



**CENTRO UNIVERSITÁRIO FAMETRO
FARMÁCIA**

WILLIAM DE SOUSA LIRA

ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DOS AGONISTAS PPAR- α EM ARTROPATIAS

Uma revisão de literatura

FORTALEZA

2021

WILLIAM DE SOUSA LIRA

ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DOS AGONISTAS PPAR- α EM ARTROPATIAS

Uma revisão de literatura

Artigo TCC apresentado ao curso de Bacharel em Farmácia do Centro Universitário – UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação do prof. Dr. Rodolfo de Melo Nunes.

Fortaleza, CE

2021

WILLIAM DE SOUSA LIRA

ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DOS AGONISTAS PPAR- α EM ARTROPATIAS

Uma revisão de literatura

Artigo TCC apresentado em dezembro de 2021 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Farmácia da Faculdade Metropolitana da Grande Fortaleza – UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rodolfo de Melo Nunes
Orientador – Centro Universitário Unifametro

Prof.^a Julia Aparecida Lourenço de Sousa
Membro - Centro Universitário Unifametro

Prof.º Mestre Emanuel Paula Magalhães
Membro – Centro Universitário Unifametro

AGRADECIMENTOS

A Deus pela força e foco dados, mesmo com dificuldades me ajudou nos momentos mais difíceis, ao Professor Dr. Rodolfo de Melo Nunes, que ajudou em cada parte do trabalho e sempre respondeu apesar das suas ocupações, e aos meus amigos de infância que sempre me apoiaram mesmo sabendo que tenho problemas como dislexia dentre outros, me deram a força e incentivo necessário para continuar e finalizar a pesquisa.

ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DOS AGONISTAS PPAR- α EM ARTROPATIAS

Uma revisão de literatura

William de Sousa Lira

Rodolfo de Melo Nunes

RESUMO

As artropatias estão associadas a alterações consideráveis nos níveis lipídicos, elevando o risco de doenças cardiovasculares. Nesse contexto, o uso de agonistas dos receptores ativados por proliferadores peroxissomais do tipo alfa (PPAR- α) pode, além de normalizar o metabolismo lipídico prevenir o risco de doenças cardiovasculares, reduzir fenômenos inflamatórios em artropatias segundo estudos clínicos.

Apesar dessas evidências, poucos trabalhos científicos têm abordado os efeitos dos ligantes PPAR α em estudos clínicos em doenças reumáticas, como osteoartrite (OA) e artrite reumatoide (AR). O estudo objetivou revisar os efeitos dos ligantes PPAR α em artrites. Trata-se de uma revisão da literatura, conduzida no período de 2010 a 2020, da língua inglesa, a partir da busca de publicações na base de dados eletrônicos National Library of Medicine (PubMed). Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os critérios foram adicionar apenas artigos que obrigatoriamente abordavam os agonistas de PPAR, esses artigos também deveriam ter o foco em artrite e osteoartrite, e os estudos deveriam estar claro quanto à condição clínica dos pacientes após o uso dos fármacos, das 516 publicações permaneceram 4.

Elas mostraram que os agonistas têm efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e condroprotetores. Além disso, os fibratos reduziram os escores de atividade de doença e a função física articular na AR, assim como na OA. Portanto, agonistas PPAR- α não controlam somente a hipercolesterolemia, mas poderia ser usado no tratamento das artrites.

Palavras-chave: agonistas PPAR- α , artropatias, clínicos.

ABSTRACT

Arthropathies are associated with considerable changes in lipid levels, increasing the risk of cardiovascular disease. In this context, the use of agonists of receptors activated by peroxisomal proliferators of the alpha type (PPAR- α) can, in addition to normalizing the lipid metabolism and preventing the risk of cardiovascular diseases, reduce inflammatory phenomena in experimental arthropathies. Despite this evidence, few scientific studies have addressed the effects of PPAR α ligands in clinical studies in rheumatic diseases such as osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA). The study aimed to review the effects of PPAR α ligands in arthritis. This is a literature review, conducted from 2010 to 2020, based on the search for publications in the National Library of Medicine (PubMed) electronic database. After applying the inclusion and exclusion criteria, the criteria added only articles that obligatorily addressed PPAR agonists, these articles should also focus on arthritis and osteoarthritis, and the studies should be clear about the clinical condition of patients after using the drugs, 4 of the 516 publications remained. They showed that agonists have anti-inflammatory, analgesic and chondroprotective effects. In addition, fibrates reduced disease activity scores and joint physical function in RA as well as in OA. Therefore, PPAR-alpha agonists not only control hypercholesterolemia, but could be used in the treatment of arthritis.

Keywords: PPAR- α agonists, arthropathies, clinical.

Graduando do curso de Farmácia pelo Centro Universitário – UNIFAMETRO.
Prof. Orientador do curso de Farmácia do Centro Universitário – UNIFAMETRO.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma doença crônico-degenerativa associada ao edema, sinovite, danos à cartilagem e alterações ósseas, além de dores articulares, e incapacidades físicas (KOLASINSKI, *et al.*, 2019). Semelhante à OA, a artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica que acomete a membrana sinovial e a cartilagem articular, desencadeando dor e deficiência física (SMOLEN *et al.*, 2016). Essas artropatias causam alterações nos níveis de lipídios, aumentando assim o colesterol total e colesterol LDL, além dos triglicerídeos, o alto nível de colesterol e triglicerídeos está diretamente relacionado à formação da placa de gordura nos vasos do coração, algo que pode resultar em doenças cardiovasculares. (MYASOEDOVA *et al.*, 2017). Tal risco se deve ao uso crônico de medicamentos, deficiências físicas, ausência de exercícios e ganho de peso.

No entanto, estudos sugerem o uso de agentes hipolipemiantes ou anti-hiperlipidêmicos no tratamento de doenças reumáticas, visando a redução da hiperlipidemia e o risco de doenças cardiovasculares. Além do que, esses medicamentos não teriam somente um efeito sobre a lipemia, mas poderiam atuar no curso dessas doenças, diminuindo a renovação e perda do osso subcondral, a formação de edema na medula óssea, a degeneração da cartilagem e a sinovite (FAHMI *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2020).

Nesse contexto, os agonistas de receptores ativados por proliferadores peroxissomais alfa (PPAR- α), originalmente desenvolvidos para o tratamento das dislipidemias, antes usado somente para tratamento de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, agora são uma importante ferramenta na terapia de doenças reumáticas, visto que além de reduzir os níveis de colesterol e triglicerídeos, esses agonistas têm efeito anti-inflamatório e analgésicos em pacientes com doenças reumáticas (NIKOLIC *et al.*, 2017). Entretanto, estudos mostram que os genes e receptores PPAR- α estão expressos em diferentes tipos celulares envolvidos no desenvolvimento e manutenção da osteoartrite e artrite, como macrófagos, sinoviócitos, condrócitos e osteócitos (CLOCKAERTS *et al.*, 2011; DEL REY *et al.*, 2019).

Assim, pode-se supor que o efeito downregulador local dos agonistas PPAR- α exógenos e endógenos supera a sua ação sistêmica, inibindo as células das articulações sinoviais e osso subcondral e interferindo na progressão da OA e AR, diminuindo o dano à cartilagem articular, a dor, o processo inflamatório e a formação de espécies reativas de oxigênio. Ainda, podem propiciar a melhora da função articular e a qualidade de vida de pacientes acometidos por essas doenças (SHIRINSKY *et al.*, 2013; NOGUEIRA *et al.*, 2019).

Apesar dessas evidências, poucos trabalhos científicos têm abordado os efeitos dos ligantes PPAR- α em estudos com pacientes acometidos por doenças reumáticas, como OA e AR. Assim sendo, o objetivo desse trabalho foi revisar os efeitos dos ligantes PPAR α em artrites, comprovando se realmente esses fármacos tiveram efeitos no tratamento das artropatias.

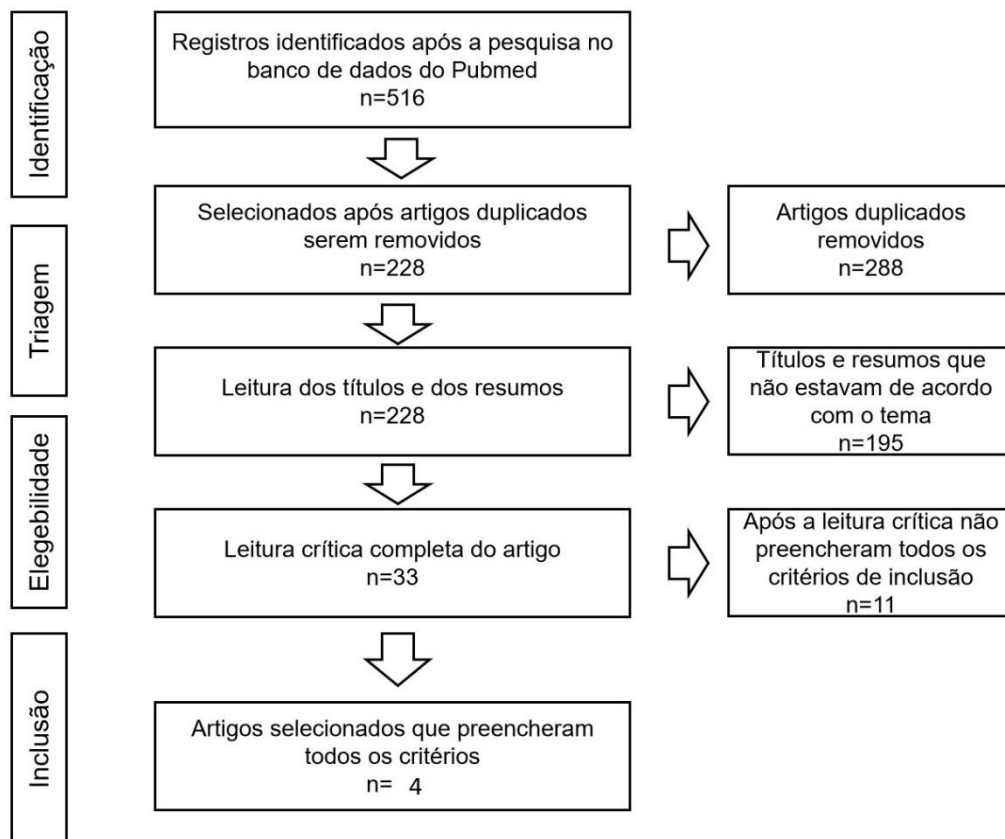
METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura conduzida pela Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (LIBERATI *et al.*, 2009; MOHER *et al.*, 2009). O estudo foi realizado a partir da busca de publicações na base de dados eletrônicos National Library of Medicine (PubMed), utilizando as seguintes combinações entre as palavras-chave e o operador booleano: “agonist PPAR α and arthritis”, “agonist PPAR α and rheumatoid arthritis” e “agonist PPAR α and osteoarthritis”.

Foram incluídos os artigos publicados nos últimos dez anos (2010 a 2020) e escritos em língua inglesa que abordassem o uso de agonistas PPAR α em estudos clínicos, com acesso integral na base de dados. Para a exclusão das publicações, foram adotados os seguintes critérios: artigos que abordassem agonista PPAR sem a menção do PPAR α ; trabalhos, cujo foco não compreendesse a OA, AR ou células da membrana sinovial acometidas por essas condições; estudos teóricos ou de revisão e pesquisas em que não estava claro o tipo de condição reumática avaliado.

A seleção dos artigos foi iniciada pela leitura do título, resumo e leitura na íntegra, sendo observados, em cada uma das etapas, os critérios de inclusão e exclusão. Das 516 publicações, 288 foram excluídas por duplicidade e 195 por estarem em desacordo com o tema investigado. Dos 33 trabalhos remanescentes lidos integralmente, 11 foram eliminados por não preencherem todos os critérios de inclusão, 18 artigos foram eliminados por não preencherem parcialmente os critérios de inclusão, permanecendo apenas 4 artigos na revisão (Figura 1).

Figura 01-Fluxograma da revisão bibliográfica



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para melhor compreensão dos resultados, os artigos selecionados foram organizados em tabela 1.

Tabela 1 -: Efeitos biológicos dos agonistas PPAR- α na artrite e osteoartrite humana

Tabela 1: Efeitos biológicos dos agonistas PPAR- α na artrite e osteoartrite humana

Agonista PPAR- α	Amostra	Sexo	Doença	Ação/efeito	Elevação da atividade da doença	Referências
145 mg de FN diário durante doze semanas	27	24 mulheres 3 homens	RA	Redução em todos os escores de atividade de doença (DAS28) Bom e moderado segundo EULAR Diminuição da concentração da proteína-C-reativa Inalteração das concentrações de IL-1, 6 e 17 e IFN	2 pacientes	Shirinsky et al. [11]
200 mg de FN diário durante seis meses	23	21 mulheres 3 homens	RA	Redução dos valores na escala visual analógica e dos níveis de PCR Diminuição da dosagem de prednisolona	-	Goto, [44]
FN GN	25 FN 10 GN	-	OA	Indução de melhora nos escores totais de WOMAC Diminuição dos escores de dor de WOMAC	-	Nogueira-Recalde et al. [12]
145 mg de FN diário durante doze semanas	14	Mulheres	OA de mãos	Diminuição dos escores de dor Melhoria da avaliação da saúde global do paciente Melhoria da função da mão (índice de Cochin). Redução de VHS Inalteração do PCR, assim como dos níveis séricos de TNF- α , IL-1, 6 e 17 e IFN	Nenhum	Shirinsky et al. [43]

FN - Fenofibrato; GN - Genfibrozila; WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities; EULAR - European League Against Rheumatism; RA - Artrite reumatoide; OA - Osteoartrite; IL - Interleucina; IFN - Interferon; PCR - Proteína C reativa; VHS - Velocidade de hemossedimentação; TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa.

Fonte: Autoria própria

Os efeitos farmacológicos dos agonistas PPAR- α em estudos clínicos de artrite reumatoide e osteoartrite

Paciente com AR

O estudo clínico com pacientes com AR mostrou que a administração diária de 145 mg de FN, por doze semanas, reduziu significativamente o escore de atividade da doença

(DAS28) (Shirinsky *et al.*, 2013). A pesquisa mencionou ainda que segundo o *European League Against Rheumatism* (EULAR), os pacientes apresentavam uma condição boa ou moderada da doença e, em relação ao American College of Rheumatology (ACR20), essa atingiu níveis satisfatórios.

De acordo com a classificação da ACR20, houve uma melhora de 20% no número de articulações acometidas e edemaciadas, igual quantitativo obtido em relação a três dos cinco critérios estabelecidos pela referida organização: avaliação global do paciente, avaliação global do médico, avaliação da capacidade funcional, escala visual analógica (EVA) de dor e velocidade de hemossedimentação ou níveis séricos de PCR.

O tratamento ainda com FN produziu uma diminuição significativa nas concentrações de PCR e nos parâmetros do perfil lipídico de pacientes com AR, embora não tenha alterado os níveis de citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-17 e interferon – γ - IFN- γ), resistina e adiponectina. Corroborando com esse resultado, (GOTO *et al.*, 2010). Relataram uma redução nos níveis de PCR e de lipídios séricos após a administração de FN em pacientes com AR. Os pesquisadores apresentaram ainda uma melhora na escala visual analógica (EVA) na presença do agonista.

Desse modo, os resultados sugerem que agonista PPAR α tem efeito anti-inflamatório em pacientes com AR, influenciando positivamente os critérios estabelecidos pelo EULAR e ACR20, embora esse efeito precise ser esclarecido.

Paciente com OA

À semelhança da AR, pacientes com OA, que receberam dose diária de 145 mg de FN por doze semanas, exibiram diminuição no escore de dor, na contagem de articulações edemaciadas e na duração da rigidez matinal, bem como na avaliação da atividade da doença e na avaliação global da saúde (Shirinsky *et al.*, 2014). Somado a isso, observou-se uma melhora da função locomotora das mãos entre os participantes, apesar da inalteração dos níveis séricos de citocinas inflamatórias pelo uso do agonista PPAR α .

Em pesquisa conduzida por NOGUEIRA *et al.*, 2019, (n. 12, p. 588–605) a administração de FN a vinte e cinco pacientes e de Genfibrosila (GM) a dez participantes com OA foi associada à redução significativa nos escores de Western Ontario McMaster

Osteoarthritis Index (WOMAC), um questionário multidimensional que avalia dor, rigidez e função física em pacientes com OA.

Com base nos resultados acima, pode-se sugerir que agonistas PPAR- α apresentam efeito anti-inflamatório na OA, melhorando, inclusive, a função articular e a qualidade de vida (NOGUEIRA *et al.*, 2019).

CONCLUSÃO

Os agonistas PPAR α mostraram ao longo da revisão efeitos anti-inflamatórios, analgésicos e condroprotetores. Além disso, os fibratos reduziram a dor, os escores de atividade de doença e a função física articular na AR, assim como na OA. No entanto, o mecanismo anti-inflamatório ainda precisa ser esclarecido.

Financiamento

Nenhum declarado.

Contribuição dos autores: Todos os autores assumiram a responsabilidade por todo o conteúdo deste manuscrito e aprovaram sua submissão.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

CLOCKAERTS, S. et al. Peroxisome proliferator activated receptor alpha activation decreases inflammatory and destructive responses in osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 19, n. 7, p. 895–902, 5 jul. 2011.

DEL REY, M. J. et al. Senescent synovial fibroblasts accumulate prematurely in rheumatoid arthritis tissues and display an enhanced inflammatory phenotype. *Immunity & Ageing*, v. 16, n. 1, p. 29, 5 dez. 2019.

FAHMI, H. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in osteoarthritis. *Modern Rheumatology*, v. 21, n. 1, p. 1–9, 4 February. 2011.

GOTO, M. A comparative study of anti-inflammatory and antidyslipidemic effects of fenofibrate and statins on rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*, v. 20, n. 3, p. 238–243, 9 jun. 2010.

KOLASINSKI, S. L. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care & Research*, v. 72, n. 2, p. 149–162, 6 Feb. 2020.

LI, G. et al. The anti-inflammatory effects of statins on patients with rheumatoid arthritis: A systemic review and meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Autoimmunity Reviews*, v. 17, n. 3, p. 215–225, 4 mar. 2018.

LIU, Y. et al. The roles of PPAR γ and its agonists in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, v. 113, n. 3, p. 102510, 4 set. 2020.

MYASOEDOVA, E. Lipids and lipid changes with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drug therapy in rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular risk. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 29, n. 3, p. 277–284, 2 may 2017.

NIKOLIC, D. et al. PPAR Agonists, Atherogenic Dyslipidemia and Cardiovascular Risk. *Current Pharmaceutical Design*, v. 23, n. 6, p. 894–902, 27 mar. 2017.

NOGUEIRA-RECALDE, U. et al. Fibrates as drugs with senolytic and autophagic activity for osteoarthritis therapy. *EBioMedicine*, v. 45, n. 12, p. 588–605, 23 jul. 2019.

SHIRINSKY, I. et al. The effects of fenofibrate on inflammation and cardiovascular markers in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study. *Rheumatology International*, v. 33, n. 12, p. 3045–3048, 23 dez. 2013.

SHIRINSKY, I. V.; SHIRINSKY, V. S. Treatment of erosive osteoarthritis with peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate: a pilot study. *Rheumatology International*, v. 34, n. 5, p. 613–616, 26 maio 2014.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*, v. 388, n. 10055, p. 2023–2038, 6 out. 2016.