

O USO DAS ESPÉCIES DE *Pterodon* COMO TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA ARTRITE REUMATÓIDE: REVISÃO INTEGRATIVA

¹ Laisa Graziely Araújo Magalhães; ² Gabriel Maia Menezes; ² Júlia de Aguiar Costa; ² Katarina Maria dos Reis Araújo; ³ Mary Anne Medeiros Bandeira

¹ Graduando em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará – UFC; ² Graduando em Farmácia pela Universidade Federal do Ceará - UFC; ³ Doutora em Química Orgânica pela Universidade Federal do Ceará - UFC;

Área temática: Temas transversais

Modalidade: Pôster simples

E-mail do autor: laisagaraujo@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune tratada classicamente com a utilização de drogas anti-inflamatórias e imunossupressores, no entanto, apresentam efeitos colaterais, o que muitas vezes leva à interrupção do tratamento. Nesse contexto, as espécies de *Pterodon* possuem utilização na medicina popular para muitas patologias, tais como estados inflamatórios agudos e crônicos, como AR. **OBJETIVO:** Analisar as recentes descobertas acerca da utilização das *Pterodon pubescens* e *Pterodon emarginatus* como uma alternativa no tratamento da artrite reumatóide. **MÉTODOS:** Trata-se de uma revisão integrativa na qual utilizou-se as bases de dados PUBMED e EMBASE, usando os seguintes descritores: “*Pterodon*”, “rheumatoid arthritis” e “treatment”. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período entre 1999 e 2022, utilizando o operador booleano “AND”, escritos em língua inglesa e portuguesa, correlacionados com o tema. **RESULTADOS:** Após a seleção dos artigos, três estudos prospectivos foram selecionados. As espécies vegetais de *Pterodon* estão sendo investigadas para o tratamento da AR. Dessa forma, um ensaio pré-clínico realizado em ratos demonstrou que o uso oral do extrato dos frutos de *P. emarginatus* apresentou efeito anti-inflamatório, atuando no bloqueio de mediadores da inflamação e, assim, possui um efeito significativo na terapia para AR. Paralelamente, um estudo pré-clínico utilizando o extrato hidroalcoólico de *P. pubescens* constatou que o tratamento preventivo apresentou mais eficiência quando comparado com o tratamento terapêutico para a AR. **CONCLUSÃO:** As espécies de *Pterodon* possuem um potencial terapêutico contra a AR e, dessa maneira, faz-se necessário mais estudos sobre a temática, de forma que sua eficácia e segurança sejam constatadas para a utilização de indivíduos acometidos com AR.

Palavras-chave: *Pterodon*; Artrite reumatóide; Tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória, autoimune, degenerativa, genética, crônica e sistêmica, sendo caracterizada majoritariamente pelo comprometimento das articulações sinoviais periféricas (SÁ *et al.*, 2018).

O objetivo do tratamento geralmente é a remissão da atividade da doença, sendo aceitável a baixa atividade em casos específicos. No tratamento medicamentoso da AR temos o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), de glicocorticoides, de imunossupressores e de medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) – sintéticos e biológicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Além disso, nos últimos anos observa-se um crescente aumento no que diz respeito à utilização de terapias alternativas e complementares para o tratamento de doenças, como é o caso da fitoterapia, que consiste na utilização de plantas medicinais, em suas diferentes formas farmacêuticas, para prevenir ou tratar uma patologia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015). Portanto, a aplicação da fitoterapia como coadjuvante no tratamento da AR tem ganhado bastante evidência nos últimos anos por diversos fatores, como a facilidade e o do acesso a esse método, além de se apresentar como uma alternativa aos tratamentos convencionais.

Outro fator relevante é que as espécies de *Pterodon*, que, na medicina popular, são conhecidas como faveiro, sucupira-branca ou sucupira, possuem efeito anti-inflamatório dos flavonoides advindos dos seus metabolismo secundário, que pode ser explicado devido ao efeito inibitório sobre o metabolismo do ácido araquidônico. Por isso, é crescente o interesse em espécies deste gênero como um tratamento alternativo para a artrite reumatoide (HANSEN, D *et al.*, 2010).

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo analisar as recentes descobertas acerca da utilização das *Pterodon pubescens* e *Pterodon emarginatus* como uma alternativa no tratamento da artrite reumatóide.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa na qual foi utilizada o banco de dados do Pubmed e Embase, utilizando como descritores “*Pterodon*”, “rheumatoid arthritis” e “treatment” e seus correlatos em inglês e português, utilizando o operador booleano “AND”. O critério de inclusão foi artigos publicados entre os anos de 1999 e 2022 que possuíssem o texto completo disponível na base de dados, que resultou em 8 artigos. Os critérios de exclusão foram revisão de literatura e artigos que não correlacionaram diretamente com o tema.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a leitura integral dos 8 artigos, obteve-se três artigos, os quais são caracterizados na tabela abaixo:

Tabela 1: Caracterização dos resultados da pesquisa

Título	Autores	Periódico (vol, nº, pág, ano)	Resultados
Oil from the fruits of <i>Pterodon emarginatus</i> Vog.: A traditional anti-inflammatory. Study combining <i>in vivo</i> and <i>in silico</i>	Santos, <i>et al.</i>	Journal of Ethnopharmacology. 222: 107-120, ago 2018	Óleo dos frutos de <i>Pterodon emarginatus</i> Vog. apresenta ação anti-inflamatória
Successful Treatment of Collagen-induced Arthritis in Mice with a Hydroalcohol Extract of Seeds of <i>Pterodon pubescens</i>	Sabino, <i>et al.</i>	Phytotherapy research: PTR. 13(7): 613-615, nov 1999	O extrato hidroalcoólico da <i>Pterodon pubescens</i> possui ação mais efetiva no tratamento preventivo para a artrite reumatóide
Suppression of T and B cell responses by <i>Pterodon pubescens</i> seeds ethanolic extract.	Cardoso, <i>et al.</i>	Pakistan journal of biological sciences: PJBS. 11(19): 2308-2313, out 2008	O extrato etanólico da <i>Pterodon pubescens</i> foi capaz de suprimir as respostas imunes de camundongos

Santos *et al* (2018), realizaram um estudo *in silico* do Óleo de *Pterodon emarginatus* Vog. (OPe) para avaliar a atividade anti-inflamatória do 6 α ,7 β -dihidroxivouacapan-17 β -óico, composto majoritário do extrato dos frutos de *P. emarginatus*. A indução de artrite foi feita em três grupos de 8 ratos machos Wistar, por meio da aplicação de 0,1mL do adjuvante de Freund. Os ratos foram tratados diariamente com doses de 498mg/kg do OPe, 10mg/kg de indometacina e 0,5mL de solução tween a 5% por período de 30 dias. A administração foi iniciada 30 minutos antes da aplicação do adjuvante completo de Freund a 5%, o qual desencadeia uma síndrome de poliartrite. Assim, foi visto que o tratamento oral do OPe, inibiu significativamente a reação primária e secundária do adjuvante de Freund.

O mesmo estudo induziu o aumento da permeabilidade vascular utilizando ratos machos Wistar. Diferentes grupos com 5 ratos foram tratados com 498mg/mg de OPe e, após isso, foram injetados intradermicamente mediadores inflamatórios como bradicinina, histamina, serotonina e prostaglandina E2, em solução salina, nos quais induzem a vasodilatação e aumentam a permeabilidade vascular, uma das características da artrite reumatóide. Entretanto, o tratamento oral

com OPe possibilitou o bloqueio significativo da resposta dos mediadores, exceto o da histamina. Portanto, nota-se que o OPe possui atividade anti-inflamatória, tornando-se uma possível alternativa para o tratamento da AR.

Sabino *et al* (1999), o estudo realizou a indução de artrite induzida por colágeno com a utilização de colágeno Tipo II (CII), a fim de analisar o efeito antiartrítico do extrato hidroalcoólico de *Pterodon pubescens* com 60 camundongos machos DBA1/J, 2 a 4 meses de idade. A artrite induzida por colágeno foi monitorada durante todo o estudo. Foi administrado por gavagem (50mL) quantidades diárias (5 ou 50 mg/kg b.w.), nos camundongos, do extrato durante todo experimento, usando esquemas de efeito preventivo e efeito terapêutico. No tratamento preventivo, a dose do extrato foi realizada 20 dias antes da primeira injeção de CII, e 21 dias após a injeção. Ademais, o grupo controle com artrite induzida por colágeno recebeu uma solução de etanol/água a 15% em vez de HEPp. Por fim, o nível de inibição do tratamento com HEPp foi avaliado pela diminuição do índice artrítico do grupo tratado.

Na análise dos grupo com tratamento terapêutico, aquele que recebeu uma concentração de 5 mg/kg apresentou diminuição significativa de 42% na incidência de artrite induzida por colágeno, enquanto o grupo que foi introduzido concentração de 50 mg/kg apresentou uma alta incidência da artrite, similar com o grupo artrítico. Além disso, o estudo avaliou os camundongos tratados com o extrato de 5 mg/kg no protocolo terapêutico, depois da injeção, com inibição de 76% com uma incidência de 42%, e antes, o qual reduziu a incidência para 33% com uma inibição da artrite induzida por colágeno de 90%-100%. Portanto, o esquema de tratamento preventivo obteve que ambas as doses induziram uma inibição completa e contínua da artrite induzida por colágeno, mas que este tratamento adquiriu uma melhor eficiência na redução que o esquema terapêutico.

Cardoso *et al* (2008), avaliaram o tratamento da artrite reumatóide a partir do Extrato Etanólico de Sementes *Pterodon pubescens* (EEPp). Desse modo, para avaliar a resposta imune *in vivo*, foram usados camundongos fêmeas, de 3 a 6 meses de idade. Para obtenção do extrato, as sementes da espécie foram submetidas à extração com etanol 100% absoluto à temperatura ambiente por 15 dias. O estudo realizou ensaios *in vivo* e *in vitro*.

Para a realização do ensaio *in vivo*, os camundongos foram divididos em 7 grupos e tratados com gavagem com doses crescentes. No teste de hipersensibilidade do tipo IV, o grupo controle foi tratado com tween 20 a 0,5% em solução de etanol e o grupo de tratamento com dexametasona 1mg/kg. A hipersensibilidade tardia foi induzida no dia 2 e no dia 7 por meio de injeção subcutânea

de Glóbulos Vermelhos de Ovina (SRBC). O aumento do volume da pata foi avaliado após 24 horas da administração, por pleismometria e o índice de edema. Para avaliar a resposta imune humoral, foi injetado $2,5 \times 10^8$ SRBC no dia 1 e, no dia 8, coletou-se o sangue para realização da hemaglutinação. Na análise dos resultados, aqueles grupos que foram tratados com o extrato apresentaram, respectivamente, reduções de cerca de 34% no edema de pata e inibiu a produção de anticorpos contra SRBC entre 48 e 58%. Já o grupo que foi tratado com dexametasona apresentou uma inibição da hipersensibilidade de 83%, além de 73% de inibição de anticorpos contra SRBC.

No ensaio *in vitro*, após a eutanásia dos camundongos, o baço daqueles saudáveis foi removido para determinar a viabilidade celular. Assim, as células foram incubadas com Con A ou LPS em placas contendo 96 poços e, nas últimas 24 horas, foi adicionado timidina para avaliar a síntese de DNA. Em relação ao ensaio *in vitro*, os linfócitos T e B na proliferação que foram estimulados com Con A e LPS atingiram 11625 ± 2240 e 6931 ± 354 cpm, respectivamente. A concentração de 10^{-2} mg mL⁻¹ do EEPp induziu 89 e 75% de inibição da proliferação de linfócitos T e B, respectivamente.

Dessa forma, o tratamento oral e diário de animais com EEPp por sete dias reduziu significativamente tanto a resposta imune celular quanto a humoral ao antígeno dependente de células T SRBC e reduziu significativamente o edema da pata em doses mais baixas. Portanto, foi observado que o EEPp pode suprimir tanto a resposta imunocelular quanto a humorística, sendo um potencial tratamento para doenças autoimunes, como a AR.

Assim, a *Pterodon* possui propriedades que podem auxiliar no tratamento para a AR, entretanto, nota-se que os estudos sobre a planta para esse recurso terapêutico são escassos, o que dificulta a investigação e o esclarecimento do seu mecanismo de ação.

4 CONCLUSÃO

A partir da pesquisa realizada, pode-se concluir que, apesar das espécies *Pterodon pubescens* e *Pterodon emarginatus* possuírem um efeito potencialmente positivo no tratamento da artrite reumatóide, há uma escassez de estudos desenvolvidos sobre seu efeito terapêutico, de forma que dificultou os resultados da presente revisão. Além disso, faz-se necessário o esclarecimento do mecanismo de ação dos compostos presentes, além da necessidade de aplicação dos estudos em seres humanos. Dessa forma, por se tratar de uma doença crônica, o uso da sucupira configura-se como uma terapia alternativa, visto que tratamentos convencionais podem não fornecer a resposta desejada

no indivíduo. Entretanto, seu uso para o tratamento em humanos deve ser comprovado e padronizado, para garantir sua utilização segura.

REFERÊNCIAS

- CARDOSO, C. C. *et al.* Suppression of T and B cell responses by Pterodon pubescens seeds ethanolic extract. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*, 1 out. 2008.
- DOS SANTOS, C. B. R. *et al.* Oil from the fruits of Pterodon emarginatus Vog.: A traditional anti-inflammatory. Study combining *in vivo* and *in silico*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 222, p. 107–120, 10 ago. 2018.
- HANSEN. D *et al.* Pharmaceutical properties of 'sucupira' (*Pterodon* spp.). *Reviews Braz. J. Pharm. Sci.* 46 (4). Dez 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502010000400002>.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasília - DF, 2020.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Brasília - DF, 2015. 2º Edição.
- SÁ. A. *et al.* Impacto dos Agentes Biológicos em Doentes com Artrite Reumatoide. *Medicina Interna*, Lisboa, v. 25, n. 3 p.201-207, 2018.
- SABINO, K. C. *et al.* Successful treatment of collagen-induced arthritis in mice with a hydroalcohol extract of seeds of Pterodon pubescens. *Phytotherapy research: PTR*, v. 13, n. 7, p. 613–615, 1 nov. 1999.