

CAPÍTULO 23

REVISÃO SISTEMÁTICA DE EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIOS
CORRELACIONADOS A ARTRITE REUMATOIDE JUNTO AO USO DE
PASSIFLORA SPP.

Ana Paula Dória de Araújo Cruz

Mestre em Farmácia pelo Programa de Pós-graduação em Farmácia da Universidade Federal da Bahia. Rua Barão de Jeremoabo s/n Faculdade de Farmácia, Campus Ondina, Laboratório de Pesquisa em Medicamentos e cosméticos (LAPEMEC), cep 40170-115, Ondina, Salvador/BA, Brasil
E-mail: Paula-doria@hotmail.com

Neila de Paula Pereira

Doutora em Ciências Farmacêuticas e Docente no Programa de Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação (PROFNIT) e na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia. Rua Barão de Jeremoabo s/n Faculdade de Farmácia, Campus Ondina, Laboratório de Pesquisa em Medicamentos e Cosméticos (LAPEMEC), cep 40170-115, Ondina, Salvador/BA, Brasil
E-mail: neilapp@ufba.br

Vitória Ellen Batista de Moraes Nascimento

Graduanda em Farmácia na Universidade Federal da Bahia. Rua Barão de Jeremoabo s/n Faculdade de Farmácia, Campus Ondina, Laboratório de Pesquisa em Medicamentos e cosméticos (LAPEMEC), cep 40170-115, Ondina, Salvador/BA, Brasil
E-mail: v_ellen.ufba@hotmail.com

Patrícia Pereira da Fonseca

Mestranda em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação (PROFNIT) na Universidade Federal da Bahia. Rua Barão de Jeremoabo s/n Faculdade de Farmácia, Campus Ondina, Laboratório de Pesquisa em Medicamentos e cosméticos (LAPEMEC), cep 40170-115, Ondina, Salvador/BA, Brasil
E-mail: patyfonseca22@gmail.com

Ana Maria Costa

Doutora em Patologia Molecular e Pesquisadora da Empresa Brasileira de Pesquisa em Agropecuária, Centro de Pesquisa Agropecuária dos Cerrados (CPAC). Rodovia Brasília Fortaleza BR 020 km18, cep 73310-970, Planaltina, Brasília/DF, Brasil
E-mail: ana_maria.costa@embrapa.br

Renata Oliveira Gomes

Doutoranda em Farmácia do Programa de Pós-graduação em Farmácia na Universidade Federal da Bahia. Rua Barão de Jeremoabo s/n Faculdade de Farmácia, Campus Ondina, Laboratório de Farmacologia da Inflamação e Febre (LAFIF), cep 40170-115, Ondina, Salvador, BA, Brasil
E-mail: renata_fsa71@hotmail.com

Denis de Melo Soares

Doutor em Farmacologia e Docente do Programa de Pós-graduação em Farmácia (PPGFAR) na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia. Rua Barão de Jeremoabo s/n Faculdade de Farmácia, Campus Ondina, Laboratório de Farmacologia da Inflamação e Febre (LAFIF), cep 40170-115, Ondina, Salvador/BA, Brasil

E-mail: denisms@ufba.br

RESUMO: Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES) são os comumente utilizados em doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatóide, porém trazem consigo uma série de efeitos colaterais. O uso de produtos naturais tem se disseminado como alternativa complementar às terapias convencionais. Dentre estes, se encontram as espécies de *Passiflora spp* têm mostrado resultados favoráveis quanto ao controle da inflamação. Diante disto, este trabalho teve por finalidade fazer um levantamento de todos os trabalhos que envolvessem pesquisas experimentais em modelos de inflamação, a fim de avaliar sistematicamente os efeitos anti-inflamatórios das espécies de *Passiflora*. Os bancos de dados incluíram Medline / Pubmed e Sciencedirect, utilizando como facilitadores de acesso o Periódico CAPES e Google Acadêmico, utilizando os seguintes termos de busca, "Passifloraceae", "Passiflora", "inflamação" e "artrite". Esta revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes de itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA). Resultados: 20 estudos foram revisados sistematicamente, onde quais demonstraram o potencial efeito anti-inflamatório da *Passiflora* nos parâmetros ligados a inflamação. No modelo de edema os estudos revelaram que a *Passiflora* foi capaz de atenuar o volume do edema; exerceu efeito inibitório tanto recrutamento de leucócitos quanto no influxo de neutrófilos nos experimentos de indução da pleurisia; no ensaio de colite experimental demonstrou efeito protetor da mucosa e proporcionou redução da área lesionada; na avaliação da MPO influenciou na redução da atividade desta enzima. Ademais, também exerceu efeito inibitório sobre a síntese de citocinas, TNF - α , IL-1 β , IL-6, como também foi capaz de reduzir a produção de NO, PGE₂ e reduzir a expressão da COX-2, além de desempenhar uma regulação negativa na ativação do NF- κ B. Conclusão: A *Passiflora* mostrou-se uma promissora fonte natural demonstrando potencial atividade anti-inflamatória, o que pode servir como uma alternativa no tratamento de doenças inflamatórias, como a artrite reumatóide, com efeitos colaterais minimizados.

PALAVRAS-CHAVES: *Passiflora*; Inflamação; Artrite Reumatóide

ABSTRACT: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the ones commonly used in chronic inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis. The use of natural products has spread as a complementary alternative to conventional therapies. Among these, there are the species of *Passiflora spp* that have shown favorable results regarding the control of inflammation. In view of this, this study aimed to survey all works involving experimental research on inflammation models, in order to systematically assess the anti-inflammatory effects of *Passiflora* species. The databases included Medline / Pubmed and Science Direct, using as access facilitators the Periodicals Portal CAPES and the Scholar Google, using the following search terms, "Passifloraceae", "Passiflora", "inflammation" and "arthritis". This review was conducted according to the guidelines of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyzes (PRISMA). Results: 20 studies were systematically

reviewed, which showed the potential anti-inflammatory effect of *Passiflora* on parameters related to inflammation. In the edema model, studies revealed that *Passiflora* was able to attenuate the volume of the edema; exerted an inhibitory effect both on the recruitment of leukocytes and on the influx of neutrophils in pleurisy induction experiments; in the experimental colitis test, it demonstrated a protective effect on the mucosa and reduced the injured area; in the evaluation of MPO it influenced in the reduction of the activity of this enzyme. In addition, it also had an inhibitory effect on the synthesis of cytokines, TNF - α , IL-1 β , IL-6, as well as being able to reduce the production of NO, PGE2 and reduce the expression of COX-2, in addition to having a regulation negative effect on NF- κ B activation. Conclusion: *Passiflora* proved to be a promising natural source showing potential anti-inflammatory activity, which can serve as an alternative in the treatment of inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, with minimized side effects.

KEYWORDS: *Passiflora*; Inflammation; Rheumatoid Arthritis

1. INTRODUÇÃO

Conhecida desde a antiguidade pelas suas características bioativas a *Passiflora* spp., que tem como nome popular “maracujá”, pertence família Passifloraceae e possui mais de 120 espécies conhecidas e nativas no Brasil. A denominação *Passiflora* é originada da palavra grega “*Passio*”, isso porque seu uso medicinal foi dado em 1529 no Peru, pelo pesquisador Monardus, que remetia a exuberância e beleza das flores a simbologia da “Paixão de Cristo”, pois a sua estrutura era associada a vários elementos da crucificação (DHAWAN *et al.*, 2004; MIRODDI *et al.*, 2013; FALEIRO *et al.*, 2018; LAVOR *et al.*, 2018).

Além disso, por deter características peculiares a *Passiflora* spp. tem se tornado promissora para a indústria farmacêutica, fazendo parte do leque de espécies vegetais com propriedades funcionais-medicinais que podem ser aplicadas no manejo clínico. Alguns dos componentes principais responsáveis por esta ação são: alcalóides, saponinas, ácidos cianogênicos e flavonóides C-glicosídeos (ARAUJO, 2007; FALEIRO *et al.*, 2018; LAVOR *et al.*, 2018).

Atualmente, poucas espécies de *Passiflora* são descritas como insumos bioativos oficiais em farmacopéias de vários países do mundo, como na França, Suíça, Alemanha que possuem monografias de apenas uma espécie, a *P. incarnata* e a Farmacopéia Brasileira que descreve a *P. alata* e *P. edulis* (DHAWAN *et al.*, 2004; BRASIL, 2011; MIRODDI *et al.*, 2013; SIEBRA *et al.*, 2016).

Algumas espécies têm sua ação conhecida e estudada, como a *P. edulis* com ação antiviral, anti-inflamatória, ansiolítica, diurética, anti-helmíntica, antidiarreica, utilizada também no controle da hipertensão, sintomas da menopausa, cólicas infantis, vertigem e dor de cabeça; a *P. incarnata* com seu potencial voltado a tratamento da ansiedade, insônia, efeito analgésico, antiespasmódico, antiasmático e sedativo (DHAWAN *et al.*, 2004; MENDEZ *et al.*, 2011); alguns estudos demonstram também potencial de ação para tratamento de melasma com a *P. alata* e *P. edulis*, além da sua atividade antioxidante evidente (RUDNICKI *et al.*, 2007; AVANCI, 2012; RIBEIRO, 2015); Siebra *et al.* (2014), demonstrou em seu estudo efeitos positivos da *P. cincinnata* no tratamento de infecções quando combinados com algumas classes de antibióticos, promovendo assim um sinergismo no efeito antimicrobiano. Reconheceu-se então, que este gênero por possuir uma biodiversidade e riqueza nos em seus

componentes ativos tem chamado atenção para o desenvolvimento de novos produtos naturais com diversas finalidades terapêuticas.

A artrite reumatóide é uma doença autoimune de etiologia desconhecida, que atinge principalmente as articulações (NONOSE *et al.*, 2014). Na fase inicial da artrite ocorre o recrutamento e ativação de linfócitos T e linfócitos B e seus subgrupos para o local da inflamação inicial (VENKATESHA *et al.*, 2014). Os neutrófilos são as primeiras células encontradas na fase inicial nos líquidos sinoviais e na porção das cartilagens artrítica (BASSI *et al.*, 2016). Complexos imunes formados pela imunoglobulina IgM ativam o sistema complemento e fatores quimiotáticos para neutrófilos, que irão promover a liberação de citocinas, como interleucinas (IL)-1, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)- α , resultando na degradação da cartilagem, danos nos tecidos periarticulares e estrutura óssea articular, somada a estas também estão presentes as enzimas inflamatórias, cicloxigenase (COX)-2, 5-lipoxigenase (5-LOX), metaloproteinase de matriz e as moléculas de adesão, envolvidas na patogênese da artrite (KHANNA *et al.*, 2007; SILVA, 2010). Paralelamente, é possível identificar uma produção relativamente alta de radicais livres nas articulações. Suas implicações envolvem danos a macromoléculas teciduais como colágeno, ácido hialurônico e proteoglicanos.

As terapias anti-inflamatórias desenvolvidas com base nas propriedades de inibir ou antagonizar a produção ou ação de mediadores pró-inflamatórios. A capacidade de regular mediadores inflamatórios é, portanto, um pré-requisito potencial para um agente anti-inflamatório, principalmente em se tratando da modulação do recrutamento de leucócitos. (SERHAN; CHIANG; DALLI, 2015; AZIZ *et al.*, 2018).

Os tratamentos em geral, implicam em anti-inflamatórios não-esteroidais (AINES), que embora favoreçam o alívio dos sintomas, com a minimização do estímulo da dor, inflamação e proteção da função, não retardam a progressão da doença; e agentes anti-reumáticos modificadores da doença que inibem a produção de linfócitos e reduzem a liberação e a atividade de enzimas lipossomais, além de coibir a quimiotaxia de neutrófilos e produção de mediadores, no entanto, são compostos que podem ocasionar toxicidade juntamente com uma série de efeitos colaterais (SILVA, 2010). Muitos estudos com produtos naturais, já vem sendo desenvolvidos a fim de identificar possíveis efeitos anti-inflamatórios e anti-reumáticos, logo que apresentam um bom perfil de segurança, visando a diminuição

dos agentes quimiotáticos na artrite a partir de sua modulação (KHANNA *et al.*, 2007; VENKATESHA *et al.*, 2014).

Na literatura ainda existem poucos trabalhos demonstrando a investigação da atividade anti-inflamatória com as espécies de *Passiflora*. O objetivo dessa revisão foi buscar os principais trabalhos de pesquisa experimental utilizando modelos de inflamação *in vivo* e *in vitro* tratados com *Passiflora* spp. avaliando sua possível influência quanto ao controle da inflamação, buscando correlacionar os resultados com parâmetros inflamatórias existentes na artrite reumatóide.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes de itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises (PRISMA). A prioridade no estágio de triagem era capturar todos os estudos relevantes que contivesse ensaios experimentais que evidenciassem à atividade anti-inflamatória da família Passifloraceae, especificamente, do gênero *Passiflora* spp. Os bancos de dados incluíram Medline/PubMed e o Sciencedirect, alternativamente, para facilitar o acesso às pesquisas como instrumento de acesso foram utilizados, o site do Periódicos CAPES e Google Acadêmico a fim de corroborar o levantamento dos dados da presente revisão. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2000 a 2020.

A estratégia de pesquisa combinou o uso de termos-chave “*Passifloraceae*” e “inflamação”, “*Passiflora*” e “inflamação”, “*Passiflora*” e “artrite” utilizando como conectivo “e”.

1.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão necessários para a elaboração da presente revisão sistemática foram: testes experimentais abordando um dos modelos de inflamação (edema de pata, pleurisia ou colite); ensaio da atividade mieloperoxidase (MPO); dosagem de citocinas e ensaio em células de macrófagos RAW 264,7. Além disso, todos os artigos deveriam estar na língua inglesa e no intervalo de ano de publicação pré-estabelecido para esta pesquisa, como citado acima.

Os critérios para exclusão de artigos eram aqueles que apresentassem: modelos experimentais que não contemplassem os solicitados nessa revisão; trabalhos publicados em períodos inferiores ao ano de 2000; artigos de revisão; e pesquisa que não abordasse o gênero *Passiflora* nos estudos experimentais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O procedimento de busca resultou em um levantamento 121 artigos no total. Assim, foram identificados 29 artigos no Pubmed e 92 no Sciencedirect, que após passados pela triagem inicial, por meio da análise dos títulos e excluindo os repetidos, resultaram em 114 estudos. Daí foram avaliados os resumos e identificou 38 trabalhos com relatos rastreados. Desses, 11 foram excluídos pois não contemplavam os critérios solicitados para a revisão. Isso levou a identificação de 27 artigos para avaliação adicional da elegibilidade, que foram lidos na íntegra. Destes 07 foram excluídos, pois não se encaixava com os critérios estabelecidos para o estudo. Por fim, foram utilizados 20 artigos de pesquisa para a construção da síntese, como apresentados na tabela 1.

Tabela 1 – Resumo dos efeitos anti-inflamatórios da *Passiflora* spp. em modelos experimentais

Espécie	Concentração	Modelo experimental	Resultados	Referências
<i>P. cincinnata</i>	Extrato etanólico das partes aéreas (100, 200 e 400 mg / kg)	Edema de pata induzida por carragenina, histamina	Inibiu significativamente ($p < 0,05$) o aumento do volume do edema; Reduziu o número de leucócitos e neutrófilos; Inibiu a produção TNF- α , IL-1 β , óxido nítrico e PGE 2	(Lavor <i>et al.</i> , 2018)
<i>P. foetida</i>	Extrato metanólico (5, 10, 20 e 30 μ g / ml)	Inflamação em macrófagos RAW 264,7 induzida por LPS	Diminuiu o lançamento de mediadores inflamatórios NO, PGE2 e produção de citocinas pró-inflamatórias	(Park <i>et al.</i> , 2018)
<i>P. caerulea</i>	Extrato etanólico das partes aéreas (125, 250 mg / kg)	Colite induzida em ratos e camundongos com ácido acético	Tratamento reduziu a gravidade do dano tecidual; Diminuiu a proporção peso/comprimento do cólon, e inibiu a atividade MPO	(Anzoise <i>et al.</i> , 2016)

<i>P. nitida</i>	Extrato etanólico das folhas (10 µg /mL).	Ensaio da MPO.	Inibiu a atividade da MPO.	(Vargas <i>et al.</i> , 2016)
<i>P. foetida</i>	Flavonóides isolados do extrato da casca do caule, luteolina, crereriol e apigenina	Inflamação em macrófagos RAW 264,7 induzida por LPS.	Efeito inibitório sobre a produção de NO em concentrações da luteolina, crereriol e apigenina (1,2, 3,1 e 6,5 µM), respectivamente.	(Nguyem <i>et al.</i> , 2015)
<i>P. edulis</i>	Polissacarídeo da casca (3 mg / kg)	Edema de pata induzida por carregina, histamina, serotonina e PGE2; MPO	Redução do edema de pata e diminuição do influxo de leucócitos e neutrófilos ; e inibição da MPO	(Silva <i>et al.</i> , 2015)
<i>P. edulis</i>	Extrato metanólico da casca (100 mg / kg)	Fibrose induzida por bleomicina em ratos	Redução acentuada o acúmulo de neutrófilos e a atividade MPO (1,4 vezes, p ≤ 0,05)	(Chilakapati <i>et al.</i> , 2014)
<i>P. nitida</i>	Extrato hidroetanólico e extrato etanólico (50, 100 e 150 mg / kg)	Edema de pata induzido por carregenina	Atenuou o tamanho do edema com cerca de (6, 6 e 72,2 %), respectivamente. Efeito anti-inflamatório dose dependente.	(Pereira <i>et al.</i> , 2013)
<i>P. foetida</i>	Extrato etanólico das folhas (100 mg / kg)	Edema agudo de pata induzido por carregenina e histamina em ratos	Efeito anti-inflamatório significativo no edema induzido por carregenina e histamina.	(Sasikala; Saravanan; Parimelazhagan, 2011)
<i>P. edulis</i>	Pectina isolada da casca (5 e 10 mg / kg)	Edema de pata induzida por carregenina em camundongos	Redução do edema e efeito inibitório na atividade da MPO em concentrações de (0,1 – 100 µL / mL) de maneira dose dependente.	(Silva <i>et al.</i> , 2011)
<i>P. edulis</i>	Fração butanólica (100 e 50 mg / kg) e compostos isolados: isoorientina, vicenina-2 e espinosina (25 mg / kg)	Pleurisia induzida por carregenina via injeção interpleural	Inibiu a migração de leucócitos e neutrófilos; Inibição da atividade da MPO	(Zucolotto <i>et al.</i> , 2009)
<i>P. alata e P. edulis</i>	Extrato aquosos secos (100 – 300 mg/kg e 100-1000 mg/kg) tratamento para pleurisia; e (100 mg / kg) e (250 mg / kg) para ensaio da MPO	Pleurisia induzida por carregenina em camundongos via injeção intrapleural; Ensaio da MPO	Diminuiu migração de leucócitos e inibição do influxo de neutrófilos; Diminuiu exsudato da cavidade pleural; Inibiu atividade da mieloperoxidase	(Vargas <i>et al.</i> , 2007)

<i>P. edulis</i>	Extrato aquoso liofilizado das folhas (250 e 500 mg / kg)	Pleurisia induzida por carregenina, bradicinina, e histamina; Ensaio da MP; e doseamento de citocinas	Reduziu influxo de leucócitos; Diminuiu os neutrófilos; Inibiu citocinas pró inflamatórias no vazamento de líquido pleural; Inibiu mieloperoxidase, óxido nítrico, níveis de TNF- α e IL-1 β na inflamação causada por infiltração intrapleural	(Montanher <i>et al.</i> , 2007)
<i>P. subpeltata</i>	Extrato seco das folhas (200 e 400 mg / kg)	Edema de pata induzida por carregenina	Reduziu volume do edema	(Saravanan, Arunachalam e Parimelazhagan, 2014)
<i>P. leschenautii</i>	Extrato seco das folhas (200 e 400 mg / kg).	Edema de pata induzida por carregenina	Reduziu a formação do edema na fase inicial da inflamação até a fase tardia; Revelou atividade antioxidante, anti-nociceptivas, anti-inflamatórias e antipiréticas	(Shanmugam <i>et al.</i> , 2019)
<i>P. edulis</i>	Farinha da casca de <i>P. edulis</i> (40 mg / camundongo)	Colite induzida por DSS em camundongos	Preservou a integridade da barreira mucosa; Modulou a síntese de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e IL-17; Mostrou atividade anti-inflamatória intestinal	(Cazarin <i>et al.</i> , 2016)
<i>P. subpeltata</i>	Extrato de acetona das folhas (200 e 400mg / kg)	Indução de colite ulcerativa; Ensaio da MPO; Inflamação induzida por células de macrófagos RAW 264,7 induzidas por LPS	Diminuiu a inflamação e reduziu da extensão da área lesionada; Inibiu a atividade da MPO; Proporcionou a supressão dos níveis de NO e TNF- α	(Shanmugam <i>et al.</i> , 2019)
<i>P. alata</i> e <i>P. edulis</i>	Extrato hidroalcoólico das polpas e cascas; isoorientina isolada da casca <i>P. edulis</i>	Ensaio da MPO	Efeito inibitório de (1,0 mg / mL) a para o extrato da polpa; (0,1 mg / mL) para o extrato da casca; e (4 μ g / mL) para isoorientina quanto a atividade da MPO	(Zeraick <i>et al.</i> , 2011)
<i>P. mucronata</i>	Frações obtidas a partir de hexano, diclorometano,	Inflamação em macrófagos RAW 264,7	Efeitos inibitórios identificados nas frações de hexano e	(Araujo <i>et al.</i> , 2017)

	acetato de etila, butanol e água, em concentrações de (4, 20 e 100 µg / mL)	induzida por LPS.	diclorometano IC ₅₀ (44,43 ±1,52 e 56,52 ± 1,34 µg / mL); apenas a fração hexânica inibiu a síntese de TNF-α.	
<i>P. edulis</i>	Frações do extrato liofilizado aquoso de <i>P. edulis</i> (25, 50 e 100 mg / kg), o extrato butanólico (50 e 100 mg / kg) e fração residual aquosa em concentrações de (100 mg/ kg)	Pleurisia induzida por carragenina e histamina em camundongos; Ensaio da MPO; Doseamento de citocinas	Reduziu influxo de leucócitos e neutrófilos; Inibiu níveis de MPO e NO; Modulação da interleucina (IL)-1β	(Beninca <i>et al.</i> , 2007)

3.1 Edema de pata induzido por carragenina

A artrite reumatóide é uma doença autoimune de inflamação crônica sinovial que afeta particularmente as articulações ocasionando hiperalgisia, rigidez, dor e inchaço, manifestações clínicas essas que comprometem seriamente a locomoção física e a qualidade de vida dos pacientes (SHABBIR *et al.*, 2018; SCHNEIDER *et al.*, 2019; SPARKS, 2019). O edema de pata induzido por carragenina é um evento bifásico considerado um excelente modelo de inflamação caracterizado pela formação de edema e hiperalgisia que tem por finalidade avaliar efeitos anti-inflamatórios de princípios ativos (SHABBIR *et al.*, 2018). Este fenômeno leva a liberação de mediadores inflamatórios, onde sua inibição proporciona a redução da dor e inflamação. É constituído por duas fases importantes: a primeira fase nas primeiras 1-2 horas se dá pelo aumento da produção de histamina, serotonina e prostaglandinas no local da inflamação; e a segunda considerada fase tardia com a liberação de bradicinina e leucotrienos com a infiltração de células de neutrófilos e formação de radicais livres (SILVA *et al.*, 2013; SILVA *et al.*, 2015. SHABBIR *et al.*, 2018).

Nos estudos contemplados nesta revisão revelaram que a *Passiflora* spp. influenciou positivamente no controle do edema, descrevendo o gênero como efeito anti-edematogênico e anti-inflamatório em modelos de edema induzido por diversos agentes flogísticos.

Lavor *et al.*, (2018) em seu modelo experimental de edema de pata induzida por carragenina verificaram que o extrato etanólico das partes aéreas da *P. cincinnata* nas concentrações de (100, 200 e 400) mg/kg inibiu significativamente (p<0,05) o

aumento do volume do edema até a quarta hora quando comparada com o controle indometacina (20 mg / kg). Efeito também observado no edema da pata traseira induzido por histamina com a dose (400 mg / kg) do extrato que atenuou o edema já nos primeiros 30 e 60 minutos, sugerindo assim um efeito anti-edematogênico e anti-histamínico (LAVOR *et al.*, 2018). A espécie da *P. foetida* na indução por carragenina e por histamina em edema de pata em camundongos swiss albino, tratados com extrato etanólico das folhas em concentração de (100 mg / kg) exibiu um efeito altamente significativo na redução do volume do edema nas duas induções, efeito inibitório semelhante ao tratamento padrão com indometacina (10 mg / kg) (SASIKALA; SARAVANAN; PARIMELAZHAGAN, 2011).

Saravanan, Arunachalam e Parimelazhagan (2014) em seu estudo demonstraram que o pré-tratamento com extrato seco das folhas de *P. subpeltata* (200 e 400 mg / kg) no edema de pata induzido pela carragenina, levou a efeitos anti-inflamatórios com redução no volume do edema de (47,98 %) e (81,54 %), respectivamente, resultados esses paralelos ao encontrados no tratamento padrão com indometacina (10mg /kg) que apresentou (89,16 %). Shanmugam *et al.* (2019) constataram-se a que o extrato seco das folhas de *P. leschenaultii* utilizando doses semelhantes ao estudo anterior de (200 e 400 mg / kg) apresentaram efeitos inibitórios notável de (42,83 %) e (81,37 %), respectivamente, em comparação com a indometacina que impediu a formação do edema com (89,16 %). Tais resultados permitiram observar que o pré-tratamento com o extrato de *P. leschenaultii* foi possível reduzir efetivamente o edema em sua fase inicial, na primeira hora da inflamação porquanto ocorre a liberação de histamina e serotonina. Ademais, permanecendo também tal efeito até a fase tardia, tendo assim a capacidade de reduzir a super produção de agentes quimiotáticos resultantes do processo inflamatório. Nesse mesmo trabalho, foram quantificados agentes metabólicos que ainda não havia sido relatado na literatura para tal espécie, com presença de flavonóides hisperidina e compostos fenólicos como ácido clorogênico, ácido caféico e rutina. Diante dos resultados apresentados nesses experimentos contribuíram para confirmar o potencial anti-inflamatório da espécie *P. leschenaultii* (SHANMUGAM *et al.*, 2019).

A espécie, *P. nitida* mostrou-se com potencial atividade anti-inflamatório na indução do edema de pata por carragenina. Utilizando-se de doses equivalentes (50, 100, e 150 mg / kg), do extrato das folhas, foi possível perceber a redução do edema (6,6 e 72,2 %, respectivamente) 2 h após o estímulo. Apesar de não ter apresentado

um bom êxito nas doses de (50 e 100 mg / kg) quando comparado com a dose (150 mg / kg), foi possível perceber a relação de dose-dependente do mecanismo de ação para geração do efeito anti-inflamatório do respectivo extrato (PEREIRA *et al.*, 2013).

Observou a atividade anti-inflamatória da espécie de *Passiflora spp.* não foi apenas nos extratos mas também nos derivados extraídos deste gênero. Uma pesquisa investigou os efeitos anti-inflamatórios do polissacarídeo extraído da casca da *P. edulis* no modelo experimental de edema de pata por carragenina, verificou-se que o tratamento com doses de (0,3, 1 e 3 mg / kg) por via intraperitoneal produziu uma redução na formação do edema em 3 h, atenuando em (34,2 %), (39,5 %) e (60,6 %), respectivamente, destacando-se assim a concentração de (3 mg / kg) que exibiu um maior efeito protetor quanto ao estado inflamatório. Essa triagem experimental serviu para a escolha da concentração que contemplasse um efeito inibitório significativo. Partindo dessa premissa a escolha pela concentração do polissacarídeo a (3 mg / kg), aplicada nos demais ensaios em modelo de edema, desta vez, induzido por diversos agentes como histamina, serotonina e prostaglandina E₂. Os efeitos inibitórios responsáveis pelo a concentração do polissacarídeo a (3 mg / kg) correspondeu a diminuição da resposta inflamatória em (58 %) para causada pela serotonina, (85,3 %) por histamina e (62,2 %) pela prostaglandina E₂ (SILVA *et al.*, 2015).

Os efeitos do polissacarídeo da *P. edulis* mostram-se promissores na peritonite induzida por carragenina que reduziram significativamente o influxo de leucócitos e migração de neutrófilos (SILVA *et al.*, 2015).

Silva *et al.* (2011) identificaram também atividade anti-inflamatória da pectina extraída da casca de *P. edulis*, em ratos Wister machos, que foram submetidos a tratamento com a pectina em doses de (5 e 10 mg / kg) por via oral, e outro grupo com tratamento de indometacina (20 mg / kg) via oral. Os efeitos foram monitorados a cada hora até completar a quarta hora. Nesta condição constatou-se que a dose de (5 mg / kg) exibiu redução significativa no tamanho do edema porém este efeito só ocorreu após 4h com inibição de (38 %); já com a dose de (10 mg / kg), foi a que se destacou reduzindo cerca de (32 %) à (72 %,) entre a 2 - 4 h, o volume do edema, resultado esse semelhante ao tratamento com indometacina (20 mg / kg) que apresentou uma redução de (41 a 66 %), nesse mesmo período de tempo (SILVA *et al.*, 2011).

Nos estudos de modelos de inflamação de edema de pata apresentados acima evidenciaram que a *Passiflora spp.* aponta-se com potencial atividade anti-inflamatória

devido a sua propriedade de atenuar o edema, possivelmente pelo seu envolvimento no mecanismo de ação nas fases da inflamação limitando a liberação de agentes quimiotáticos. Logo que a formação do edema está ligada a liberação de diferentes mediadores inflamatórios, como leucotrienos, histaminas, sistema complemento, prostaglandinas, interleucina 1 β (1L- β), que culminam com a evasão do exsudato levando a retenção deste no local da lesão. Sendo assim, a redução do edema na artrite reumatóide é de grande valia no controle da doença, por isso os mediadores inflamatórios são alvos potenciais para o desenvolvimento de agentes terapêuticos no tratamento da patologia (MONTANHER et al., 2007; SILVA, 2010; GRASSI, 2011).

3.2 Modelo experimental da pleurisia

O modelo experimental da pleurisia busca vislumbrar características da inflamação aguda com a possibilidade de quantificação da migração de leucócitos juntamente com mediadores pró-inflamatórios (VARGAS, 2007).

Em um modelo experimental de inflamação por pleurisia induzida por carragenina buscou avaliar a ação anti-inflamatória dos extratos aquosos secos de folhas de *P. alata* e *P. edulis*. Os animais receberam doses de extratos de *P. alata* (50 - 300 mg / kg) ou *P. edulis* (100 - 1000 mg / kg). Observou-se que os animais tratados com extrato de *P. alata* apresentaram diminuição significativa da migração de leucócitos (29 ± 7 % para 65 ± 6 %), além disso reduziu o influxo de neutrófilos de (27 ± 11 % para 96 ± 1 %). Enquanto a *P. edulis* atenuou a migração de leucócitos de (19 ± 6 para 75 ± 2 %), conseqüência da inibição do influxo de neutrófilos que era de (24 ± 5 %) e passou a ser (78 ± 2 %). Quanto ao volume de exsudato formado pelo modelo da pleurisia, não foi observado alterações no extravasamento do fluido para o grupo que recebeu a *P. alata*, entretanto, aqueles tratados com o extrato da *P. edulis* apresentaram redução no exsudato da cavidade pleural que variou de (28 a 51 %, VARGAS et al., 2007).

Montanher et al. (2007) investigando a ação do extrato aquoso de *P. edulis* em modelo de pleurisia induzida por diversos agentes, dentre eles a carragenina, bradicinina e histamina, verificaram que em grupos pré-tratados com a *P. edulis* em concentração de (250 mg / kg) na indução por carragenina, houve inibição do influxo de leucócitos (67 ± 10 %) por conseqüência da redução de neutrófilos com (85 ± 5 %). Em comparação, a dexametasona inibiu a quantidade de leucócitos (72 ± 5 %) e de

neutrófilos ($73 \pm 4 \%$). Resultados que revelaram a *P. edulis* mais eficaz quanto ao decréscimo do influxo de neutrófilos. Na indução por histamina e bradicinina percebeu-se que a concentração de *P. edulis* (250 mg / kg), no primeiro agente de indução, conseguiu responder com efeito inibitório sobre os leucócitos de ($39 \pm 6 \%$) e neutrófilos ($93 \pm 2 \%$); já na segunda indução foi eficaz na diminuição de neutrófilos com ($80 \pm 5 \%$) de inibição, mas esses valores não foram concisos com a quantidade de leucócitos totais onde não sucedeu a inibição. Partindo disso, aumentou a concentração para (500 mg / kg) pelo qual se apresentou resultados significativos quanto a inibição, mostrando que influenciou com a redução de ($26 \pm 5 \%$) o número de leucócitos e ($45 \pm 14 \%$) de neutrófilos.

Em outro modelo de pleurisia induzida por carragenina e histamina, foram avaliadas diversas frações do extrato de folhas da *P. edulis*. No primeiro momento, para estabelecer um padrão avaliou-se os efeitos das concentrações das frações do extrato liofilizado aquoso de *P. edulis* (25, 50 e 100 mg / kg), o extrato butanólico (50 e 100 mg / kg) e fração residual aquosa em concentrações de (100 mg / kg). A partir daí pode-se perceber que o extrato liofilizado mostrou-se com uma maior eficácia nas concentrações de 25 e 50 mg / kg, com efeito inibitório sobre os leucócitos de ($50 \pm 7,5 \%$ e $48 \pm 8,7 \%$, respectivamente) e neutrófilos ($56 \pm 7,6 \%$ e $47 \pm 11,5 \%$, respectivamente). A concentração de (100 mg / kg) influenciou na diminuição do número de leucócitos ($32,3 \pm 5,6 \%$) e neutrófilos ($48,0 \pm 5,9 \%$), respectivamente. O extrato butanólico em concentrações de (50 e 100 mg / kg) alcançou uma resposta inibitória de leucócitos ($39,2 \pm 1,2 \%$ e $40,2 \pm 4,3 \%$, respectivamente) e neutrófilos ($58,2 \pm 1,5 \%$ e $45,2 \pm 5,6 \%$, respectivamente). E por fim, a fração residual aquosa (100 mg / kg) demonstrou perfil de inibição da pleurisia ($10,2 \pm 4,3 \%$) e decréscimo de neutrófilos de ($29,2 \pm 6,8 \%$). Na indução por histamina foram notados os mesmos perfis de inibição utilizando-se das mesmas concentrações, como descrito para a indução com a carragenina, exceto o extrato butanólico que foi testado apenas na dose de 50 mg / kg (BENINCA *et al.*, 2007).

Outro estudo demonstra que atividade anti-inflamatória está relacionada à presença de fitoconstituintes. Zucolloto *et al.* (2009) avaliando a atividade anti-inflamatória do extrato liofilizado da *P. edulis* utilização a fração butanólica nas concentrações de (100 e 50 mg / kg) foi possível observar o efeito inibitório sobre os leucócitos de ($31 \pm 4 \%$) e ($57 \pm 5 \%$) e neutrófilos de ($38 \pm 5 \%$) e ($67 \pm 6 \%$), respectivamente, já na concentração de (25 mg / kg) não foi observado efeito sobre

os parâmetros inflamatórios. A seguir foram identificados como C- glicosilflavonóides, isoorientina, vicenina-2 e espinosina utilizados em concentrações de (25 mg / kg), cujos efeitos de inibição foram notados sobre o número de leucócitos de ($57 \pm 10 \%$), ($48 \pm 8\%$) e ($39 \pm 8\%$) e neutrófilos ($53 \pm 12 \%$), ($41 \pm 9\%$), ($38 \pm 9\%$), mostrando-se o potencial anti-inflamatório na inibição no recrutamento células pró-inflamatórias.

Em muitas doenças inflamatórias, incluindo a artrite reumatóide, os leucócitos principalmente os neutrófilos, contribuem para a progressão da fisiopatologia. Os neutrófilos são os principais responsáveis pela liberação de citocinas e quimiocinas que favorecem danos articulares graves em pacientes portadores da doença artrítica (HUANG *et al.*, 2018). Portanto, diante dos estudos apresentados, a *Passiflora spp.* exibe efeitos inibitórios a partir da modulação dessas células polimorfonucleares, revelando ser uma potencial estratégia terapêutica dotada de possível atividade anti-inflamatória que podem ser usadas no controle de doenças inflamatórias, inclusive a artrite reumatóide.

3.3 Modelo experimental de colite

A indução da colite é um modelo experimental com características patológicas com importante processo inflamatório e uma intensa liberação de citocinas e mediadores inflamatórios. Esta inclui um intenso influxo de neutrófilos, dilatação vascular, edema e ulceração submucosa no colón (ANZOISE *et al.*, 2016). A relação da artrite reumatóide e a colite ainda é desconhecida, mas alguns estudos apontam-se que a artrite reumatóide é umas complicações extra-intestinais que pode aparecer em pacientes portadores da colite ulcerosa, porém ainda não se sabe quais os fatores que podem contribuir para o desencadeamento da inflamação artrítica. Além disso, a presença de mediadores inflamatórios como fator de necrose tumoral (TNF- α), IL-6 e IL-1 β presentes na colite podem influenciar no gatilho para exacerbação da artrite reumatóide (CHEVALIER *et al.*, 2016; GOTO; HIRAMOTO; OOI, 2019).

Alguns estudos realizados com *Passiflora spp.* revelaram efeitos benéficos em sintomas e sinais do processo inflamatório ocasionado pela colite. Anzoise *et al.*, (2016) identificou que o extrato etanólico das folhas de *Passiflora caerulea* que o tratamento com (125 e 250 mg / kg) durante cinco dias consecutivos, foi possível perceber o efeito protetor com a diminuição do peso / comprimento do colón, logo que o peso úmido do tecido é considerado um sinal da gravidade e extensão do processo

inflamatório, mostrando-se assim redução da lesão colônica. Tais achados corroboraram para identificar o possível efeito anti-inflamatório do extrato de *P. caerulea* (ANZOISE *et al.*, 2016).

Cazarin *et al.* (2016) em seu estudo apontaram que a ingestão da farinha da casca de *P. edulis* (40 mg / camundongo) duas semanas antes da indução da colite por sulfato de sódio e dextrano foi capaz de preservar a integridade da barreira mucosa e reduzir a infiltração em comparação ao grupo controle positivo obtendo uma pontuação microscópica 2,2 vezes menor. Esse efeito protetor pode ser atribuído à presença de polifenóis presentes na *P. edulis* que uma vez liberado da matriz alimentar para o lúmen tenha exercido um papel contra o estresse oxidativo gerado no intestino e assim ter promovido uma modulação na síntese de citocinas pró-inflamatórias (CAZARIN *et al.*, 2016).

Na avaliação da colite experimental induzida por indometacina (10 mg / kg) subcutânea. Os animais receberam extratos de acetona das folhas de *P. subpeltata* nas doses de (200 e 400 mg / kg) por 7 dias que antecederam a indução de colite. Nestas condições, os animais que receberam os extratos aumentaram de peso, sinal de controle da inflamação e redução significativa da lesão na área inflamada. O grupo que recebeu o extrato de *P. subpeltata* de (200 mg / kg) apresentaram redução significativa da extensão da lesão com cerca (37,50 ± 4,79 %) exercendo uma atividade protetora do grau ulcerativo de (46,38 %) e para (400 mg / kg) de (15,00 ± 2,34 %) com proteção de (67,56 %), resultado semelhante ao tratamento com prednisolona (2 mg / kg) com redução de (12,50 ± 2,50 %) e efeito protetor de (70,22 %). Tais resultados encontrados no extrato de *P. subpeltata* podem ser justificados pela presença de polifenóis que podem ter contribuído para a diminuição da inflamação e redução da extensão da área lesionada (SHANMUGAM S. *et al.*, 2019).

Os resultados promissores nos estudos de colite com *Passiflora* revelaram efeitos potenciais quanto sua atividade anti-inflamatória que pode ser proveniente de sua constituição química, em sua maioria, os polifenóis, que podem exercer efeitos imunomoduladores com diferentes mecanismos, principalmente, os envolvidos na redução da inflamação o que pode ser uma útil ferramenta terapêutica no controle de doenças inflamatórias (YAHFOUFI *et al.*, 2018).

3.4 Ensaio da mieloperoxidase

A artrite reumatóide é considerada um protótipo de patologia caracterizada por uma inflamação neutrofílica, marcada por aumento da permeabilidade vascular e dor. Os neutrófilos são as primeiras células encontradas na fase inicial nos líquidos sinoviais e na porção das cartilagens artríticas (BASSI *et al.*, 2016). As citocinas constituem uma relação do dano celular e o recrutamento de células inflamatórias, edema e dor (SILVA *et al.*, 2015). Essas células polimorfonucleares estimulam a superprodução de radicais livres corroborando para estresse oxidativo na cartilagem articular. Suas implicações envolvem a degradação das cartilagens nas articulações com danos nas macromoléculas teciduais como colágeno, ácido hialurônico e proteoglicanos (PENIDO *et al.*, 2006; NONOSE *et al.*, 2014; VENKATESHA *et al.*, 2014).

A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima que pertence a superfamília heme peroxidase-ciclooxigenase expressa abundantemente pelos neutrófilos e está envolvida na regulação da homeostase celular (ZUCOLLOTO *et al.*, 2009). Considerada um marcador de aglomeração de neutrófilos pois contribui com estresse oxidativo ao gerar espécies oxidantes, onde a partir da sua quantificação é possível investigar a condição em que se encontra a inflamação, pois exerce papel fundamental no início e extensão do processo inflamatório agudo e crônico (ZUCOLLOTO *et al.*, 2009; ZERAIK *et al.*, 2011; VARGAS *et al.*, 2016; SHANMUGAM S. *et al.*, 2019).

Ensaio utilizando o gênero *Passiflora* foram realizados a fim de investigar a influência da espécie na atividade da mieloperoxidase. Vargas *et al.*, (2007) verificaram que os extratos aquosos secos das folhas da *P. alata* e *P. edulis* foram eficazes nas concentrações de 100 mg / kg e 250 mg / kg, inibindo em (61 ± 6 e 49 ± 11 %, respectivamente) a atividade da MPO. Em comparação, o tratamento com indometacina resultou em 53 ± 6 % de inibição. Outro protocolo avaliando também o extrato da *P. edulis* na concentração de 250 mg / kg que o grupo tratado com o extrato exibiu um maior índice de inibição quando comparado ao tratamento de referência, a dexametasona (0,5 mg / kg). A redução sobre a MPO foi de 64 ± 4 % para a *P. edulis* e 36 ± 7 % para a dexametasona, mostrando-se assim superior nesse ensaio, possivelmente por conta da modulação de alguns agentes quimiotáticos (MONTANHER *et al.*, 2007).

Beninca *et al.* (2007) estudando as frações isoladas do extrato liofilizado de *P. edulis* identificaram efeitos inibitórios sobre a atividade da MPO, constatando o índice de inibição de $30,9 \pm 3,2$ % no extrato aquoso, $48,2 \pm 3,8$ % para o extrato butanólico e $30,5 \pm 4,1$ % para as frações residuais do extrato aquoso. A dexametasona (0,5 mg / kg) utilizada como tratamento padrão mostrou-se superior nesse estudo com inibição de $68,9 \pm 3,2$ %. Em um estudo posterior, pertencente ao mesmo grupo de pesquisa, com intuito de identificar os componentes responsáveis pela atividade anti-inflamatória desses extratos de *P. edulis*. Os principais fitoconstituintes revelados foram vicenina -2 e isoorientina, sendo este último com maior teor. Assim foram testadas a fração butanólica, a sub-fração C e o componente isolado, a isoorientina, pelos quais inibiram a atividade da enzima MPO em (51 ± 7 %), (45 ± 8 %) e (40 ± 8 %), respectivamente, visto que a indometacina e dexametasona também diminuiu esse parâmetro inflamatório por (66 ± 0 %) e (62 ± 2 %) (ZUCOLLOTO *et al.*, 2009).

Zeraick *et al.*, (2011) observaram que os extratos das polpas *P. alata* e *P. edulis* exibiram efeitos inibitórios para a atividade da MPO, com uma taxa de inibição com 50 % a (1,0 mg / mL), mas quando avaliado os extratos a partir das cascas de *P. alata* e *P. edulis* identificaram a redução da atividade da MPO com concentração de (0,1 mg / mL) com resposta inibitória dose dependente. O flavonóide isolado a partir da casca da *P. edulis*, a isoorientina foi capaz de atenuar a MPO contendo baixas concentrações, dose dependente, alcançando o efeito inibitório de 50 % em concentrações até (4 µg / mL). Tal comportamento foi ratificado com potencial antioxidante quanto ao controle do estresse oxidativo, possivelmente devido aos polifenóis presentes em sua composição (ZERAICK *et al.*, 2011). Chilakapati *et al.* (2014) constataram em seu estudo no modelo de fibrose pulmonar induzida por bleomicina que o extrato da casca de *P. edulis* (100 mg / kg) apresentou uma redução acentuada do acúmulo de neutrófilos e da atividade MPO (1,4 vezes, $p \leq 0,05$), em comparação ao controle positivo.

No entanto, uma pesquisa envolvendo o polissacarídeo de *P. edulis* (3 mg / kg) foi capaz de reduzir a atividade da MPO apresentando níveis de ($5,38 \pm 0,78$ U / ml), logo que a indução resultou em um aumento de ($9,18 \pm 0,91$ U / ml) (SILVA *et al.*, 2015). Silva *et al.* (2011) avaliando o efeito da pectina de *P. edulis* (0,1 – 100 µL / mL) observou que ocorreu à redução da atividade da MPO de maneira dose dependente, resultados esses semelhantes aos encontrados com o medicamento usado como de referência, indometacina (10 µg / mL). Experimentos com outras espécies de

Passiflora também demonstraram redução da atividade de MPO, como à capacidade do extrato etanólico das folhas de *P. nitida* (100 µg / mL) em reduzir a atividade da mieloperoxidase em (34 ± 7,16 %) (VARGAS *et al.*, 2016).

No estudo feito por Shanmugam S. *et al.*, (2019) com o extrato de *P. subpeltata* foi possível identificar que os níveis enzimáticos da MPO foram suprimidos significativamente para os grupos tratados com o extrato em concentrações de 200 mg / kg e 400 mg / kg. Os níveis da MPO foram 5,48 µmol / min / mg e 3,69 µmol / min / mg, respectivamente. Em comparação, no grupo tratado com o padrão prednisolona o nível foi de 3,60 µmol / min / mg.

Os efeitos de inibição sobre a atividade da MPO podem estar relacionados à constituição fitoquímica presentes nas espécies o que leva uma diminuição na migração de leucócitos e da produção de radicais livres (ZERAİK *et al.*, 2011; CHILAKAPATI *et al.*, 2014; LIMA FILHO *et al.*, 2018). Por isso, pesquisas têm se empenhado em descobrir substâncias que atenuem a atividade da MPO com intuito de mitigar danos teciduais ocasionados por doenças crônicas, como a artrite reumatóide (DAVIES; HAWKINS, 2019).

3.5 Dosagem de citocinas e efeitos sobre macrófagos raw 264,7

As citocinas desempenham funções muito importante na artrite reumatóide, principalmente TNF-α, IL-1, IL-17, que estão intimamente ligadas a extensão da lesão ou a propagação de processos inflamatórios que podem levar complicações sistêmicas severas. Quando há um desequilíbrio entre a liberação de citocinas pró e anti-inflamatórias, este processo contribui para a degradação das cartilagens e ossos, assim como a inflamação crônica, além de favorecer a indução da autoimunidade. É possível presumir a gravidade da doença a partir da quantificação sérica de citocinas no sangue, e assim avaliar o progresso da fisiopatologia. Atualmente pesquisas têm se esforçado para descobrir substâncias com potenciais anticitocinas que detenham de mecanismos de ação capaz de modular essas glicoproteínas inflamatórias e assim empregar-se como tratamento da artrite (MCINNES; SCHETT, 2007; MATEEN *et al.*, 2016).

Alguns estudos demonstraram a influência de algumas espécies de *Passiflora* quanto a modulação das citocinas ligadas a inflamação. Montanher *et al.* (2007) verificaram que o extrato da *P. edulis* (250 mg / kg) apresentou uma maior eficácia

quanto a inibição de citocinas pró-inflamatórias, TNF- α ($79 \pm 1 \%$) e IL-1 β ($59 \pm 1 \%$). A dexametasona (0,5 mg/ kg) apresentou efeito inibitório sobre TNF- α ($36 \pm 5 \%$) e IL-1 β ($39 \pm 11\%$), respectivamente. Beninca et al. (2007) verificaram a modulação da interleucina IL-1 β a partir do extrato aquoso da *P. edulis* das frações citadas anteriormente no ensaio da mieloperoxidase, tendo o maior potencial de redução para as frações residuais aquosas (100 mg / kg) de ($74,0 \pm 6,0 \%$), extrato aquoso (100 mg / kg) ($38,5 \pm 3,5 \%$) e a fração butanólica (50 mg/ kg) ($67,0 \pm 3,0 \%$) ($p < 0,05$) enquanto a dexametasona inibiu a IL-1 β em ($55,3 \pm 4,1 \%$) ($p < 0,01$)

Na pesquisa utilizando o polissacarídeo da *P. edulis* observou que este diminuiu a síntese ou liberação de IL-1 β , passando de níveis séricos de $1.046,00 \pm 34,53$ pg / ml para $297,30 \pm 44,47$ pg / ml. Entretanto, essa redução não foi observada para os níveis de TNF- α que apresentou valores de $170,40 \pm 25,46$ pg / ml e reduziu para $144,00 \pm 6,38$ pg / ml, não evidenciando resultados significativos (SILVA et al., 2015). Outro estudo avaliando o consumo da farinha a partir da casca de *Passiflora edulis* (40 mg / camundongo) em modelo de colite notou-se que a ingestão conseguiu regular negativamente a produção citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e IL-17. No entanto, o consumo de *P. edulis* não alterou a expressão de TNF- α e IL-12 no colón (CAZARIN et al., 2016).

Testes com linhagem de células de macrófagos RAW 264,7 também foram realizados com *Passiflora*, logo que os macrófagos desempenham um papel importante no manejo de doenças imunopatológicas, onde estão envolvidos a superprodução de citocinas pró-inflamatórias e mediadores inflamatórios, podendo citar IL-1 β , IL-6, óxido nítrico (NO), óxido nítrico sintase induzível (iNOS), (COX) -2 e (TNF)- α . Este ensaio busca identificar o potencial do composto em inibir a resposta inflamatória gerada por essas células. Dessa forma a investigação com macrófagos RAW 264,7 é uma das técnicas que ratificam o uso do agente no tratamento em doenças inflamatórias e autoimunes como a artrite reumatóide (NGUYEN et al., 2015; PAN et al., 2017).

Nguyen et al., (2015) avaliaram os efeitos anti-inflamatórios de flavonóides isolados a partir extrato da casca do caule da *P. foetida* com células de macrófagos RAW 264,7 estimulada por lipopolissacarídeo (LPS) e constataram que a luteolina, exerceu um maior efeito de inibição, seguida da crereriol e apigenina as quais inibiram a produção do NO com valores de concentração de inibição (IC 50) de (1,2 , 3,1 e 6,5

μM), respectivamente, sugerindo assim possível possuir uma atividade benéfica no controle da inflamação, por meio da supressão do NO.

Outro estudo com extrato de *P. foetida* reafirmaram suas propriedades anti-inflamatórias em células de macrófagos RAW 264,7 estimuladas com LPS, verificou-se que o extrato em intervalos de concentrações (5, 10, 20 e 30 μg / ml) atenuou a produção de prostaglandinas E2 (PGE2) e apresentou efeitos inibitórios sobre a expressão da COX-2 nas células de macrófagos. Dessa forma, estimou-se que a exposição do extrato às células RAW 264,7 influenciou na síntese de citocinas inflamatórias, os quais foram observados diminuição dos níveis de IL-6, TNF-α e IL-1β de maneira dependente da concentração. Esses estudos permitiram demonstrar que o extrato de *P. foetida* possui efeito anti-inflamatório sobre as células de macrófagos RAW 264,7 por estar relacionada a supressão de citocinas e expressão diminuída da COX-2 (PARK *et al.*, 2018).

Araujo *et al.* (2017) em seu experimento verificaram-se o extrato bruto e as frações das folhas frescas da *P. mucronata* extraídas a partir de hexano, diclorometano, acetato de etila, butanol e água, testadas em concentrações de 4, 20 e 100 μg / mL. Apenas as frações de hexano e diclorometano revelaram efeitos inibitórios com IC₅₀ 44,43 ± 1,52 e 56,52 ± 1,34 μg / mL, respectivamente. A inibição do TNF-α só foi observada na fração hexânica na concentração de 100 μg / mL em cultura de macrófagos RAW 264,7. Um outro estudo contemplando o extrato de *P. subpeltata* em concentração de (100 μL / mL) pôde-se constatar que a espécie foi capaz de reduzir a produção da citocina pró-inflamatória TNF-α, além de ter exercido uma atividade de regulação negativa no mecanismo de ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB) da cultura de células RAW 264,7 (SHANMUGAM S. *et al.*, 2019).

Na luz do que foi exposto, é possível perceber que o gênero da *Passiflora* possui propriedades que tem lhe subsidiado a função de regular a síntese de citocinas inflamatórias. Esta atividade biológica evidenciada ao gênero pode estar atribuída aos seus componentes fitoquímicos, podendo citar alguns polifenóis já descrito na literatura pela sua capacidade de modular a expressão de inúmeros genes ligados a inflamação, produção de citocinas, lipoxigenase, COX atenuando assim a sinalização inflamatória (YAHFOUFI *et al.*, 2018).

4. CONCLUSÃO

Nessa revisão sistemática foi revelado o potencial efeito anti-inflamatório do gênero *Passiflora*. Em sua maioria, os estudos revisados utilizaram como objeto de pesquisa os extratos derivados de partes áreas da *Passiflora* assim como produtos derivados da casca, onde pode-se observar efeitos inibitórios na inflamação, sugerindo que tal atividade esteja relacionada a presença dos fitoconstituintes de sua composição, como a presença de polifenóis, bem descritos na literatura. No entanto, não foi encontrado estudos que avaliassem o efeito anti-inflamatório da *Passiflora* que contemplasse experimentos que utilizassem o óleo das suas sementes em modelos de inflamação ou de artrite. Tais informações ressaltam a importância de estudos com o intuito de investigar seu efeito local terapêutico nas articulações acometidas pela artrite reumatoide, uma vez que o óleo das sementes de *Passiflora* por possuir componentes graxos, principalmente poliinsaturados, desempenham diversas ações farmacoterapêuticas, destacando a atividade anti-inflamatória. Ademais, confere propriedades reguladoras na síntese e funcionalidade de citocinas, assim como atividade antioxidante (CHISTYKOV *et al.*, 2018; HUANG *et al.*, 2018; GUIDONI *et al.*, 2019; HOSOMI *et al.*, 2019). Assim, sugere-se que mais investigações possam ser desenvolvidas, já que as espécies de *Passiflora* evidenciam ser uma fonte natural com propriedades terapêuticas de forma a vislumbrar o seu uso no tratamento de doenças inflamatórias, inclusive a artrite reumatóide, possibilitando a melhora das manifestações clínicas e assim poder oferecer ao paciente um tratamento mais seguro e confortável com exíguos efeitos colaterais.

5. CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

6. AGRADECIMENTOS

Aos laboratórios de apoio Laboratório de Farmacologia da Inflamação e Febre (LAFIF), Laboratório de Pesquisas em Medicamentos e Cosméticos (LAPEMEC), ao PPGFAR-UFBA, a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e a Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (Embrapa).

REFERENCES

- ANZOISE, M. L. *et al.* Beneficial properties of *Passiflora caerulea* on experimental colitis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 194, p. 137-145, 2016.
- ARAUJO, Francisco Pinheiro de. Characterization of the morphographic variability of passion fruit (*Passiflora cincinnata* Mast) in the Brazilian semiarid region. UNESP, Botucatu. São Paulo, July, 2007.
- ARAUJO, Marlon H. de *et al.* Biological activities and phytochemical profile of *Passiflora mucronata* from the Brazilian restinga. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 27, n. 6, p. 702-710, 2017.
- AVANCI, Juliana Maria Telles Matta. **Effects of *Passiflora* extracts on tyrosinase activity**. Dissertation (Master in Pharmaceutical Sciences) - Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Health Sciences Sector, Federal University of Paraná. Curitiba, 2012.
- AZIZ, Nur; KIM, Mi-Yeon; CHO, Jae Youl. Anti-inflammatory effects of luteolin: a review of in vitro, in vivo, and in silico studies. **Journal of Ethnopharmacology**, 2018.
- BASSI, Gabriel S. *et al.* Spinal GABA-B receptor modulates neutrophil recruitment to the knee joint in zymosan-induced arthritis. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 389, n. 8, p. 851-861, 2016.
- BENINCA, Jucélia Pizzetti *et al.* Evaluation of the anti-inflammatory efficacy of *Passiflora edulis*. **Food Chemistry**, v. 104, n. 3, p. 1097-1105, 2007.
- BRAZIL. ANVISA. Brazilian Pharmacopoeia Form of Herbal Medicine. 1st ed. Brasilia, 2011.
- CAZARIN, Cinthia Baú Betim *et al.* Intestinal anti-inflammatory effects of *Passiflora edulis* peel in the dextran sodium sulphate model of mouse colitis. **Journal of Functional Foods**, v. 26, p. 565-576, 2016.
- CHEVALIER, Nina *et al.* Avenues to autoimmune arthritis triggered by diverse remote inflammatory challenges. **Journal of Autoimmunity**, v. 73, p. 120-129, 2016.
- CHILAKAPATI, Shanmuga Reddy *et al.* Passion fruit peel extract attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v. 92, n. 8, p. 631-639, 2014.
- CHISTYAKOV, Dmiry V.; ASTAKHOVA, Alina A.; SERGEEVA, Marina G. Resolution of inflammation and mood disorders. **Experimental and Molecular Pathology**, 2018.
- DAVIES, Michael Davies; HAWKINS, Clare L. The role of myeloperoxidase (MPO) in biomolecule modification, chronic inflammation and disease. **Antioxidants and Redox Signaling**, n. ja, 2019.

DE VARGAS, Fabiano S. *et al.* Antioxidant activity and peroxidase inhibition of Amazonian plants extracts traditionally used as anti-inflammatory. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 1, p. 83, 2016.

DHAWAN, Kamaldeep; DHAWAN, Sanju; SHARMA, Anupam. *Passiflora*: a review update. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, n. 1, p. 1-23, 2004.

FALEIRO *et al.* Ecological, morphological, agronomic and molecular characterization of *Passifloras* and their diversified use. In: MORERA *et al.* **Passion fruit: from genetic resources to technological development**. Brasília, DF: Prolmpress, 2018, p.55-64.

GOTO, Kenji; HIRAMOTO, Keiichi; OOI, Kazuya. Adverse Reaction of Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis in a Collagen-Induced Mouse Arthritis Model. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 42, n. 8, p. 1419-1422, 2019.

GRASSI, Liliane Trivellato *et al.* ***Chenopodium ambrosioides* L. Erva de Santa Maria (amaranthaceae): estudo do potencial anti-inflamatório, antinociceptivo e cicatrizante**. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade do Vale Itajaí. Itajaí, 2011.

GUIDONI, M. *et al.* Fatty acid composition of vegetable oil blend and in vitro effects of pharmacotherapeutical skin care applications. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, n. 2, 2019.

HOSOMI, Ryota *et al.* Effect of Dietary Partial Hydrolysate of Phospholipids, Rich in Docosaehaenoic Acid-Bound Lysophospholipids, on Lipid and Fatty Acid Composition in Rat Serum and Liver. **Journal of Food Science**, v. 84, n. 1, p. 183-191, 2019.

HUANG, Tse-Hung *et al.* Cosmetic and therapeutic applications of fish oil's fatty acids on the skin. **Marine Drugs**, v. 16, n. 8, p. 256, 2018.

KHANNA, Dinesh *et al.* Natural products as a gold mine for arthritis treatment. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 7, n. 3, p. 344-351, 2007.

LAVOR, Érica Martins de *et al.* Ethanolic extract of the aerial parts of *Passiflora cincinnata* Mast. (Passifloraceae) reduces nociceptive and inflammatory events in mice. **Phytomedicine**, 2018.

LIMA FILHO, Antônio Carlos Melo *et al.* Inhibition of neutrophil migration and reduction of oxidative stress by ethyl p-coumarate in acute and chronic inflammatory models. **Phytomedicine**, v. 57, p. 9-17, 2019.

MATEEN, Somaiya *et al.* Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clinica Chimica Acta**, v. 455, p. 161-171, 2016.

MCINNES, Iain B.; SCHETT, Georg. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 23, p. 2205-2219, 2011.

MENDEZ, ANDREAS SL *et al.* Characterization of extractive preparations obtained from *Passiflora alata* Curtis. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 32, n. 1, p. 105-111, 2011.

MIRODDI, Marco *et al.* Research and development for botanical products in medicinals and food supplements market. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 150, 2013.

MONTANHER, Ana Beatriz *et al.* Evidence of anti-inflammatory effects of *Passiflora edulis* in an inflammation model. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 109, n. 2, p. 281-288, 2007.

NGUYEN, ThiYen *et al.* Anti-inflammatory flavonoids isolated from *Passiflora foetida*. **Natural Product Communications**, v. 10, n. 6, p. 929-931, 2015.

PAN, Wei *et al.* Polyene Phosphatidylcholine inhibited the inflammatory response in LPS-stimulated macrophages and ameliorated the adjuvant-induced rat arthritis. **American Journal of Translational Research**, v. 9, n. 9, p. 4206, 2017.

PARK, Ji-Won *et al.* Anti-inflammatory effects of *Passiflora foetida* L. in LPS-stimulated RAW264. 7 macrophages. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 41, n. 6, p. 3709-3716, 2018.

PENIDO, C. *et al.* Antiinflammatory effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet on zymosan-induced arthritis in mice. **Inflammation Research**, v. 55, n. 11, p. 457-464, 2006.

PEREIRA, Carlos Victor Montefusco *et al.* Antioxidant, anti-inflammatory, and hypoglycemic effects of the leaf extract from *Passiflora nitida* Kunth. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 170, n. 6, p. 1367-1378, 2013.

RIBEIRO, Priscilla Tobias. **Development of emulsions using dry extract of *Passiflora nitida* Kunth**. Master's Dissertation in Pharmaceutical Sciences. Federal University of Amazonas. Manaus, 2015.

RUDNICKI, Martina *et al.* Antioxidant and antiglycation properties of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* extracts. **Food Chemistry**, v. 100, n. 2, p. 719-724, 2007.

SARAVANAN, Shanmugam; ARUNACHALAM, Karuppusamy; PARIMELAZHAGAN, Thangaraj. Antioxidant, analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects of polyphenols from *Passiflora subpeltata* leaves – A promising species of *Passiflora*. **Industrial Crops and Products**, v. 54, p. 272-280, 2014.

SASIKALA, V.; SARAVANAN, S.; PARIMELAZHAGAN, T. Analgesic and anti-inflammatory activities of *Passiflora foetida* L. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 4, n. 8, p. 600-603, 2011.

SCHNEIDER, Ayda Henriques *et al.* Estradiol replacement therapy regulates innate immune response in ovariectomized arthritic mice. **International Immunopharmacology**, v. 72, p. 504-510, 2019.

SERHAN, Charles N.; CHIANG, Nan; DALLI, Jesmond. The resolution code of acute inflammation: novel pro-resolving lipid mediators in resolution. In: **Seminars in Immunology**. Academic Press, 2015. p. 200-215.

SHABBIR, Arham *et al.* Ziziphora clinopodioides ameliorated rheumatoid arthritis and inflammatory paw edema in different models of acute and chronic inflammation. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 97, p. 1710-1721, 2018.

SHANMUGAM, Saravanan *et al.* HPLC–DAD–MS identification of polyphenols from *Passiflora leschenaultii* and determination of their antioxidant, analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 12, n. 6, p. 760-771, 2019.

SHANMUGAM, Saravanan *et al.* Protective effects of flavonoid composition rich *P. subpeltata* Ortega. on indomethacin induced experimental ulcerative colitis in rat models of inflammatory bowel diseases. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 248, p. 112350, 2020.

SIEBRA, Ana Luiza de Albuquerque *et al.* Actividad antimicrobiana y caracterización fitoquímica de los extractos hidroalcohólicos de *Passiflora cincinnata* Mast.(maracujá-do-mato). **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 19, n. 4, p. 319-328, 2014.

SILVA, Draulio C. *et al.* Pectin from *Passiflora edulis* shows anti-inflammatory action as well as hypoglycemic and hypotriglyceridemic properties in diabetic rats. **Journal of Medicinal Food**, v. 14, n. 10, p. 1118-1126, 2011.

SILVA, PENILDON. **Pharmacology**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SILVA, Renan O. *et al.* Polysaccharide fraction isolated from *Passiflora edulis* inhibits the inflammatory response and the oxidative stress in mice. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 67, n. 7, p. 1017-1027, 2015.

SOUSA, Lirlândia Pires *et al.* Pharmacological strategies to resolve acute inflammation. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 13, n. 4, p. 625-631, 2013.

SPARKS JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 2019.

VARGAS, A. J. *et al.* *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* spray-dried aqueous extracts inhibit inflammation in mouse model of pleurisy. **Fitoterapia**, v. 78, n. 2, p. 112-119, 2007.

VOLTARELLI, Júlio C. Fever and inflammation. In: *Clinical Semiology and Pathophysiology Symposium*, chapter I, 1994, São Paulo. *Anais ... Ribeirão Preto: Medicina*, v. 27, n. 1/2, p. 7-48.

YAHFOUFI, Nour *et al.* The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1618, 2018.

ZERAIK, Maria Luiza *et al.* Evaluation of the antioxidant activity of passionfruit (*Passiflora edulis* and *Passiflora alata*) extracts on stimulated neutrophils and myeloperoxidase activity assays. **Food Chemistry**, v. 128, n. 2, p. 259-265, 2011.

ZUCOLOTTO, Silvana Maria *et al.* Bioassay-guided isolation of anti-inflammatory C-glucosylflavones from *Passiflora edulis*. **Planta Med**, v. 75, n. 11, p. 1221-1226, 2009.