

**EFEITOS DO *ECHINODORUS GRANDIFLORUS* COM POTENCIAL PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE: TRATAMENTO ALTERNATIVO PARA DOENÇAS REUMATOLÓGICAS**

**POTENTIAL EFFECTS OF *ECHINODORUS GRANDIFLORUS* FOR RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT: ALTERNATIVE TREATMENT FOR RHEUMATIC DISEASES**

**ESTUDIO DE FACTIBILIDAD DEL USO DE *ECHINODORUS GRANDIFLORUS* EN EL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: TRATAMIENTO ALTERNATIVO PARA ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS**

Mayara Valenciano de Carvalho<sup>1</sup>

Guilherme Aquino Alencar<sup>2</sup>

Marcia Midori Shinzato<sup>3</sup>

**Resumo:** O *Equinodorus grandiflorus* (EGF) é uma planta medicinal encontrada em todo Brasil e popularmente utilizada como diurético e anti-inflamatório. Esses efeitos a tornam promissora para tratamento da artrite reumatóide (AR), uma doença inflamatória crônica das articulações sinoviais frequentemente associada a doenças cardiovasculares. Este estudo descreveu as evidências científicas que mostraram que extratos do EGF têm efeito anti-inflamatório em modelos experimentais de inflamação aguda, além de efeito diurético, analgésico, vasodilatador e dislipidêmico também em animais experimentais. No entanto, ainda faltam estudos em modelos experimentais que reproduzam melhor a AR e ensaios clínicos para confirmar seus efeitos no tratamento da AR.

**Palavras-chave:** *Alimastaceae*. Sinovite. Anti-inflamatórios. Doenças cardiovasculares.

<sup>1</sup>Aluna do programa de iniciação científica para o Ensino Médio na área da saúde da Universidade Federal da Grande Dourados. 0000-0003-1422-3259 E-mail: mayara.mvc@gmail.com.

<sup>2</sup>Aluno do programa de iniciação científica para o Ensino Médio na área da saúde da Universidade Federal da Grande Dourados. <https://orcid.org/0000-0002-7839-8747>. E-mail: guilhermeaquino476@gmail.com

<sup>3</sup>Professora associada da Universidade Federal da Grande Dourados. <https://orcid.org/0000-0002-0199-8189>. E-mail: marciashinzato@ufgd.edu.br.

**Abstract:** *Echinodorus grandiflorus* (EGF) is a medicinal plant found throughout Brazil and popularly used as diuretic and anti-inflammatory. These effects make it promising for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), which is a chronic inflammatory disease of the synovial frequently associated with cardiovascular disease. This study described the scientific evidences that observed anti-inflammatory properties of EGF extracts in experimental models of acute inflammation, as well as its efficacy as diuretic, analgesic, vasodilator and in reducing cholesterol levels also in experimental models. However, studies in experimental models more suitable for RA and clinical trials are still lacking.

**Keywords:** *Alimastaceae*. Synovitis. Anti-inflammatory agents. Cardiovascular diseases.

**Resumen:** *Equinodorus grandiflorus* es una planta medicinal que se encuentra en todo Brasil y se usa popularmente como diurético y antiinflamatorio. Estos efectos lo hacen prometedor para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR), una enfermedad inflamatoria crónica de las articulaciones sinoviales a menudo asociada con enfermedades cardiovasculares. Este estudio describió la evidencia científica que mostró que los extractos de EGF tienen un efecto antiinflamatorio en modelos experimentales de inflamación aguda, así como también un efecto diurético, analgésico, vasodilatador y dislipidémico en animales de experimentación. Sin embargo, aún faltan estudios en modelos experimentales que reproduzcan mejor la AR e ensayos clínicos para confirmar sus efectos en el tratamiento de la AR.

**Palabras clave:** *Alimatacea*. Sinovitis. Antiinflamatorios. Enfermedades cardiovasculares.

Submetido 05/09/2022

Aceito 12/12/2022

Publicado 15/12/2022

## Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença de etiologia desconhecida que envolve fatores genéticos, epigenéticos e ambientais e que levam à inflamação localizada e sistêmica com a participação de células e componentes solúveis do sistema imune inato e adaptativo. Além disso, ocorre a presença de anticorpos como o fator reumatoide e os anticorpos contra proteínas citrulinadas (ACPA) circulantes em pacientes com doença mais agressiva (GIANNINI et al., 2020).

A AR tem prevalência estimada de 0,5-1% na população mundial, acometendo cerca de quatro vezes mais mulheres do que homens e com pico de incidência aos 50 anos de idade (VAN DER WOUDE; VAN DER HELMAN MIL, 2018). A doença é caracterizada especialmente por inflamação de articulações sinoviais, mas também pode comprometer outros órgãos, como pulmões, olhos, pele e nervos (SMOLEN; ALETAHA; MAcINNES, 2016). Além disso, pacientes com AR têm risco aumentado de apresentarem doenças cardiovasculares (DCV) (LØGSTRUP et al., 2021) por aterosclerose precoce associada à inflamação (RUPARELIA et al., 2017) ou pelo impacto da doença e medicamentos utilizados no seu tratamento em outros fatores de risco para DCV, como hipertensão, obesidade, resistência à insulina e no metabolismo de lipídeos (LIAO; SOLOMON, 2013).

Nas últimas décadas houve um grande avanço no tratamento da AR com o desenvolvimento dos medicamentos biológicos direcionados contra citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e o receptor da interleucina-6 (IL-6), assim como medicamentos que bloqueiam a coestimulação do linfócito T e os que depletam o linfócito B (SMOLEN; ALETAHA; MAcINNES, 2016). Mais recentemente houve aprovação para tratamento da AR dos chamados biológicos de alvo que atuam inibindo a enzima *janus-kinase*, bloqueando assim a ativação celular desencadeada pela IL-6, pelo fator de crescimento de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), pelos interferons tipos I e II, pela eritropoetina e pelas citocinas IL-2 e IL-15 (BUERMESTER et al., 2013).

Esses medicamentos biológicos são utilizados em associação com as drogas modificadoras do curso de doenças reumatológicas (DMARD) convencionais como o metotrexato, a leflunomida, a sulfassalazina e a hidroxicloroquina. No geral, o tratamento da AR com DMARD sintéticos e/ou biológicos tem demonstrado uma redução do risco para DCV

por redução da inflamação (ATZENI et al., 2021), mas esses pacientes continuam a ter maior risco para desenvolverem insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, acidentes vasculares encefálicos e de serem submetidos a mais procedimentos de revascularização coronariana que a população geral (LØGSTRUP et al., 2021). Além disso, os tratamentos com medicamentos biológicos são caros, a maioria é administrada de forma injetável e têm sido associados a um maior risco de infecções graves em pacientes com AR (KRABBE et al., 2021). E mesmo com a utilização dessas novas medicações, a remissão da doença não ocorre para muitos pacientes (SMOLEN; ALETAHA; MACINNES; 2016), podendo ocorrer a persistência de dor articular mesmo naqueles que iniciaram o tratamento de maneira precoce (McWILLIAMS; WALSH, 2017).

Por isso, os pacientes com AR frequentemente fazem uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e glicocorticosteroides (GC). Os AINES aumentam o risco para DCV por elevar a pressão arterial, interferir na coagulação e aumentar o estresse oxidativo (GHOSH, ALAJBEGOVIC, GOMES, 2015). Os GC, apesar de reduzirem a inflamação de maneira rápida e efetiva, tem efeitos cardiovasculares adversos como aumento da pressão arterial (COSTELLO et al., 2021), dislipidemia e aumento da resistência à insulina (XIE et al., 2020).

Dessa forma, a medicina complementar tem se tornado uma alternativa comum entre pacientes com AR, sendo estimado que 30 a 60% dos pacientes com doenças reumáticas utilizem tratamentos alternativos (FERNÁNDEZ-LLANIO COMELLA; FERNÁNDEZ MATILLA; CASTELLANO CUESTA; 2016) que muitas vezes não tiveram sua eficácia e segurança cientificamente comprovadas.

Estudos *in vitro* e em modelos experimentais vêm demonstrando o potencial da utilização de plantas medicinais no tratamento da AR (YANG et al., 2013). O mesmo vem sendo demonstrado também nos poucos ensaios clínicos, como os realizados com extratos de *Tripterygium wilfordii* (TW), utilizado na medicina chinesa. Estudos demonstram que extratos do TW têm eficácia semelhante à DMARD como o metotrexato e a sulfassalazina (FERNÁNDEZ-LLANIO COMELLA; FERNÁNDEZ MATILLA; CASTELLANO CUESTA, 2016; LIU et al., 2013).

No Brasil, várias plantas são utilizadas para tratamento de artrite. Entre elas encontra-se o chá das folhas do “chapéu-de-couro”. Esta planta pertence a família *Alismataceae*, sendo

chamadas assim ; as espécies *Echinodorus grandiflorus* (EGF) e *Echinodorus macrophyllus* (EMF) que tem morfologia e propriedades s medicinais semelhantes (SANTOS et al., 2017).

O EGF (Cham. &Schltdl.) Micheli. (*Alismataceae*) (sin. *Alisma grandiflorum* Cham. &Schltdl.), é uma planta herbácea ou subarbusto aquático, perene, acaule e rizomatoso encontrada em áreas alagadas por todo o Brasil (LORENZI; MATOS, 2008; SANTOS et al., 2017). Na medicina popular, o EGF é utilizado como diurético, hipotensor e para tratamento de reumatismos s (MARQUES et al., 2017). A composição química do ECG inclui esteroides, dipertenos, ácido hidroxicinamoil tartárico, flavonoides, ácido transacotínico (COSTA et al., 1999; SCHNITZLER; PETEREIT; NAHRSTEDT, 2010; GARCIA et al., 2016a;). Além disso, o EGF está listado na última revisão da farmacopeia brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÊNCIA SANITÁRIA, 2019), e foi depositado um pedido de patente no Brasil de uma fração rica em flavonoide de folhas de EGF ; para o tratamento de AR e osteoartrite (OLIVEIRA, 2020).

Dessa forma, realizamos este estudo para verificar as evidências científicas da eficácia e segurança para utilização do ECG no tratamento de pacientes com AR, com enfoque nos efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, efeitos no sistema cardiovascular, bem como na toxicidade desta planta.

## Material e métodos

Este estudo é qualitativo, do tipo estado do conhecimento (ROMANOWSKI; ENS, 2006). Para tanto, foi realizado um levantamento da literatura científica, sem corte temporal em novembro de 2021 e atualizada em julho de 2022.

Foram utilizadas as bases de dados do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via *Public/Publish Medline* PubMed e a Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) por serem bases de dados de livre acesso e específicas da área da saúde. O critério de inclusão foi: estudos relacionados à espécie ECG. Os critérios de exclusão utilizados foram: estudos que avaliaram somente a estrutura ou a composição fitoquímica ou bioquímica do EGF, artigos que avaliaram somente a qualidade do EGF comercializada, estudos que avaliaram o efeito do EGF relacionados s ao tratamento de outras doenças como as infecciosas, hepáticas, pulmonares. As referências dos artigos de revisão de

literatura foram analisadas e incluídas caso preenchessem os critérios de inclusão e não preenchessem os critérios de exclusão.

Utilizamos no PubMed as palavras chave *Alismataceae* OR *Echinodorus* e no LIACS foram utilizadas as palavras *Alismatacea* OR Alismatáceas OR *Echinodorus* OR Equinodoro que resultaram em 376 estudos (354 artigos do PubMed, 22 artigos e três teses do LILACS). Oito artigos estavam em duplicata nas duas bases e uma tese foi publicada na forma de artigo que estava incluído na busca do PubMed. Portanto, aplicamos o critério de inclusão após leitura dos títulos e resumos dos estudos para 368 artigos e duas teses. Essa etapa resultou na seleção de 31 artigos e uma tese (26 do PubMed e 5 artigos e uma tese do LILACS) para os quais foram aplicados os critérios de exclusão através de nova leitura dos títulos e resumos dos estudos. Dessa forma, foram excluídos 12 artigos e a tese: um artigo somente sobre a estrutura e quatro somente sobre a composição bioquímica do EGF, dois artigos e a tese que avaliaram a qualidade do EGF comercializada, quatro artigos que avaliaram efeitos do EGF relacionados ao tratamento de outras doenças. Em um artigo de revisão foi encontrada uma referência que preenchia os critérios de inclusão, mas estava em duplicidade com um artigo já selecionado. De outro artigo de revisão, havia seis referências que preenchiam os critérios de inclusão e não estavam em duplicidade com artigos selecionados, de três referências não foi possível recuperar os textos completos, restando três artigos.

Ao final foram selecionados 21 artigos que foram lidos na íntegra pelos pesquisadores e realizada a extração dos seguintes dados de cada artigo por um e checado por outro pesquisador: autor(es), ano de publicação e periódico com sua classificação no Qualis periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) na área Medicina II do quadriênio 2013-2016 ou fator de impacto mais recente, tipo de experimento: *in vitro* (modelo utilizado), em animais (modelo experimental utilizado) ou humanos (desenho do estudo), parte da planta utilizada para o extrato, forma de preparo do extrato, as doses testadas, os resultados obtidos com os extratos e com o medicamento utilizado como controle positivo comparados com controles negativos. Nesta etapa, um artigo foi excluído pois foi publicado em periódico sem classificação Qualis ou fator de impacto informado no endereço eletrônico da revista.

Os artigos foram classificados em três categorias: oito relacionados a efeitos anti-inflamatórios e analgésicos (dois Qualis A2, cinco Qualis B1 e um Qualis B4), nove relacionados aos efeitos no sistema cardiovascular (cinco Qualis A2 e quatro Qualis B1) e três relacionados à toxicidade (um Qualis A2, um Qualis B3 e um sem classificação Qualis, com fator de impacto de 1,792). Os artigos de cada grupo foram sintetizados e analisados por um pesquisador e checado por outro.

## Resultados

### Efeitos antiinflamatórios e analgésicos de extratos do EGF

Dos oito artigos selecionados que avaliaram os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos do EGF, três foram ensaios *in vitro* com a inibição da liberação do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) por células de linhagem mielomonocíticas derivadas de leucemia monocítica aguda (THP-1) estimuladas por lipopolissacarídeos (LPS) (CAMPANA et al., 2015; GARCIA et al., 2016a) (Tabela 1).

Campana et al. (2015) estudaram 15 extratos de plantas, e destas, 14 não demonstraram toxicidade e sete reduziram em mais de 80% a liberação de TNF- $\alpha$  na concentração de 500 microgramas por mililitro ( $\mu\text{g/ml}$ ) em relação ao controle sem tratamento. Entre esses sete, encontrava-se o extrato etanólico de EGF (EEEG) a 70%, que mostrou significativa redução, dose dependente, na liberação de TNF- $\alpha$  também nas doses de 125 e 250 $\mu\text{g/ml}$ .

Garcia et al. (2016) em ensaio semelhante, mas utilizando concentrações menores, (30 $\mu\text{g/ml}$  de EEEG), mostraram que a fração extraída à 50% de etanol inibiu em 100% a liberação de TNF- $\alpha$ , sendo mais efetiva que o extrato aquoso e os extratos ricos em flavonoides. Já a fração enriquecida em ácido hidroxicinamoil tartárico não mostrou efeito inibidor na liberação de TNF- $\alpha$  *in vitro* (GARCIA et al., 2016a).

Um estudo recente mostrou que um dos componentes do EGF, o ácido cis-acotínico, reduziu *in vitro* a liberação de TNF- $\alpha$  e a fosforilação da fator nuclear do polipeptídeo *kappa* leve alfa ( $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ ) também em células TPH-1 estimulados por LPS, sugerindo que essa inibição de liberação do TNF- $\alpha$  possa ser devido à inibição da ativação do fator nuclear  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) (DE OLIVEIRA et al., 2021).

No que diz respeito aos estudos com animais experimentais que demonstraram efeitos anti-inflamatórios e analgésicos de extratos do EGF, encontra-se o estudo de Dutra et al. (2007), que mostraram que o extrato metanólico do rizoma do EGF tem atividade antinociceptiva e anti-inflamatória em modelos experimentais de dor e inflamação aguda em camundongos suíços e ratos Wistar machos, respectivamente. A redução significativa, quando comparada com controle negativo, de 34,3%; 35,84% e 36,07%, nas contorções abdominais induzidas por ácido acético, ocorreram nas doses de 100, 200 e 400 mg/kg, respectivamente, administrados via oral uma hora antes do experimento. O controle positivo, 10 mg/kg de indometacina, reduziu em 72,22% as contorções abdominais. As doses de 200 e 400 mg/kg reduziram o tempo de lambida da pata em 35 e 70,17%, respectivamente, na primeira fase ou fase neurogênica da dor no teste de lambida da pata induzida por formalina, mas somente a maior dos reduziu em 25,72% esse tempo na segunda fase (fase inflamatória da dor). Todos esses resultados foram estatisticamente significantes quando comparados com controles sem tratamento. No entanto, 5mg/kg de morfina, controle positivo, reduziu o tempo de lambida da pata em 84,14% na primeira fase e em 89,12% na segunda fase. As doses de 100, 200 e 400 mg/kg, também administrados uma hora antes do experimento por via oral, reduziram significativamente o edema da pata induzido por carragenina (redução de 16,67; 36,67% e 50%) em relação ao grupo controle sem tratamento, enquanto que 10 mg/kg de indometacina reduziu em 55,56% esse edema.

Outro estudo avaliou o tratamento uma hora antes da indução do edema de pata com carragenina em ratos suíços machos com extrato hidroetanólico de folhas de EGF e de frações desse extrato enriquecidas em dipertenos e flavonoides. As reduções do edema de pata que foram significantes ocorreram com 1000 mg/kg do extrato hidroetanólico à 50% nas primeiras duas horas após o experimento (57,58% de redução), com a fração enriquecida em diperteno fracionada com diclorometano (redução e 75% após duas horas e de 52,5% após quatro horas), com a fração enriquecida em dipertenos fracionada com acetato de etila (redução de 54,2% em duas e em quatro horas) e coma a fração enriquecida em flavanoides (redução de 57,14% e 52,6% após duas e quatro horas, respectivamente). A dexametasona na dose de 10 mg/kg, controle positivo reduziu o edema de pata em apenas 17,4% após quatro horas e em 40,54%

após seis horas de indução desse edema (GARCIA et al., 2010). Portanto, esses extratos teve uma ação melhor que a dexametasona nas primeiras horas após a inflamação.

Nesse sentido, foi observado que o encapsulamento do ácido transacotínico, um composto abundante das folhas do EGF, foi capaz de prolongar a redução do número total de leucócitos e de neutrófilos na cavidade sinovial em 24 e 30 horas, respectivamente, em relação ao ácido transacotínico não encapsulado em modelo experimental de artrite aguda induzida por LPS em camundongos suíços machos (OLIVEIRA et al., 2018a), como também foi demonstrado que a esterificação desse ácido melhora a sua atividade anti-inflamatória no mesmo modelo experimental (OLIVEIRA et al., 2018b).

Já em modelo experimental de artrite induzida por antígeno, soro albumina bovina metilada (mBSA), Garcia et al. (2016b) observaram que um extrato etanólico de EGF à 70% via oral, administrados 40 minutos antes e três e seis horas após a indução da artrite, mostrou efeito significativo e sem diferença entre as doses de 100, 300 e 1000 mg/kg na redução da contagem de células e de neutrófilos na cavidade sinovial em relação ao grupo controle sem tratamento. Além disso, esses efeitos foram superiores aos de 4mg/kg de dexametasona. A dexametasona foi superior aos extratos de EGF 70% na redução de neutrófilos em tecido periarticular, e ambos não foram efetivos na redução da quimocina CXCL-1. A dose de 100 mg/kg reduziu de maneira significativa a hipernocicepção avaliada por medida de pressão eletrônica e os níveis de TNF- $\alpha$  e da interleucina -1 beta (IL-1 $\beta$ ). Já a fração enriquecida em flavonoide na dose de 7,5 mg/kg reduziu de forma significativa o número total de leucócitos e neutrófilos na cavidade sinovial, como também a quantidade de neutrófilos periarticulares, da quimocina CXCL1 e de IL-1 $\beta$ , mas não foi efetiva na redução do TNF- $\alpha$ . Todos os efeitos significativos da fração enriquecida em flavanoides foram superiores aos de 4mg/kg de dexametasona.

Reforçando o efeito analgésico do EGF, foi observado que extratos etanólicos de folhas secas de três amostras coletadas de locais diferentes de EGF reduziram de maneira significativa as contorções abdominais em modelo experimental induzido por injeção intraperitoneal de ácido acético em ratos suíços albinos. Os extratos, nas doses de 10 a 50 mg/kg foram administrados 24 horas antes do experimento e reduziram entre 46% a 66,5%, enquanto que a indometacina reduziu de 82,6% a 91% as contorções abdominais. Este estudo coletou amostras

de “chapéu -de- couro” de onze diferentes locais dos estados de Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, identificou três amostras como EGF, sete como *E. scaber* ou *E. macrophyllus* e uma como *Echinodorus* sp. (STRADA et al., 2017).

Portanto, o extrato etanólico de folhas de EGF mostraram efeitos anti-inflamatório e analgésico em modelos *in vitro* e modelos experimentais de inflamação aguda induzida por carragenina e de artrite induzida por mBSA. Embora este último seja considerado um dos modelos experimentais de AR, ele não envolve a quebra de tolerância imunológica endógena característico da AR (ASQUITH et al., 2009).

Não encontramos estudos em modelos experimentais que reproduzem melhor a poliartrite crônica de natureza autoimune da AR como os modelos de artrite induzida por colágeno e anticorpos anti- colágeno, e nem com os modelos de artrite espontânea em animais geneticamente manipulados. Como também não observamos ensaios clínicos em doenças reumatológicas.

### **Efeitos de extratos do *E. grandiflorus* no sistema cardiovascular**

Apesar da redução de mortalidade de pacientes com AR com os tratamentos com DMARD convencionais ou biológicos (LACAILLE et al., 2017), pacientes com AR continuam a ter maior risco para DCV que a população geral (LØGSTTRUP et al., 2021). Tornando, assim, interessante um tratamento que tenha efeitos anti-inflamatórios e analgésicos e ao mesmo tempo tenha ações benéficas no sistema cardiovascular, ao contrário do que ocorre com os AINE e GC.

Um estudo que avaliou 32 plantas utilizadas popularmente no Brasil para tratar hipertensão arterial, mostrou que a administração de uma única dose de 40 mililitros (ml)/ kg de um extrato hidroetanólico de EGF para ratos Wistar fêmeas induzia um aumento de diurese significativamente maior que o do grupo controle. Esse extrato era feito com 5 partes de material seco da planta (não específica a parte da planta utilizada) em 100 partes de volume de partes iguais de água e etanol (RIBEIRO et al., 1988).

Lessa et al. (2008) demonstraram um efeito anti-hipertensivo em doses de 100 mg/kg de extrato de folhas secas maceradas em etanol absoluto e administrados por 28 dias por via oral para ratos Okamoto com hipertensão espontânea que foram semelhantes à medicamentos

anti-hipertensivos como o atenolol (50 mg/kg) e o enalapril (10 mg/kg). Além disso, esses autores observaram que o efeito vasodilatador dose dependente da injeção endovenosa (EV) de 3-100 mg/kg do EGF em ratos com hipertensão espontânea foi reduzido com o bloqueio do óxido nítrico por antagonista seletivo dos receptores colinérgicos muscarínicos ou do receptor do fator ativador de plaquetas (PAF), mas o inibidor do receptor seletivo B2 da bradicinina e das prostaglandinas não reduziram esse efeito vasodilatador.

Nesse sentido, De Carvalho et al. (2019), em modelo de leito vascular mesentérico isolado de ratos Wistar fêmeas, também demonstraram a inibição do efeito vasodilatador do extrato etanólico de folhas de EGF e de uma fração butanólica de folhas secas em temperatura ambiente maceradas em água e etanol (92,8%) com antagonistas dos receptores muscarínicos M3 e antagonistas da liberação de óxido nítrico. Em contraste com os estudo de Lessa et al. (2008) mostraram inibição da vasodilatação também com os inibidores de bradicinina B2 endoteliais e da prostaglandinas, além de demonstrar esse efeito com o bloqueio da ativação dos canais de potássio.

Prando et al. (2015, 2016) estudaram um extrato de folhas secas à 37° Celsius (C) de EGF e colocadas em infusão com água fervente e depois tratadas com três volumes de etanol absoluto que resultou em um precipitado e uma fração solúvel em etanol. No primeiro estudo, a fração solúvel em etanol, administrados via oral, em doses únicas de 100 e 300mg/kg, induziram diurese semelhante ao controle positivo que foi a hidroclorotiazida na dose de 10mg/kg, além de aumentar a natriurese e reduzir a pressão arterial em ratos wistar machos (PRANDO et al., 2015). No segundo estudo, utilizando as doses de 100 e 300 mg/kg via oral, mas administrados durante sete dias, foi observada redução da pressão arterial de ratos Wistar machos, de maneira significativa, quando comparados com controles negativos. Porém, somente a maior dose aumentou a diurese em quantidade comparável ao obtido com 25 mg/kg de hidroclorotiazida, controle positivo. Esses autores também mostraram que esses efeitos estavam relacionados aos receptores muscarínicos com efeito direto na via do óxido nítrico, ao receptor de bradicinina B2 e das prostaglandinas (PRANDO et al., 2016).

Gasparotto et al. (2018) utilizando o mesmo extrato que Prando et al. (2016), em modelo experimental de dislipidemia e aterosclerose induzido em coelhos *New Zeland*, observaram reversão de alterações eletrocardiográficas (aumento da duração do complexo QRS e da

amplitude da onda R) e de ecocardiograma (hipertrofia de septo, hipertrofia de parede posterior e concêntrica de ventrículo esquerdo); redução do colesterol total (CT), da lipoproteína de baixa densidade (LDL), do triglicérides (TG), das relações CT/lipoproteína de alta densidade (HDL) e LDL/HDL. Além disso, normalizou os níveis da peroxidação lipídica (LPO), da superóxido dismutase (SDO) e da glutathione (GSH) no tecido cardíaco. Todos esses efeitos foram semelhantes ao efeito da sinvastatina (2,5 mg/kg), exceto a atividade da SDO que não foi influenciada por esse medicamento.

Confirmando esses resultados, foi demonstrada redução dose dependente (10, 30 e 100 mg/kg) ; desse mesmo extrato e no mesmo modelo experimental, do CT, TG e da relação colesterol de muito baixa densidade (VLDL-C) e o LDL. No entanto, somente a dose maior teve efeito semelhante à 2,5 mg/kg de sinvastatina. A dose de 30 mg/kg foi efetiva em reduzir lesões no arco aórtico e na aorta abdominal e nos níveis de espécies reativas do ácido tiobarbitúrico, nitrosaminas e na lipoproteína de baixa densidade oxidada (oxLDL). A dose de 100 mg/kg, além desses efeitos, também reduziu e os níveis das citocinas séricas IL-1 $\beta$ , IL-6, molécula de adesão intercelular I solúvel (sICAM-1) e molécula de adesão vascular 1 solúvel (sVCAM-1) de maneira semelhante à sinvastatina, mas a reversão nas lesões em todos os ramos da aorta e a normalização da SDO foi superior ao efeito observado com a sinvastatina. (GASPAROTTO et al., 2019).

Congruente no auxílio de prevenção de danos circulatórios da hipertensão arterial, um estudo mostrou que o extrato hidroetanólico de EGF em doses de 50 a 200 mg/kg/dia por 28 dias reduziu a pressão arterial sistólica de ratos espontaneamente hipertensos de maneira dose dependente, como também foi observado um efeito anti-inflamatório na microcirculação cerebral de modelo experimental de diabetes espontâneo. Esse extrato foi obtido por maceração de folhas secas em forno ventilado à 40°C, em água e etanol na proporção de 1:1, em temperatura ambiente por 48 horas. Além disso, o diperteno cloredano derivado desse extrato (3-10 mg/kg endovenoso) aumentou em 25% a circulação no músculo esquelético de ratos hipertensos espontâneos (GOMES et al., 2020).

Já em testes realizados apenas com o extrato aquoso a partir de uma infusão das folhas secas em forno ventilado a 40 graus de EGF e colocadas em água fervente, foi possível identificar uma vasodilatação semelhante à injeção de 10 milimol de acetilcolina, após pré-

contração de vasos renais de coelhos *New Zeland* brancos com norepinefrina. Esse efeito foi dose dependente com injeções em vasos renais de 0,1 a 10 mg. Da mesma forma, também foi observado um relaxamento do endotélio intacto em modelo de aorta isolada do mesmo animal, que foi reduzido com a inibição da via do óxido nítrico e o bloqueio do receptor do PAF, enquanto que o bloqueio da cicloxigenase com indometacina potencializou o efeito vasodilatador e o bloqueio de receptores muscarínicos e do canal de potássio não afetaram esse efeito (TIBIRIÇÁ et al., 2006).

Portanto, estudos em modelos experimentais *in vivo* demonstraram que os extratos de EGF reduzem a pressão arterial por efeito vasodilator e diurético, além de reverterem lesões ateroscleróticas. Como no subitem anterior, não observamos ensaios clínicos para avaliar o efeito do EGF em pessoas com hipertensão arterial sistêmica ou com dislipidemias.

### **Toxicidade**

A utilização de plantas medicinais vem acompanhada da crença de que os produtos naturais são saudáveis e seguros. No entanto, muitas plantas utilizadas na medicina popular não têm uso monitorado e não foram devidamente estudadas quanto a sua toxicidade aguda e crônica (EKOR, 2014). Sabe-se que muitas plantas sintetizam substâncias como os alcalóides pirrolizidínicos e os derivados N-óxido como forma de defesa contra fungos, bactérias e vírus (VIDAL et al., 2010), por isso quando usadas de forma crônica têm efeito genotóxico e carcinogênico. Devendo assim, ser analisado o quesito risco-benefício dos extratos de ECG. Tendo isso, foram encontrados na nossa revisão somente três artigos que analisaram a toxicidade do EGF.

Um estudo de toxicidade reprodutiva utilizou extrato aquoso de folhas secas de EGF obtido por meio de infusão em água destilada, permanecendo por 15 horas em maceração estática, em seguida filtrado, armazenado a -20 °C e liofilizado. Esse extrato, nas doses de 250, 500 e 1000 mg/kg foi administrada via oral para ratos Wistar fêmeas por 15 dias antes de serem engravidadas e por mais 15 dias durante a gestação. Embora não tenham mostrado má formação fetal ou mutagenicidade, foi observada a presença de redução significativa de hematócrito e hemoglobina nas doses de 250 e 1000 mg/kg; como também a elevação do volume corpuscular médio (VCM) das hemácias e aumento da aspartato amino transferase (AST) em todas as doses

testadas. A elevação de colesterol total e na contagem de leucócitos totais só foi observada na maior dose testada. Além disso, foram demonstradas alterações histológicas em fígado e rins na dose de 500 mg/kg e em fígado, rins e baço na maior dose. No grupo tratado com 1000 mg/kg o baço mostrou alterações na polpa vermelha sugestivo de depósito de hemossiderina (SIN SINGER BRUGIOLO ; et al., 2010).

Outro estudo avaliou a genotoxicidade e a citotoxicidade de um extrato hidro- alcoólico de folhas de EGF obtido após exaustiva ; maceração em temperatura ambiente em percolador de aço (usando solução etanol-água), filtrado e concentrado em pressão reduzida em evaporador rotativo à 35-40°C, em seguida liofilizados e armazenados em frascos de âmbar protegidos contra a luz. As doses de 500, 1000 e 2000 mg/kg foram dadas a um grupo de ratos suíços machos que foram sacrificados 24 horas após o tratamento e 2000 mg/kg por 15 dias para outro grupo, e a doxorrubicina foi utilizada como controle positivo. Pode ser observado que houve aumento da frequência média de eritrócitos micronucleados no sangue periférico após 24 horas que foi dose independente e também com a maior dose após 15 dias de experimento em comparação ao grupo controle sem tratamento, contudo menor do que com o controle positivo. No entanto, não houve evidência de efeito genotóxico e citotóxico, apenas esse aumento de atividade clastrogênica fraca e dose independente- (DA SILVA; BASTOS; TAKAHASHI, 2010).

Em testes *in vitro* de ensaio de indução de lisogênese em cepas determinadas de *Echerichia coli*, extratos de folhas secas de EGF e esterilizados a vapor a 120°C e/ou preparados com água fervente induziram lisogênese. As frações esterilizadas a vapor desenvolveram odor adocicado e cor escura, reação de Maillard, pelo aparecimento de melanoidinas, que demonstraram serem genotóxicas e mutagênicas. Da fração genotóxica foram isolados quatro flavonoides: isovitexina, isoorientina, swertisin e swertiajaponina que também foram genotóxicos. No entanto, a fração rica em flavonóide do extrato etanólico não foi genotóxica (LIMA-DELLAMORA; WALDHELM et al., 2014).

Ainda são poucos e inconclusivos os estudos que avaliaram a toxicidade do EGF para determinar se uso, especialmente se prolongado, na forma de chás ou dos extratos hidro-etanólicos ou etanólicos podem ter efeitos deletérios para a saúde humana.

### Considerações finais

Estudos científicos em modelos experimentais comprovaram que o EGF têm efeitos anti- inflamatórios e analgésicos, bem como efeitos benéficos no sistema cardiovascular.

Os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos do EGF foram mais efetivos com os extratos etanólicos a 50 e 70% na dose de 100 mg/kg, em modelo de inflamação aguda e artrite induzida por mBSA e na liberação de TNF- $\alpha$  *in vitro* que é uma das principais citocinas associadas à inflamação na AR. No entanto, não encontramos estudos em modelos experimentais de artrite que compartilhem melhor características da AR em humanos como a quebra de tolerância imunológica e a geração de auto- anticorpos, como também não evidenciamos ensaios clínicos em pacientes com doenças reumatológicas.

No geral esses estudos confirmam que o extrato etanólico do EGF, também na dose de 100mg/Kg, reduzem a pressão arterial em animais experimentais com hipertensão espontânea ou não hipertensos e que esse efeito é devido, principalmente à um efeito vasodilatador. O aumento da diurese semelhante à 25mg/Kg de hidroclorotiazida foi demonstrado somente para a dose de 300mg/Kg. Uma fração solúvel em etanol de extrato aquoso, também com melhor efeito observado na dose de 100mg/kg, mostrou efeitos antioxidantes, na redução dos níveis de CT, LDL-C e TG, redução de lesões ateroscleróticas e de substâncias inflamatórias como a IL-1 $\beta$ , IL-6, sICAM-1 e sVCAM-1 em modelo experimental de dislipidemia .

Os estudos de toxicidade mostraram que os extratos aquosos têm toxicidade hepática, renal e esplênica em doses maiores do que a utilizada popularmente. Os extratos aquosos infundidos com água fervente e esterilizada com vapor em altas temperaturas têm potencial genotóxico. Os extratos hidro- etanólicos e etanólicos não apresentam genotoxicidade, mas não encontramos estudos que avaliaram a sua toxicidade em órgãos como fígado e rins.

Essa revisão mostrou a potencial utilização do EGF no tratamento de doenças reumáticas que cursam com comorbidades cardiovasculares, especialmente a AR, por ter sido demonstrado efeito antiinflamatório, analgésico, hipotensor, diurético, de redução de colesterol e de lesões ateroscleróticas. Os extratos etanólicos na dose de 100mg/Kg, em animais experimentais, são mais promissores. No entanto, para indicação da sua utilização em uma doença crônica como a AR ainda faltam uma melhor avaliação da sua toxicidade e ensaios clínicos.

## Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Plantas Medicinais, PM 033-00. In AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira**. 6 ed. Brasília, DF, 2019, v.2. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>>. Acesso em: 25 ago. 2022.

ASQUITH, D.L. et al. Animal models of rheumatoid arthritis. **Eur J Immunol.**, v.39, n.8, p. 2040- 2044, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.200939578>. Disponível em: <[Animal models of rheumatoid arthritis - Asquith - 2009 - European Journal of Immunology - Wiley Online Library](#)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

ATZENI, F. et al. Publisher Correction: Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. **Nat Rev Rheumatol.**, v.17, n.5, p.306, 2021. Erratum for: Nat Rev Rheumatol.; v.17, n.5, p.270-290, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00593-3>.

BUERMESTER, G.R. et al. ORAL Step investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. **Lancet**, v. 9, n.381(9865), p.451-460, 2013. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61424-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61424-X).

CAMPANA, P.R. et al. Anti-TNF- $\alpha$  Activity of Brazilian Medicinal Plants and Compounds from Ourateasemiserrata. **Phytother Res.**, v.29, n.10, p.1509-1515, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.5401>.

COSTA, M. et al. Isolation And Synthesis Of a new Clerodane from *Echinodorus grandiflorus*, **Phytochemistry**, v.50, n.1, p.117-122, 1999.

COSTELLO, R. E. et al. Glucocorticoid use is associated with an increased risk of hypertension. **Rheumatology** (Oxford, England), v. 60, n.1, p.132–139, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa209>. Disponível em: <[Glucocorticoid use is associated with an increased risk of hypertension - PMC \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

DA SILVA, C. J.; BASTOS, J. K.; TAKAHASHI, C. S. Evaluation of the genotoxic and cytotoxic effects of crude extracts of *Cordia alliodora* and *Echinodorus grandiflorus*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 127, n. 2, p. 445-450, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.10.015>. Disponível em: <[Evaluation of the genotoxic and cytotoxic effects of crude extracts of Cordia alliodora and Echinodorus grandiflorus - ScienceDirect](#)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

DE CARVALHO et al. Endothelium-Dependent Effects of *Echinodorus grandiflorus* (Cham. &Schltdl.) Micheli Mediated by M3-Muscarinic and B2-Bradykininergic Receptors on Peripheral Vascular Resistance and Its Modulatory Effects on K<sup>+</sup> Channels in Mesenteric Vascular Beds. **Evidence-based complementary and Alternat Med.**, v. 2019; n. 4109810, 11p, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4109810>. Disponível em: <[Endothelium-Dependent Effects of Echinodorus grandiflorus \(Cham. &Schltdl.\) Micheli Mediated by M3-Muscarinic and B2-Bradykininergic Receptors on Peripheral Vascular Resistance and Its Modulatory Effects on K+ Channels in Mesenteric Vascular Beds \(hindawi.com\)](#)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

DE OLIVEIRA D.P et al. Cis-Aconitic Acid, a Constituent of *Echinodorus grandiflorus* Leaves, Inhibits Antigen-Induced Arthritis and Gout in Mice. **Planta Med.**, 2021. Publicação online antes da impressa. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1676-4371>.

DUTRA, R. C. et al. Investigação das atividades analgésica e antiinflamatória do extrato metanólico dos rizomas de *Echinodorus grandiflorus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia [online]**, v. 16, n. 4 pp. 469-474, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000400005>. Disponível em: [a05v16n4.pdf \(scielo.br\)](http://a05v16n4.pdf.scielo.br)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

EKOR, M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. **Frontiers in pharmacology**, v. 4, p. 177, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177>. Disponível em: <[Frontiers | The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety \(frontiersin.org\)](http://Frontiers | The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety (frontiersin.org))>. Acesso em: 31 ago. 2022.

FERNÁNDEZ-LLANIO COMELLA, N., FERNÁNDEZ MATILLA, M.; CASTELLANO CUESTA, J. A. Have complementary therapies demonstrated effectiveness in rheumatoid arthritis?. **Reumatologia clínica**, v. 3, n. 12, p. 151–157, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.10.011>. Disponível em: <[Have complementary therapies demonstrated effectiveness in rheumatoid arthritis? \(reumatologiaclinica.org\)](http://Have complementary therapies demonstrated effectiveness in rheumatoid arthritis? (reumatologiaclinica.org))>. Acesso em: 31 ago. 2022.

GARCIA E. F. et al. Antiedematogenic activity and phytochemical composition of preparations from *Echinodorus grandiflorus* leaves. **Phytomedicine**, v. 18, n. 1, p. 80-6, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.05.008>. Disponível em: <[Antiedematogenic activity and phytochemical composition of preparations from \*Echinodorus grandiflorus\* leaves - ScienceDirect](http://Antiedematogenic activity and phytochemical composition of preparations from Echinodorus grandiflorus leaves - ScienceDirect)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

GARCIA, E. *et al.* Effect of the Hydroethanolic Extract from *Echinodorus grandiflorus* Leaves and a Fraction Enriched in Flavone-C-Glycosides on Antigen-Induced Arthritis in Mice. **Planta Med.**, v.82, n.5, p.407–413, 2016b. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1568200>.

GARCIA, E. F. et al. In Vitro TNF- $\alpha$  Inhibition Elicited by Extracts from *Echinodorus grandiflorus* Leaves and Correlation with Their Phytochemical Composition. **Planta Med.**, v.82, n.4, p.337-43, 2016a. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558290>.

GASPAROTTO, F.M. et al. Heart-protective effects of *Echinodorus grandiflorus* in rabbits that are fed a high-cholesterol diet. **Planta Med.**, v. 84, p. 1271-1279, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-0644-2794>.

GASPAROTTO, F. M. et al. Antiatherosclerotic properties of *Echinodorus grandiflorus* (Cham. & Schltdl.) Micheli: from antioxidant and lipid-lowering effects to an anti-inflammatory role. **Journal of medicinal food**, v. 22, n. 9, p. 919-927, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.0017>.

GHOSH, R.; ALAJBEGOVIC, A.; GOMES, A.V. NSAIDs and Cardiovascular Diseases: Role of Reactive Oxygen Species. **Oxid Med Cell Longev.**, v. 2015, p. 536- 962, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/536962>.

GIANNINI, D. et al. One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis. **ClinExpRheumatol**, V.38, n.3, p.387-397, May-Jun 2020. PMID: 32324123. Disponível em: <[One year in review 2020: pathogenesis of rheumatoid arthritis \(clinexprheumatol.org\)](#)>. Acesso em: 2 set. 2022.

GOMES, F. et al. Microvascular Effects of Echinodorusgrandiflorus on Cardiovascular Disorders. **Planta Med.**, v. 86, n. 6, p.395-404, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1118-9341>.

KRABBE, S. et al. Risk of serious infections in arthritis patients treated with biological drugs: a matched cohort study and development of prediction model. **Rheumatology (Oxford, England)**, v.60, n.8, p.3834–3844, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa876>.

LACAILLE, D. et al. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the mortality gap. **Annals of the rheumatic diseases**, v.76, n.6, p.1057–1063, 2017. DOI:<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209562>. Disponível em: <[Improvement in five-year mortality in rheumatoid arthritis compared to the general population – closing the mortality gap \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

LESSA, M.A. et al. Antihypertensive effects of crude extracts from leaves of Echinodorusgrandiflorus. **Fundam Clin Pharm.**, v. 22, p. 161–168. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2008.00565.x>.

LIAO, K.P.; SOLOMON, D.H. Traditional cardiovascular risk factors, inflammation and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, v.52, n.1, p.45-52, Jan 2013. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes243>. Disponível em: <[OP-BRHE120200 45..52 \(nih.gov\)](#)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

LIMA-DELLAMORA, E.C. et al. Genotoxic Maillardbyproducts in current phytopharmaceutical preparations of Echinodorusgrandiflorus. **An Acad Bras Cienc.**, v.86, n.3, p.1385-1394, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1590/0001-3765201420130065>. Disponível em: <[SciELO - Brasil - Genotoxic Maillardbyproducts in current phytopharmaceutical preparations of <i>Echinodorusgrandiflorus</i> Genotoxic Maillardbyproducts in current phytopharmaceutical preparations of <i>Echinodorusgrandiflorus</i>](#)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

LIU, Y. et al. Extracts of Tripterygiumwilfordii Hook F in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. **Evid Based Complement Alternat Med.**, v.2013, n.410793, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/410793>. Disponível em: <[Extracts of Tripterygiumwilfordii Hook F in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials \(hindawi.com\)](#)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas Mediciniais no Brasil: nativas e exóticas**, 2. ed. São Paulo: Editora Nova Odessa, Instituto Plantarum, 2008, 576 p. *Echinodorusgrandiflorus* (Cham. &Schltdl.) Micheli, p.42-43. ISBN 85-86714-28-3

LØGSTRUP, B.B. et al. Cardiovascular risk and mortality in rheumatoid arthritis compared with diabetes mellitus and the general population. **Rheumatology (Oxford)**, v.60, n.3, p.1400-1409, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa374>.

MARQUES, A.M. et al. Echinodorusgrandiflorus: Ethnobotanical, phytochemical and pharmacological overview of a medicinal plant used in Brazil. **Food Chem Toxicol**, v.109, n., p.1032-1047, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.026>.

MCWILLIAMS, D.F.; WALSH, D.A. Pain mechanisms in rheumatoid arthritis. **ClinExpRheumatol.**, v. 107. n. 5, p. 94-101, 2017. Disponível em: <[Pain mechanisms in rheumatoid arthritis \(clinexp.rheumatol.org\)](http://clinexp.rheumatol.org)>. Acesso em: 2 set. 2022.

OLIVEIRA, D.P. et al. Encapsulation of trans-aconitic acid in mucoadhesive microspheres prolongs the anti-inflammatory effect in LPS-induced acute arthritis. **Eur J Pharm Sci.**, v.119, p. 112-120, 2018a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.04.010>.

OLIVEIRA, D.P. et al. Esterification of trans-aconitic acid improves its anti-inflammatory activity in LPS-induced acute arthritis. **Biomed Pharmacother.**, v. 99, p. 87-95, 2018b. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.009>.

OLIVEIRA, R. A. de. **Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da artrite reumatoide: uma análise através de documentos de patentes.** 2020. Tese (Doutorado em Propriedade Intelectual e Inovação) – Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/academia/arquivo/teses/oliveira-rodrigo-ayres-de.pdf>>. Acesso em: 25 ago. 2022.

PRANDO, T. B. et al. Ethnopharmacological investigation of the diuretic and hemodynamic properties of native species of the Brazilian biodiversity. *Journal of ethnopharmacology*, v.174, p.369–378, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.08.029>. Disponível em [Ethnopharmacological investigation of the diuretic and hemodynamic properties of native species of the Brazilian biodiversity - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874115001365). Acesso em 02/12/2022.

PRANDO, T. B. et al. Involvement of bradykinin B2 and muscarinic receptors in the prolonged diuretic and antihypertensive properties of Echinodorusgrandiflorus (Cham. &Schltdl.) Micheli. **Phytomedicine**, v. 23, n. 11, p. 1249-1258, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.10.020>. Disponível em: <[Involvement of bradykinin B2 and muscarinic receptors in the prolonged diuretic and antihypertensive properties of Echinodorusgrandiflorus \(Cham. &Schltdl.\) Micheli - ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0930239815001020)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

RIBEIRO, R.A. et al. Acute diuretic effects in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of São Paulo, Brasil. *Journal of ethnopharmacology*, v.24, n.1, p.19–29, 1988 [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(88\)90136-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(88)90136-5)

RUPARELIA, N. et al. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies. **Nature ReviewsCardiology**, v.14, n.3, p.133–144, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.185>. Disponível em: <[Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies \(nih.gov\)](https://www.nature.com/articles/nrcardio.2016.185)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

SANTOS, R.R. et al. Fenologia e quimiodiversidade do ‘Chapéu-de-couro’ (Echinodorusgrandiflorus e Echinodorusmacrophyllus) / Phenology and chemiodiversity of the ‘Chapéu-de-couro’ (Echinodorusgrandiflorus e Echinodorusmacrophyllus). **Caderno De Ciências Agrárias**, v. 9, n. 3, p.

115–118, 2017. Disponível em: <[v. 9 n. 3 \(2017\) | Caderno de Ciências Agrárias \(ufmg.br\)](#)>. Acesso em: 2 set 2022.

SCHNITZLER, M.; PETEREIT, F.; NAHRSTEDT, A. Trans-Aconitic acid, glucosylflavones and hydroxycinnamoyltartaric acids from the leaves of *Echinodorus grandiflorus* ssp. aureus, a Brazilian medicinal plant. **Rev. bras. farmacogn.**, João Pessoa, v. 17, n. 2, p. 149-154, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2007000200002>. Disponível em: <[SciELO - Brasil - Trans-Aconitic acid, glucosylflavones and hydroxycinnamoyltartaric acids from the leaves of Echinodorus grandiflorus ssp. aureus, a Brazilian medicinal plant](#)>. Acessado em: 2 set. 2022.

SIN SINGER BRUGIOLO, S. et al. Reproductive toxicity of *Echinodorus grandiflorus* in pregnant rats. **J Toxicol Sci.** vol. 6, n. 35, p. 911-922, 2010. DOI: <https://doi.org/10.2131/jts.35.911>. Disponível em: <[The Journal of Toxicological Sciences \(jst.go.jp\)](#)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; McINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 388, n. 10055, p. 2023-2038, 2016. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).

STRADA, C.L. et al. Isovitexin as marker and bioactive compound in the antinociceptive activity of the Brazilian crude drug extracts of *Echinodorus scaber* and *E. grandiflorus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia** [online]. v. 27, n. 5, p. 619-626, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2017.05.011>. Disponível em: <[Isovitexin as marker and bioactive compound in the antinociceptive activity of the Brazilian crude drug extracts of Echinodorus scaber and E. grandiflorus - ScienceDirect](#)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

TIBIRIÇÁ, E. et al. Pharmacological mechanisms involved in the vasodilator effects of extracts from *Echinodorus grandiflorus*. **J Ethnopharmacol.** v.111, p. 50-55, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.10.030>.

VAN DER WOUDE, D. ; VAN DER HELMAN MIL, A. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. **Best practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 32, n. 2, p. 174-187, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.005>.

VIDAL, L. S. et al. Genotoxicity and mutagenicity of *Echinodorus macrophyllus* (chapéu-de-couro) extracts. **Genetics and Molecular Biology**, v. 33, p. 549-557, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-47572010005000060>. Disponível em: <[SciELO - Brasil - Genotoxicity and mutagenicity of Echinodorus macrophyllus \(chapéu-de-couro\) extracts](#)>. Acesso em: 31 ago. 2022.

YANG, C. L. et al. Scientific basis of botanical medicine as alternative remedies for rheumatoid arthritis. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v.44, n.3, p.284–300, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-012-8329-8>.

XIE, W. et al. Incident diabetes associated with hydroxychloroquine, methotrexate, biologics and glucocorticoids in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v.50, n.4, p.598–607, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.005>.