 50 mg / kg, e associa AN + IT em doses bem menores (62,5 + 12,5 mg / kg), desempenham um efeito inibitório semelhante sobre o desenvolvimento da artrite. O AN, mesmo em doses altas (250 mg / kg), não apresentou a mesma eficácia farmacológica, quando comparado ao IT e à associação AN + IT, neste modelo experimental.

Key-words: anethole; itraconazole; *Paracoccidioides brasiliensis*.