

Cindy Cruz Cardoso

Fitoterapia aplicada ao tratamento da Osteoartrite



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2015

Cindy Cruz Cardoso

Fitoterapia aplicada ao tratamento da Osteoartrite



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas

Porto, 2015

Cindy Cruz Cardoso

Fitoterapia aplicada ao tratamento da Osteoartrite

Atesto a originalidade do trabalho

Cindy da Cruz Cardoso

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professor Doutor José Manuel Neves

Resumo

A osteoartrite é a doença reumática com maior prevalência de entre todos os tipos de doenças reumáticas e é a segunda maior causa de incapacidade física no mundo após a doença isquémica do coração.

A incidência global de doenças relacionadas com a idade, ossos, articulações, e músculo está em constante aumento, afetando seriamente a saúde de milhões de pessoas em todo o mundo.

Segundo a Direção Geral de Saúde, *as Doenças Reumáticas para além de serem, nos países desenvolvidos, o grupo de doenças mais frequentes da raça humana, devem ser assumidas como um importante problema social e económico, cujo impacto negativo, em termos de saúde pública, tem tendência crescente, tendo em conta os actuais estilos de vida e o aumento da longevidade da população.*

As doenças reumáticas são, assim, no seu conjunto, das principais responsáveis pelos custos com a Saúde, quer directos, como consultas, medicamentos ou cuidados de reabilitação, quer indirectos.

Em estados avançados, os pacientes sofrem de dores fortes e restrição de mobilidade. A consequência em vários casos é a incapacidade de trabalhar e, frequentemente, é inevitável o transplante da articulação afetada por um implante artificial.

Actualmente, o recurso a terapias complementares sofreu um grande aumento. Os pacientes recorrem a este tipo de terapias para prevenir doenças, para complementar a terapia convencional e para promover a saúde e bem-estar.

Tendo em conta todos estes factores, o objectivo deste trabalho é apresentar uma visão geral acerca do impacto de plantas medicinais no tratamento da osteoartrite, analisando os

seus constituintes activos, mecanismos subjacentes, efeitos adversos e interacção com outros fármacos.

Palavras-chaves: Fitoterapia; osteoartrite; inflamação; diagnóstico; tratamento; etiologia; fisiopatologia; *Harpagophytum procumbens*; *Uncaria tomentosa*; *Boswellia serrata*.

Abstract

Osteoarthritis is the most prevalent rheumatic disease among all types of rheumatic diseases and is the second leading cause of disability in the world after ischemic heart disease.

The global incidence of age-related diseases, bones, joints, and muscles are in constant increase, seriously affecting the health of millions of people around the world.

According to the general direction of health, the Rheumatic Diseases as well as being in developed countries, the group of most common diseases of mankind, should be taken as an important social and economic problem, whose negative impact in terms of public health, it has a growing trend, taking into account the current lifestyles and increasing longevity of the population.

Rheumatic diseases are thus as a whole, the main responsible for health costs, whether direct, such as consultations, medicine or rehabilitative care, and indirect.

In later stages, patients suffer from severe pain and mobility restrictions. The consequence in many cases is the inability to work, and often is inevitable transplanting the affected joint with an artificial implant.

Currently, the use of complementary therapies suffered a big increase. Patients resort to this type of therapy to prevent disease, in addition to conventional therapy and to promote health and well-being.

Taking into account all these factors, the aim of this paper is to present an overview of the impact of medicinal plants in the treatment of osteoarthritis, analyzing their active components, underlying mechanisms, adverse effects and interactions with other drugs.

Keywords: Phytotherapy; osteoarthritis; inflammation; diagnosis; treatment; etiology; pathophysiology; *Harpagophytum procumbens*; *Uncaria tomentosa*; *Boswellia serrata*.

Agradecimentos

Quero agradecer, em primeiro lugar, ao Professor Doutor José Neves, pelo seu acompanhamento, orientação, transmissão de conhecimentos e toda a disponibilidade que mostrou ao longo da realização deste trabalho científico.

À minha família, que é o meu maior alicerce, e sem ela este triunfo académico não teria sido possível. Por todo o investimento que fizeram em mim, por toda a paciência, mesmo nos momentos de maior stress, e principalmente, por todo o amor que sempre me transmitiram.

Ao meu marido, por ter estado sempre presente ao longo destes anos, por me ter apoiado e estimulado a querer ser melhor e a fazer o melhor de mim. Por ser o meu porto de abrigo. Por ser a minha cara metade.

Por fim, a grandes amigas que mantenho comigo e irei guardar sempre no meu coração. A ti, Catarina Maçarico que és minha amiga de infância e sempre me apoiaste em todas as adversidades e conquistas. E à Sara Barbosa e Áurea Barbosa, amigas que fiz na faculdade e foram uma grande ajuda durante todo o percurso académico.

Um muito obrigada a todos!

Índice

Resumo	i
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	vii
Abreviaturas	viii
1. Introdução.....	1
2. Etiologia da osteoartrite	3
3. Fisiopatologia da osteoartrite	4
4. Factores de risco.....	7
4.1. Factores de risco modificáveis.....	7
4.2. Factores de risco não modificáveis.....	9
5. Diagnóstico.....	10
6. Tratamento convencional da osteoartrite	11
7. Fitoterápicos com potencial terapêutico no tratamento da osteoartrite.....	12
7.1. Garra do diabo	14
7.2. Incenso indiano	20
7.3. Unha-de-gato.....	24
8. Conclusões	28
9. Bibliografia.....	30

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema da evolução do processo de adoecimento da articulação	5
Figura 2. Esquema dos fatores de risco da osteoartrite.	7
Figura 3. Esquema dos tratamentos convencionais da osteoartrite	12
Figura 4. Harpago (<i>Harpagophytum procumbens</i> DC. ex Meisn.)	14
Figura 5. Morfologia de harpago <i>Harpagophytum procumbens</i>	15
Figura 6. Produtos fitoterápicos comercializados contendo extracto de <i>Harpagophytum procumbens</i>	15
Figura 7. Estrutura química do harpagosídeo, harpagido e procumbido.....	16
Figura 8. Incenso indiano	20
Figura 9. Produtos fitoterápicos comercializados contendo extracto de <i>Boswellia serrata</i>	21
Figura 10. Estruturas químicas dos ácidos boswéllicos presentes nas espécies de <i>Boswellia</i>	21
Figura 11. Unha-de-gato.....	24
Figura 12. Produtos fitoterápicos comercializados contendo extracto de unha-de-gato	25
Figura 13. Estrutura química dos alcalóides oxindólicos pentacíclicos	25

Abreviaturas

5-LO – 5- lipoxigenase

AINE's – Anti-inflamatórios Não Esteróides

AKBA – Ácido acetil-ceto- β -boswéllico

COX-2 – Ciclooxygenase 2

DR – Doenças Reumáticas

FDA – Administração da alimentação e dos medicamentos

ICAM-I – Molécula Intercelular de Adesão I

IGF-I – Factor de Crescimento tipo Insulina

IL-1 β – Interleucina 1 β

IL-6 – Interleucina 6

IL-1 – Interleucina 1

iNOS – Óxido Nítrico Sintase Indutível

KBA – 11-ceto- β -boswéllico

KL – Kellgren e Lawrence

LD50 – Dose letal 50

LPS - Lipopolissacarídeo

MCA – Medicinas Complementares e Alternativas

MMPs – Metaloproteinases da Matriz

NF κ B – Factor nuclear KappaB

NO – Óxido nítrico

OA - Osteoartrite

OMS – Organização Mundial de Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

OS – Osso subcondral

PGE 2 – Prostaglandina E2

SPMFR – Sociedade Portuguesa de Medicina Física e Reabilitação

SPOT – Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia

SPR – Sociedade Portuguesa de Reumatologia

TNF- α – Factor de necrose tumoral alfa

WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis index

1. Introdução

A osteoartrite (OA) é uma doença degenerativa, progressiva e crónica com etiologia multifatorial, caracterizada por perda de cartilagem articular, ocasionada por um desequilíbrio entre a formação e a destruição dos seus principais elementos e relacionada com situações distintas, tais como, sobrecarga mecânica, alterações bioquímicas da cartilagem e da membrana sinovial e fatores genéticos. Apresenta um quadro clínico marcado pela dor nas articulações, crepitação, rigidez matinal e atrofia muscular (Lee *et al.*, 2011; Coimbra *et al.*, 2003).

De acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) as doenças músculo-esqueléticas, reumáticas e artríticas são as principais causas de morbidade e incapacidade em todo o mundo, e resulta em enormes despesas de saúde e perda de trabalho. De entre as doenças reumáticas, a OA é a doença reumática com maior prevalência e é a segunda maior causa de incapacidade física no mundo (Kertia *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2011; Junior, 2007). A importância desta doença cresce a cada ano, na medida em que, observamos uma tendência de envelhecimento na população e consequente acréscimo de população idosa relativamente à população jovem. É, portanto, previsível um aumento significativo da prevalência das doenças reumáticas (DR) nos próximos anos e do seu impacto na saúde pública, com a subsequente sobrecarga económica nos sistemas de saúde de praticamente todo o mundo (Laires *et al.*, 2011).

Não por acaso, no início da década passada, a OMS e a ONU declararam e promoveram, em conjunto com uma extensa rede de outras organizações (mais de 750 em todo o mundo), a designada “Década do Osso e da Articulação 2000-2010” com objetivos claros e bem definidos que, entre outros, incluem a identificação e avaliação da carga económica das DR. Em Portugal, a Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR), a Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia (SPOT), e a Sociedade Portuguesa de Medicina Física e Reabilitação (SPMFR) juntaram-se a esta iniciativa através da criação da Comissão Portuguesa da Década do Osso e da Articulação, que teve estatutos e objetivos alinhados com a iniciativa global da OMS-ONU. Entre eles, o claro destaque do impacto económico destas doenças, nomeadamente através do seu objetivo primário de “apresentar

a prevalência, a incidência e o impacto das doenças músculo-esqueléticas e a sua tradução nacional em termos de custos económicos” (Laires *et al.*, 2011).

A OA afeta mais de 27 milhões de pessoas nos Estados Unidos (Nelson *et al.*, 2014) e em Portugal, dados gerais da Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas estimam que, provavelmente, 6% da população portuguesa sofra desta doença. O Instituto Nacional Dr. Ricardo Jorge, num estudo das doenças crónicas mais prevalentes, mostrou que 24% dos participantes sofrem de algum tipo de doença reumática (Pereira *et al.*, 2014).

Estima-se que 40% das pessoas com idade superior a 70 anos sofra de OA do joelho, uma das doenças crónicas mais prevalentes em todo o mundo, pelo que 80% dos doentes com OA tem limitação motora e 25% não consegue desempenhar as atividades de vida diária (Laires *et al.*, 2011).

Num estudo realizado em Framingham sobre osteoartrite 6,8% e 19% dos adultos apresentaram radiograficamente OA na mão e no joelho, respectivamente. Neste estudo, também mostraram que a prevalência da OA sintomática na mão é de 26% e 13% em mulheres e homens, respectivamente, e a OA no joelho é de 7%. (Johnson e Hunter, 2014).

Da mesma forma, no projeto osteoartrite de Johnston County, homens e mulheres afro-americanos e caucasianos apresentaram uma prevalência de 28% em OA na anca e no joelho. As estimativas da prevalência na OA sintomática são mais baixas uma vez que a sua presença é definida por uma combinação de sintomas como dor, dor e rigidez, bem como características radiológicas. O projecto também mostrou taxas de prevalência de 17% para OA sintomática do joelho e 10% para OA sintomática na anca. (Johnson e Hunter, 2014).

Nas últimas décadas, surgiram novas estratégias no tratamento da OA. Os extratos de plantas devido ao seu papel na prevenção e tratamento, mas também pela facilidade de acesso e custo, assim como devido ao descontentamento com os efeitos adversos das terapêuticas convencionais, surgem como uma alternativa de grande interesse no tratamento da OA.

Esta revisão bibliográfica realizada como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, pretende apresentar uma visão geral da osteoartrite, nomeadamente, a sua etiologia, fisiopatologia, factores de risco, diagnóstico e tratamento convencional, assim como, alcançar um melhor conhecimento sobre plantas medicinais que apresentam potencial terapêutico no tratamento da OA, nomeadamente, extratos de *Harpagophytum procumbens*, de *Boswellia serrata* e de *Uncaria tomentosa*.

Em termos metodológicos e tendo por base os objectivos traçados para o desenvolvimento desta monografia, procedeu-se à pesquisa bibliográfica de artigos científicos e outras publicações científicas utilizando diversas bases de dados científicas como *Pubmed*, *Science Direct*, *B-On* e em motores de busca tais como Google académico, sendo que no total foram utilizadas 79 fontes bibliográficas. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram fitoterapia; osteoartrite; inflamação; diagnóstico; tratamento; etiologia; fisiopatologia; *Harpagophytum procumbens*; *Uncaria tomentosa*; *Boswellia serrata*. A pesquisa realizada teve em atenção a data das publicações, pelo que, só foram consideradas publicações com data anterior até 10 anos, exceptuando todas aquelas que se consideraram relevantes.

2. Etiologia da osteoartrite

A osteoartrite (OA), forma mais comum de doença articular, afecta principalmente a anca, os joelhos, as mãos e os pés, uma vez que o desgaste natural quando provocado pelo contínuo atrito agrava o processo patológico, como tal, torna-se muito comum em articulações que suportam peso. É uma doença que leva a grande incapacidade e perda de qualidade de vida, sobretudo na população idosa (Goes e da Silva, 2008; de Rezende *et al.*, 2013).

Apresenta uma forma primária ou idiopática, que afecta indivíduos de meia idade e progride lentamente agravando-se devido ao envelhecimento da articulação. Afeta poucas articulações e é associada a factores genéticos (Goes e da Silva, 2008; Dias e Garcia).

A forma secundária é mais comum nos homens, desenvolvendo-se em qualquer idade como resultado de uma lesão traumática, deformidade ou doença que tenha provocado danos na cartilagem articular (Goes e da Silva, 2008; Dias e Garcia). Ocorre a partir da deterioração local da cartilagem articular, caracterizando-se por degeneração progressiva desta cartilagem, hipertrofia e deformação do osso subcondral e por inflamação secundária da membrana sinovial (Junior, 2007). Envolve forças mecânicas que causam lesão à cartilagem saudável, provocando alterações metabólicas dos condrócitos, o que leva à libertação de enzimas proteolíticas que causam fibrilhação da cartilagem e degradação dos proteoglicanos. A cartilagem é resistente a forças de tensão mas é muito susceptível a impactos repetitivos (Rijt, 2011).

3. Fisiopatologia da osteoartrite

O termo OA refere-se essencialmente à degeneração e desgaste excessivo da cartilagem articular, embora também ocorram alterações graduais nos tecidos que circundam o osso (osso subcondral). O processo de adoecimento é caracterizado por progressiva erosão da cartilagem articular que leva à diminuição do espaço articular, esclerose subcondral, formação de osteófitos, cistos subcondrais e inflamação sinovial (Figura 1) resultando em dor, edema e diminuição da função (Camanho, 2001). É pois, de extrema importância, compreender as primeiras alterações no desenvolvimento da osteoartrite uma vez que estas alterações ainda são reversíveis e, portanto, pode-se iniciar um tratamento preventivo para parar ou inverter a progressão da doença. Tal facto, é especialmente verdade nos pacientes jovens (Heijink *et al.*, 2012).

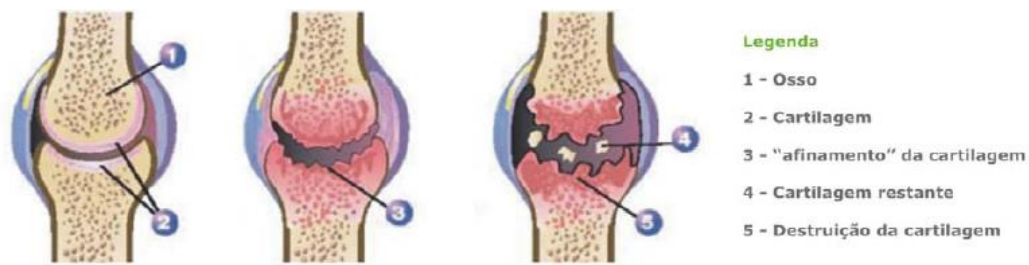


Figura 1. Esquema da evolução do processo de adoecimento da articulação (disponível na internet).

As alterações bioquímicas mais precoces de OA ocorrem sempre na cartilagem articular e consistem na perda dos proteoglicanos da matriz cuja função é reter água, para que a cartilagem seja capaz de sofrer deformação reversível quando comprimida, funcionando como um amortecedor. Por outro lado, as fibras colagênicas do tipo II da cartilagem, por terem perdido o seu apoio e estarem “descobertas”, ficam mais susceptíveis ao atrito desenvolvido durante a função articular (Goes e da Silva, 2008).

Cada vez mais se tem dado especial importância ao osso subcondral como a principal causa da doença sintomática (Heijink *et al.*, 2012). O osso subcondral (OS) é o tecido subarticular mineralizado que se estende desde o *tidemark* (frente de mineralização ou união entre a cartilagem calcificada e a não calcificada) até ao início da medula óssea. As suas funções principais consistem em dar suporte à cartilagem articular suprajacente, distribuir a carga mecânica na diáfise cortical subjacente, absorver a tensão contínua dos impactos mecânicos e alimentar as camadas profundas da cartilagem hialina, especialmente no período do crescimento (Sanz *et al.*, 2006). A deterioração do osso subcondral é comumente associada a defeitos da cartilagem articular, e esclerose do osso subcondral, em conjunto com a progressiva degradação da cartilagem (Li *et al.*, 2013).

Desde as fases mais iniciais da OA que existe alguma inflamação sinovial, que se caracteriza por hipertrofia e hiperplasia, angiogénese e infiltração por células inflamatórias, tais como, macrófagos, linfócitos B e linfócitos T (Junior, 2007; Berenbaum, 2013). Acredita-se que essa sinovite seja causada pela libertação de fragmentos da matriz extracelular da cartilagem no líquido sinovial, e que a inflamação da sinóvia, com a

produção de indicadores inflamatórios levam a mais degradação da cartilagem (Berenbaum, 2013).

São vários os estudos que têm permitido caracterizar melhor o componente inflamatório da OA, dando especial importância a vários mediadores pró-inflamatórios como é o caso de interleucina 1 β (IL-1 β), o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6) que estão presentes na cartilagem, na membrana sinovial e no líquido sinovial de doentes com osteoartrite. Estes mediadores estimulam a produção de prostaglandinas, metaloproteinasas e óxido nítrico e relacionam-se com o início e com a progressão da osteoartrite e, conseqüentemente, degradam a matriz (Alternative Medicine Review, 2008; Scanzello e Goldring, 2012, Rezende *et al.*, 2013; de Rezende, 2013).

A IL-1 é uma proteína de baixo peso molecular produzida por células mononucleares da sinóvia e pelo próprio condrócito e medeiam a libertação de colagenase e proteases degradadoras de proteoglicanas pelo condrócito. A IL-1 estimula a síntese e libertação de estromelina que, por sua vez, é capaz de ativar a pró-colagenase dentro da cartilagem (Hernandez *et al.*, 2000).

O fator de necrose tumoral tem atividade similar mas o seu efeito sobre os condrócitos é menos potente que o da IL-1 (Hernandez *et al.*, 2000).

O papel da IL-6 na OA ainda não é bem definido. Sabe-se que *in vivo* ativa linfócitos B e T, o que pode contribuir para as alterações da sinóvia encontradas na OA (Hernandez *et al.*, 2000).

Entre as alterações metabólicas sabe-se que as taxas de síntese e de secreção de enzimas degradadoras da matriz pelos condrócitos estão aumentadas. A atividade enzimática lisossômica e extralisossômica estão aumentadas várias vezes. Estas enzimas são as metaloproteases (colagenase, estromelina e gelatinase) e a hialuronidase que levam a: i) degradação dos agregados e perda de proteoglicanas da matriz; ii) clivagem de ácido hialurônico e de condroitina 6-sulfato; iii) produção de proteoglicanas incapazes de agregar e iv) degradação do colagénio tipo II (Hernandez *et al.*, 2000).

4. Factores de risco

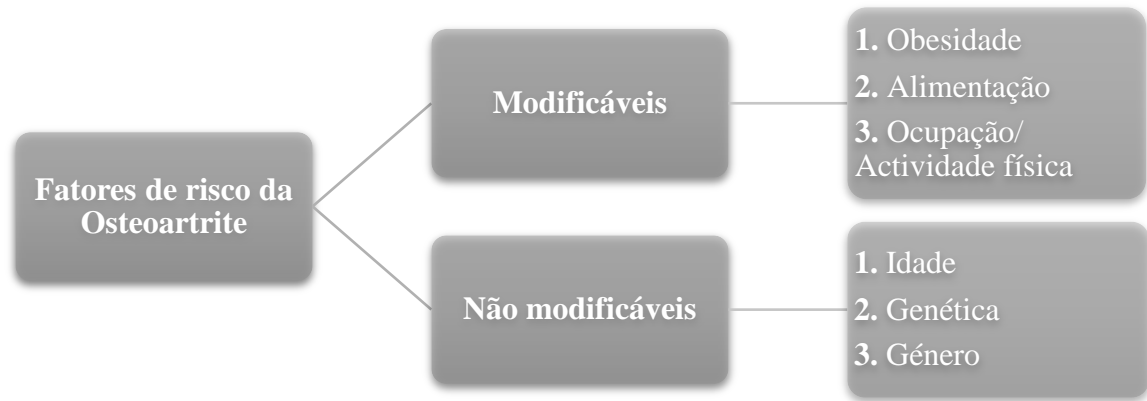


Figura 2. Esquema dos factores de risco da osteoartrite.

Foram identificados vários factores de risco no início e/ou progressão da OA, incluindo a idade, o sexo, lesão traumática, obesidade, disfunção metabólica, e factores ambientais e genéticos (Shen e Chen, 2014).

4.1. Factores de risco modificáveis

Obesidade

A obesidade representa um fator de risco quer pela sobrecarga mecânica nas articulações que sustentam o peso, quer pelos mediadores inflamatórios, nomeadamente, as adipocinas (De Alencar Fidelix e Trevisani, 2009), produzidas pelo tecido adiposo que aumentam a actividade inflamatória em todo o corpo, até nas articulações osteoartríticas (De Rezende e de Campos, 2013).

O paciente obeso tem um risco duas vezes maior de apresentar OA de mãos, ou seja, não se pode considerar apenas o excesso de peso como causa da OA no obeso (De Rezende e de Campos, 2013).

Alimentação

Baixos níveis de vitamina D têm vindo a ser associados com a progressão da OA e, por outro lado, níveis elevados desta vitamina demonstraram ter efeitos protectores. Alguns estudos mostram que indivíduos com níveis baixos a moderados de vitamina D apresentam risco elevado de adquirirem OA na anca com progressão para OA no joelho. Para além disso, baixos níveis de vitamina D também podem provocar aumento do crescimento de osteófitos no joelho osteoartrítico (Johnson e Hunter, 2014).

No que toca à vitamina C, o estudo em Framingham comprovou que pessoas que ingerem níveis elevados de vitamina C veem reduzido o risco de progressão da OA radiográfica (Williams e Spector, 2006).

Os flavonóides, nomeadamente as isoflavonas, exercem efeitos benéficos no metabolismo da cartilagem, ao atenuarem a inflamação e a resposta imune através da inibição de importantes enzimas reguladoras envolvidas no metabolismo do ácido araquidónico. Lin *et al.* demonstraram que os flavonóides são capazes de inibir a expressão e a activação das citocinas pró-inflamatórias interleucinas 1 β (IL-1 β) e -6 (IL-6), factor de necrose tumoral α (TNF- α) e a ciclooxigenase 2 (COX-2), regulador conhecido da produção de eicosanóides inflamatórios. Na mesma investigação, os flavonóides inibiram MMPs, enzimas envolvidas no processo de degradação da cartilagem, enquanto estimularam inibidores de MMPs em fibroblastos sinoviais humanos. Assim, os flavonóides têm a capacidade de melhorar as condições de OA através da redução da actividade das citoquinas (Arjmandi *et al.*, 2014). Os flavonóides são encontrados nos alimentos, principalmente nas verduras, frutas e também em bebidas como vinho e chá (Minetto, 2009).

Factores ocupacionais/ Actividade física

A utilização repetitiva da articulação tem sido associada a um risco aumentado de OA. Estudos mostraram que os indivíduos cujas profissões exigem estar de cócoras ou de joelhos têm o dobro do risco de desenvolver OA do joelho do que ocupações que não exigem atividade física, principalmente entre aqueles que estão com excesso de peso ou cujos postos de trabalho necessitam de transportar ou levantar pesos (Johnson e Hunter, 2014). Ocupações que exigem elevada destreza manual têm sido associados a características de OA na mão (Johnson e Hunter, 2014).

A questão da utilização repetitiva das articulações também pode ser relevante para a atividade física. A atividade física pode potencialmente ser prejudicial se for colocada uma carga indevida sobre a articulação, apesar dos benefícios observados de fortalecimento dos músculos periarticulares para ajudar a estabilizar a articulação (Johnson e Hunter, 2014).

4.2. Factores de risco não modificáveis

Idade

A idade é um fator de risco muito importante. A prevalência e incidência da OA estão correlacionados com a idade verificando-se um aumento linear na prevalência, que tende a ser aritmética até 50-55 anos de idade e geométrica após essa data (Williams e Spector, 2006).

Genética

A influência genética para o desenvolvimento de OA radiográfica também diz respeito a locais específicos, ou seja, famílias herdam OA do joelho, OA das mãos, OA das ancas. Não se herda OA generalizada mas OA de uma articulação específica. Isso pode significar que a herança tem origem em características físicas daquela determinada articulação, que irão levar a distúrbios mecânicos causadores de OA (De Rezende e de Campos, 2013).

Género

Abaixo de 45 anos de idade, a OA é mais comum em homens, em quem geralmente envolve uma ou duas articulações e está relacionada com situações traumáticas. Acima de 55 anos de idade, é mais comum em mulheres e, normalmente, envolve várias articulações (principalmente as interfalanganas, a primeira carpo-metacarpo e os joelhos) (Williams e Spector, 2006).

O aumento da incidência de OA por alturas da menopausa tem suscitado questões sobre o papel do estrogénio na OA. Embora a literatura seja escassa no que se refere a este aspecto (Berenbaum, 2013) parece que um decréscimo da função ovárica é acompanhada por um aumento espontâneo no nível de citocinas pro-inflamatórias no plasma sanguíneo que podem participar no processo inflamatório (Pfeilschifter *et al.*, 2002).

5. Diagnóstico

O diagnóstico da OA é principalmente clínico. Os parâmetros avaliados são dor na articulação afetada, rigidez articular principalmente matinal, crepitação articular, aumento articular, com formação de edema e deformidade e limitação funcional e dos movimentos (Goes e da Silva, 2008; De Rosis *et al.*, 2010).

No entanto, é necessário complementar com exames radiográficos, visto que a OA pode ser confundida com outras patologias reumatológicas como artrite reumatóide, osteoporose e doença de Wilson. Os sinais radiológicos gerais na osteoartrite incluem diminuição do espaço articular, esclerose óssea subcondral, formação de cistos subcondrais e osteófitos marginais (Goes e da Silva, 2008; De Rosis *et al.*, 2010).

Nos exames radiográficos é comumente utilizado o sistema de classificação Kellgren e Lawrence (KL) de forma a definir a presença e gravidade da OA. Esta classificação é dividida em cinco graus (Goes, e da Silva, 2008; Rodrigues *et al.*, 2012):

- **Grau 0:** Normal.
- **Grau I:** (Duvidoso) Com pequenos osteófitos e significado clínico duvidoso;
- **Grau II:** (Mínimo) OA definitivamente presente embora com severidade mínima, com presença de osteófitos e leve redução do espaço articular;
- **Grau III:** (Moderado) Com redução moderada do espaço articular
- **Grau IV:** (Grave) Grande redução do espaço articular com esclerose subcondral.

É de notar que 90% das pessoas com idade superior a 40 anos apresentam sinais radiográficos de OA, mas apenas 30% referem a presença de sintomas.

Quanto aos exames laboratoriais, estes não são necessários, uma vez que os sinais de inflamação são mínimos, não sendo detectáveis nesse tipo de exame (Da Silva Aguiar, Mejia; De Rosis *et al.*, 2010; Goes e da Silva, 2008).

6. Tratamento convencional da osteoartrite

Os principais objectivos do tratamento, que deve ser adaptado a cada individuo, são o controlo da dor com um mínimo de efeitos adversos, manutenção ou melhoria da mobilidade e da função articular, melhoria da qualidade de vida. Para tal, o tratamento deve envolver uma combinação de terapias farmacológicas e não farmacológicas (Pereira *et al.*, 2014; Trevisani e Fidelix, 2009).

Relativamente ao tratamento farmacológico ele consta de analgésicos, anti-inflamatórios, corticosteróides intra-articulares, ácido hialurónico intra-articular, sulfato de glucosamina e/ou de condroitina (Williams e Spector, 2006).

As terapias não farmacológicas envolvem a alteração do estilo de vida, nomeadamente, a perda de peso, fisioterapia, terapia ocupacional e “medicinas verdes” como a fitoterapia e a acupunctura (Williams e Spector, 2006).



Figura 3. Esquema dos tratamentos convencionais da osteoartrite (adaptado de Williams e Spector. 2006).

7. Fitoterápicos com potencial terapêutico no tratamento da osteoartrite

A intervenção terapêutica convencional aplicada à OA inclui a fisioterapia, tratamento com antidepressivos e controlo do peso corporal. A terapia farmacológica inclui analgésicos não opióides como o paracetamol, anti-inflamatorios não esteróides (AINE's), analgésicos tópicos, analgésicos opióides e injectáveis intra-articulares de esteróides. No entanto, estes tratamentos mostram-se ineficazes em algumas pessoas e os AINE's apresentam numerosos efeitos adversos. Complicações gastrointestinais são frequentemente indicados com AINE's, com 12 000 hospitalizações e cerca de 2000 mortes atribuídas ao uso de AINE's no Reino Unido todos os anos. Assim, é necessário encontrar medicamentos com boa eficácia e baixa toxicidade no tratamento da OA. Mais especificamente, há necessidade de encontrar medicamentos seguros e eficazes para pacientes que não respondem bem ao tratamento farmacológico convencional. É neste quadro gravoso de efeitos secundários e de possível ausência de efeito farmacológico, resultando num

aumento do uso de terapias médicas complementares e alternativas (MCA) entre os pacientes com doenças reumatológicas. Refira-se a este propósito que, quarenta e sete por cento dos adultos mais velhos com OA usam a medicina complementar (Long *et al.*, 2001).

Entre as diversas opções terapêuticas, a utilização de uma grande variedade de produtos naturais, sejam ervas, sejam suplementos dietéticos, como os que contêm sulfato de condroitina/glucosamina, têm sido bem recebidos pelo público em geral e tem demonstrado eficácia contra os sintomas de OA (Arjmandi *et al.*, 2014).

No que à fitoterapia diz respeito, as pessoas têm aderido em massa uma vez que acreditam que as plantas são seguras, já que são encontradas na natureza. Para além disso, o valor/eficácia de muitas plantas é transmitido ao longo das gerações (Setty e Sigal, 2005). No entanto, os medicamentos fitoterápicos podem interagir com os medicamentos farmacológicos e os seus efeitos podem ser perceptíveis quer ao nível da farmacodinâmica, aumentando, diminuindo ou alterando os efeitos terapêuticos dos medicamentos (Izzo, 2005), quer ao nível da farmacocinética por modificação do metabolismo dos medicamentos através da indução ou inibição do citocromo P450 (Yang *et al.*, 2006). Resulta daqui que, o uso de terapias à base de plantas simultaneamente com a medicina convencional, embora vantajoso pela diminuição dos efeitos adversos e pela possível eficácia, pode levar a consequências indesejadas e graves, sendo fundamental que os pacientes informem o seu médico sobre o uso de fitoterápicos (de Bush *et al.*, 2007).

7.1. Garra do diabo



Figura 4. Harpago (*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meisn.) (Vitetta *et al.*,2008).

Harpagophytum procumbens DC. ex Meisn. é uma planta nativa do sul de África que pode ser encontrada no deserto Kalahari na Namibia, no Botswana, África do Sul, Zambia e Zimbabwe e que pertence à família Pedaliaceae (Sanders e Grundmann, 2011; Setty e Sigal, 2005). É comumente conhecida como garra do diabo devido à morfologia dos frutos apresentarem-se cobertos com farpas espinhosas, agudamente curvadas (Da Rosa *et al.*, 2007). É também chamada de aranha madeira e planta de agarrar. Embora o nome da planta venha da aparência dos seus frutos, as suas propriedades medicinais são derivadas da utilização do tubérculo (Setty e Sigal, 2005) mais especificamente dos tubérculos secundários, por conterem os principais constituintes químicos. Os tubérculos primários contêm significativamente níveis mais baixos, e as flores, os caules e os frutos são essencialmente desprovido dos compostos (figura 5) (Stewart e Cole, 2005).

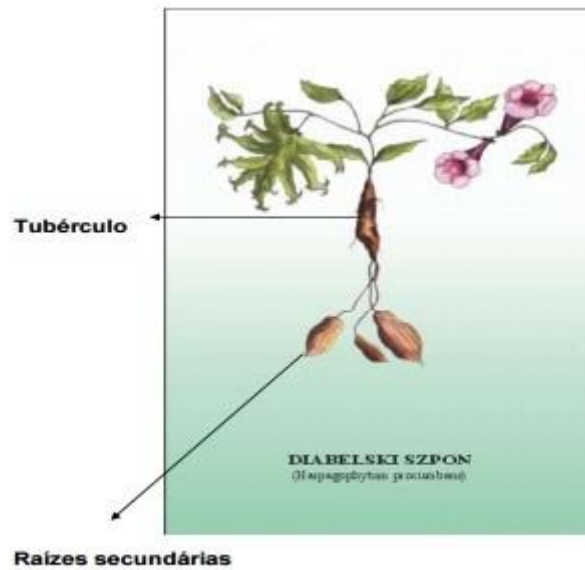


Figura 5. Morfologia de harpago *Harpagophytum procumbens* (Anauate, 2007).

A garra do diabo, é atualmente comercializada sob várias designações tais como Harpadol e Doloteffin (figura 6).



Figura 6. Produtos fitoterápicos comercializados contendo extracto de *Harpagophytum procumbens*. (disponível na internet).

tem sido utilizada ao longo dos tempos como analgésico, anti-oxidante, anti-diabético, anti-epilético, antifebrífugo, anti-alérgico, como estimulante de enzimas gástricas e em infecções do trato urinário (Sanders e Grundmann, 2011; Mncwangi *et al.*, 2012; Alternative Medicine Review, 2008). Existem ainda estudos científicos que mostram que

os extratos dos tubérculos secundários de *H. procumbens* são eficazes no tratamento da artrite reumatóide degenerativa, OA, tendinite, inflamação do rim, doença do coração, dispepsia e perda de apetite (Gyurkovska *et al.*, 2011; Mncwangi *et al.*, 2012).

Foram vários os estudos sobre a fitoquímica de *H. procumbens* que conduziram ao isolamento dos constituintes químicos da planta dos quais se destacam, os glicosídeos iridóides (principalmente o harpagosídeo, o harpagido e o procumbido) (figura 7), açúcares (principalmente o tetrassacárido, estaquiose), ácidos terpênicos (ácido ursólico, oleanólico e β -acetiloleanólico), fitoesteróis (β -sitosterol e estigmasterol), ácidos aromáticos (ácido cafeico, cinâmico, e clorogénico) e flavonóides (luteolina e kaempferol) (Sanders e Grundmann, 2011; Akhtar e Haqqi, 2012; Mncwangi *et al.*, 2012; Alternative Medicine Review, 2008)

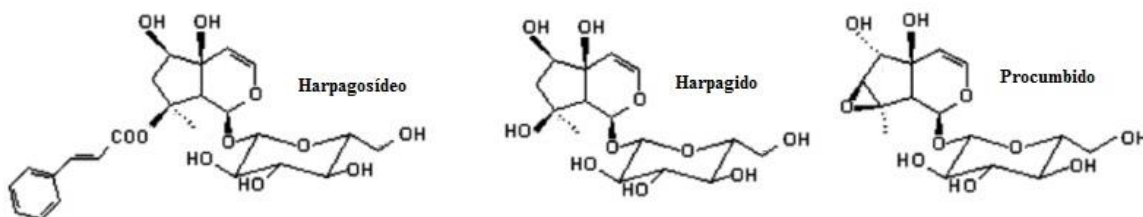


Figura 7. Estrutura química do harpagosídeo, harpagido e procumbido (disponível na internet).

De todos os constituintes activos, os que terapeuticamente se têm revelado mais importantes são o harpagosídeo, o harpagido, e o procumbido (Alternative Medicine Review, 2008). Pensa-se que, o harpagosídeo, seja o responsável pela actividade anti-inflamatória da planta (Sanders e Grundmann, 2011), devido à sua acção na biossíntese de eicosanoides, termo utilizado para identificar prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos (Da Rosa, Machado, 2007).

Refira-se que a quantidade de ingredientes activos pode variar fazendo com que nem todos os extratos de harpago sejam igualmente eficazes. Assim, para determinar a qualidade dos tubérculos secos usa-se a quantidade de harpagosídeo como referência sendo a quantidade

requerida de pelo menos 1,2% de harpagosídeo nos produtos europeus (Gagnier *et al.*, 2004; Mncwangi *et al.*, 2012). Por outro lado, também os extractos da planta inteira aparentam ter um efeito terapêutico maior do que os extractos preparados a partir de partes isoladas da planta (Alternative Medicine Review, 2008).

Foi realizado um estudo utilizando uma formulação comercial, o Doloteffin, e envolvendo uma amostra de 250 pacientes com osteoartrite do joelho (n = 85) ou anca (n = 61), ou dor lombar não específica (n = 104) com a duração de oito semanas. A dosagem de Doloteffin foi de 60 mg de harpagosídeo diariamente. Os pacientes do grupo de “dor na anca” e do grupo de “dor no joelho” demonstraram 35% e 37% melhoria nos valores do WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) em comparação à linha de base, respectivamente. Resultados semelhantes foram observados nos doentes do grupo “dor nas costas”. Apesar das limitações deste estudo, incluindo a falta de um grupo de controlo e a variedade de avaliações de dor terem fraca correlação entre elas, este estudo de vigilância indica um benefício significativo de Doloteffin na dor osteoartítica (Alternative Medicine Review, 2008).

A eficácia de Harpadol®, um extracto em pó de *H. procumbens*, foi avaliada através de um estudo. Foi administrada uma dosagem diária total de 57 mg de harpagosídeo. O estudo envolveu 122 pacientes que sofriam de OA no joelho e na anca a quem foi dado Harpadol® diariamente, durante quatro meses. Os resultados mostraram uma significativa e progressiva redução da dor, o que resultou numa diminuição significativa do uso de AINE's ou outro tipo de medicamento para aliviar a dor (Sanders e Grundmann, 2011).

O harpagosídeo mostrou ter efeitos anti-inflamatórios devido a sua acção na biossíntese de eicosanóides. Setty e Sigal referem que um estudo realizado por Fiebich *et al.* sobre o extracto de Harpagophytum SteiHap 69 (Steiner Harpagophytum procumbens extract 69) demonstrou os seus efeitos anti-inflamatórios dose-dependente, impedindo a síntese, induzida por LPS, do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) pelos monócitos humanos. No entanto, o harpagido e o harpagosídeo não tiveram efeito na libertação de TNF- α induzida por LPS (Setty e Sigal, 2005).

Postula-se que a eficácia de *H. procumbens* em diminuir a dor e a inflamação associada com artrite reumatóide e osteoartrite possa ser explicada pela sua capacidade em bloquear a produção de mediadores inflamatórios, tais como PGE2 (Mncwangi *et al.*, 2012). No entanto, alguns relatórios sobre o efeito anti-inflamatório dos extractos de *H. procumbens* são inconsistentes, e as diferenças tem sido amplamente atribuídas ao processo de extracção, à origem geográfica da droga em bruto e as fracções dos componentes (Mncwangi *et al.*, 2012).

Os mecanismos de acção de extratos preparados a partir dos tubérculos incluem para além dos atrás referidos a i) supressão da produção de MMP's em condrócitos humanos, induzida por interleucinas; ii) inibição da libertação de citocinas (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) e PGE2 e iii) inibição da produção de NO por inibição da COX-2 (Mncwangi *et al.*, 2012).

Sanders e Grundman (2011) referem que foi feito um estudo em 2000 onde concluíram que a preparação de Harpadol foi bem tolerada e os pacientes apresentaram menos efeitos adversos derivados dos AINE's. Também referem que a segurança e os efeitos adversos associados com o uso de *H. procumbens* foram examinados num estudo realizado em 2007. Vinte e oito ensaios clínicos foram incluídos na análise, 20 das quais foram identificadas como relatando algum tipo de efeito adverso. A incidência de eventos adversos para *H. procumbens* não foram superiores aos do tratamento com placebo em qualquer ensaio (Sanders e Grundmann, 2011).

Atualmente não foram relatadas interações medicamentosas com *H. procumbens*. No entanto, Sanders e Grundmann, (2011) alertam para a possibilidade de haver interacção com alguns medicamentos devido à farmacologia e mecanismo de acção de *H. procumbens*, De facto,

- *H. procumbens* é um inibidor de COX-2 o que pode aumentar o risco de hemorragia, quando tomado com medicamentos que também aumentam o risco de hemorragia, tal como AINE's ou anticoagulantes.

- Extratos de *H. procumbens* podem reduzir os níveis de açúcar no sangue. Aconselha-se a ter cuidado ao usar esta planta juntamente com outros medicamentos hipoglicemiantes.
- *H. procumbens* pode aumentar a acidez do estômago e portanto, afectar medicamentos utilizados para diminuir a secreção de ácido no estômago (por exemplo, antagonistas dos receptores H₂, os inibidores da bomba de prótons, e antiácidos).
- *H. procumbens* pode afetar o ritmo cardíaco e a força de contração; portanto, é recomendado cautela para pacientes que tomam anti-arrítmicos ou digoxina.

O uso do extrato de *H. procumbens* é contra-indicado em:

- casos de úlceras gástricas ou duodenais, onde os compostos amargos podem estimular a secreção de ácido gástrico (Setty e Sigal, 2005; Stewart e Cole, 2005).;
- pacientes com cálculos biliares, devido à sua tendência para aumentar a produção de biliar no fígado (Setty e Sigal, 2005; Stewart e Cole, 2005);
- pacientes que utilizam o medicamento varfarina porque pode aumentar os seus efeitos e causar hematomas na pele (Setty e Sigal, 2005; Stewart e Cole, 2005).;
- diabéticos, onde uma dose excessiva pode interferir com a pressão arterial e terapia cardíaca (Setty e Sigal, 2005; Stewart e Cole, 2005).

7.2. Incenso indiano



Figura 8. Incenso indiano (disponível na internet)

O incenso indiano é uma goma-resina extraída de *Boswellia serrata* Triana & Planch (Burseraceae) uma planta nativa da Índia, Etiópia, Somália e da península arábica. (Akhtar e Haqqi, 2012).

Os extractos de *Boswellia serrata*, atualmente comercializados (figura 9) são usados, desde há muito, na medicina ayurvédica tradicional, na Índia no tratamento de condições inflamatórias (Kimmatkar et al., 2003). Por outro lado há estudos em animais e humanos que apoiam o potencial da *Boswellia serrata* no tratamento de uma variedade de doenças, tais como, doença inflamatória do intestino, artrite reumatóide, osteoartrite, asma e doença de Crohn (Umar et al. 2014; Kizhakkedath, 2013; Wang et al., 2014 e Sengupta et al., 2011).



Figura 9. Produtos fitoterápicos comercializados contendo extracto de *Boswellia serrata* (disponível na internet).

Os principais constituintes químicos, responsáveis pela ação anti-inflamatória, são os ácidos triterpênicos, designadamente, ácidos boswéllicos (Sengupta *et al.*, 2011; Gupta *et al.* 2011), com realce para o ácido 3-acetil-11-ceto- β -boswéllico (AKBA), que ajuda a preservar a integridade estrutural da cartilagem articular (Gupta *et al.* 2011). Os triterpenos pentacíclicos maioritários contidos nas espécies de *Boswellia* são os ácidos α -boswéllico, 3-acetil- β -boswéllico, 3-acetil- α -boswéllico, 11-ceto- β -boswéllico (KBA), 3-acetil-11-ceto- β -boswéllico (AKBA) (figura 10) (Perez, 2009).

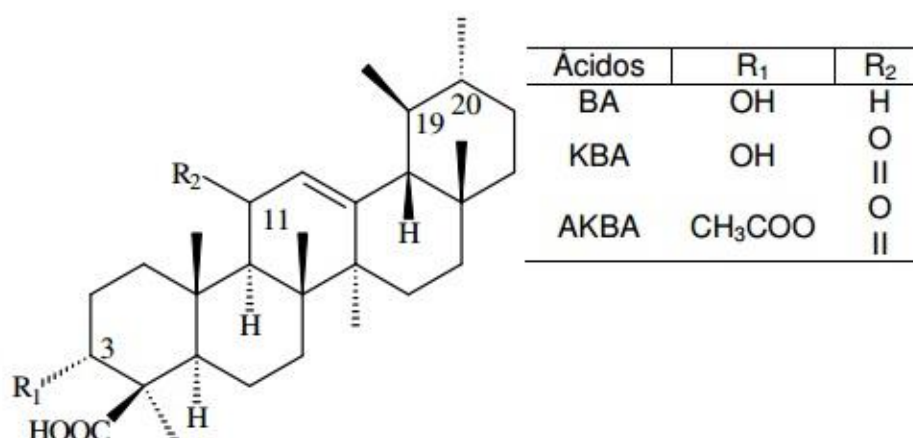


Figura 10. Estruturas químicas dos ácidos boswéllicos presentes nas espécies de *Boswellia* (Perez, 2009).

São vários os trabalhos que mostram o potencial dos extratos de *B. serrata* no tratamento da OA. Akhtar e Haqqi (2012) num ensaio clínico randomizado demonstraram a eficácia de vários medicamentos ayurvédicos contendo *B. serrata* no tratamento sintomático da OA do joelho, após mais de 32 semanas de tratamento. Por sua vez, Vitetta *et al.*, (2008) também num ensaio clínico randomizado avaliaram a eficácia, segurança e tolerabilidade do extrato de *Boswellia serrata* em 30 pacientes com OA no joelho durante um período de 16 semanas e verificaram que os doentes que receberam 333 mg de extrato de *Boswellia* contendo 30% de ácido boswéllico três vezes por dia apresentaram uma diminuição significativa na dor e no inchaço do joelho e um aumento do movimento. Também Akhtar e Haqqi (2012) referem após um estudo duplo-cego, controlado por placebo, no qual a toma de 1000 mg de extrato *Boswellia* em 3 tomas diárias durante 8 semanas teve um efeito benéfico sobre a OA do joelho. Os pacientes do grupo que receberam *Boswellia* verificaram uma diminuição significativa na dor e inchaço e aumento da amplitude de movimento em comparação com o grupo placebo (Akhtar e Haqqi, 2012). Os mesmos autores, avaliaram a eficácia do 5-Loxin (extrato de *Boswellia serrata* com 30% de AKBA) no tratamento de OA do joelho de 75 pacientes num estudo placebo-controlado de 90 dias. Os resultados mostraram melhorias clínicas e estatísticas significativas nos níveis de dor e de função física em doentes com OA que tomaram respectivamente 100 mg e 250 mg de 5-Loxin. Os autores concluíram que o 5-Loxin reduz a dor e melhora significativamente o funcionamento físico em pacientes com OA (Akhtar e Haqqi, 2012).

Refira-se ainda um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo e com uma duração de 90 dias que comparou a eficácia do Aflapin® (extrato de *Boswellia serrata* com 20% de AKBA - Indian Patent Application No. 2229/CHE/2008) e do 5-Loxin no tratamento da osteoartrite do joelho. Neste estudo, Sengupta *et al.*, (2010) verificaram que o Aflapin tem uma acção anti-inflamatória significativamente maior quando comparado com os extractos de *Boswellia* presentes no mercado e uma eficácia maior do que o 5-Loxin®.

Vishal *et al.* (2011) também referiu que, após de um ensaio clínico duplo-cego randomizado controlado por placebo, Aflapin tem maior poder anti-inflamatório em comparação com 5-Loxin e com o extrato tradicional de *Boswellia* 65%.

O mecanismo de ação dos extractos de *Boswellia* melhor documentado é, provavelmente, a inibição da 5-lipoxigenase (5-LO), que é uma enzima chave na biossíntese de leucotrienos (Dougados, 2008; Akhtar e Haqqi, 2012). Contudo, também outros fatores como as citocinas (interleucinas e TNF- α) e o sistema complemento são alvos moleculares (Gayathri *et al.*, 2007; Ammon, 2006). Para além destes mecanismos, também se verifica a inibição da enzima MMP-3, responsável pela degradação da cartilagem, e o potencial para regular a resposta inflamatória inibindo moléculas de adesão celular (ICAM-1) (Sengupta *et al.*, 2010). Refira-se ainda que o AKBA também inibe o NF-kappaB (Cuaz-Pérolin *et al.*, 2007)

Os extractos de *Boswellia* são, por norma, tidos como seguros estando mesmo aprovados pela FDA e pelo Conselho Europeu para uso alimentar. Apesar de tudo, verificam-se alguns efeitos adversos nomeadamente do foro gastro-intestinal, incluindo náuseas, dor epigástrica, diarreia e refluxo gástro-esofágico (Gupta *et al.*, 1997, Gupta *et al.*, 1998; Sengupta *et al.*, 2010).

Dos estudos de toxicidade dos extratos de *Boswellia* em ratos e primatas não mostraram alterações patológicas nos parâmetros hematológicos, bioquímicos ou histológicos em doses até 1000 mg / kg e a LD50 foi estabelecida a > 2 g / kg (Akhtar e Haqqi, 2012).

O uso de extratos de *Boswellia* durante a gravidez não tem sido alvo de estudos sistemáticos daí que o seu uso se deva evitar o uso durante a gravidez e lactação sem acompanhamento e consentimento do médico responsável até porque tradicionalmente *Boswellia* tem sido usada para induzir a menstruação e pode, portanto, ter efeitos potencialmente abortivos (Kamboj, 1988)

Testes em animais sugerem que os extratos de *Boswellia* podem aumentar os efeitos ou a toxicidade de alguns fármacos. Os exemplos incluem fármacos usados para o tratamento da asma (montelucaste), do cancro, redução de colesterol e alguns fármacos antifúngicos. Entretanto estas interações não foram estudadas nos seres humanos. É possível também

que os extratos de *Boswellia* possam reduzir a eficácia de alguns anti-inflamatórios, tais como o ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e naproxeno (Ferreira, 2008).

7.3. Unha-de-gato



Figura 11. Unha-de-gato (Mendes, 2014).

Uncaria tomentosa Willd.ex Schult.DC. e a *Uncaria guianensis* (Aubl.) J.F. Gmel. são plantas nativas da América do Sul que pertencem à família Rubiaceae e são comumente conhecidas como "unha de gato" devido aos seus espinhos terem uma morfologia semelhante a unhas de gato (figura 11). As plantas são recolhidas na Amazônia e comercializadas para os mercados americanos e europeus (Da Rosa e Machado, 2007; Setty e Sigal, 2005).

Uncaria, comercializada sob várias designações e por várias empresas (Figura 12), é utilizada há pelo menos 2000 anos na medicina tradicional de algumas tribos peruanas (Pilarski *et al.*, 2006) para tratar doenças incluindo artrite, doenças cardíacas, cancro e outras doenças inflamatórias (Allen-Hall *et al.*, 2010) e apresenta propriedades medicamente relevantes como propriedades antioxidantes, anti-virais, anti-mutagénicas e anti-inflamatórias (Allen-Hall *et al.*, 2010; Mendes, 2014).



Figura 12. Produtos fitoterápicos comercializados contendo extracto de unha-de-gato (disponível na internet).

Os metabolitos ativos que justificam a actividade terapêutica da unha de gato são: 1) os alcalóides pentacíclicos oxindólicos considerados como compostos marcadores da *Uncaria tomentosa* (Figura 13) (uncarina F, a pteropodina, a mitrafilina, a especiofilina, a isopteropodina e a isomitrafalina) (Ganzera *et al.*, 2001); 2) os terpenóides triterpenos principalmente triterpenos derivados do ácido oleanólico, ursólico ou quinóvico, este último normalmente encontra-se na forma glicosilada (Marques, 2008) e os 3) glicosídeos (Mendes, 2014 e Hardin, 2007).

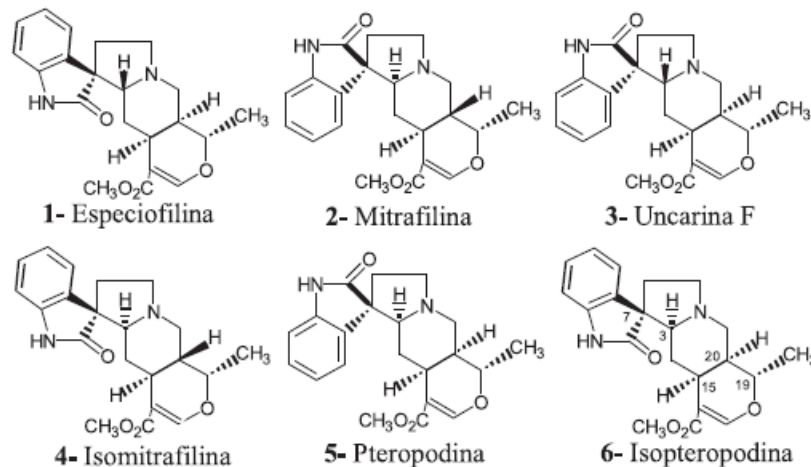


Figura 13. Estrutura química dos alcalóides oxindólicos pentacíclicos (Valente *et al.*, 2006).

Nos últimos dez anos foram descobertos dois triterpenos derivados do ácido 19-hidroxiursólico (Kitajima *et al.*, 2000) e dois glicósidos *n*-triterpenos, derivados de ácido piroquinóvico: os tomentósidos A e B (Kitajima *et al.*, 2003). Foram também isolados um triterpeno do tipo oleanólico e três glicósidos do ácido quinóvico (Kitajima *et al.*, 2004). Outros estudos permitiram ainda identificar os seguintes compostos nas cascas: um glicósido do ácido iridoide 7-deoxilogânico (Muhammad *et al.*, 2001) e um triterpeno: 7 α -acetoxidihidronomilina (Heitzman *et al.*, 2005).

Estes compostos têm um vasto leque de propriedades biológicas, incluindo efeitos tão diversos como actividades quimioprotectoras, em situações de cancro, antimicrobianas, antifúngicas, antivirais, antihiperlipidémicas, anti-inflamatórias e antiparasitárias (Paduch *et al.*, 2007).

Um estudo duplo-cego, controlado por placebo que envolveu 45 homens com evidências radiográficas de OA do joelho mostrou que a toma de comprimidos contendo 100 mg de extracto de *Uncaria guianensis* (Vincaria) durante 4 semanas diminuía significativamente a dor durante a actividade, avaliação global da dor do paciente, avaliação global da dor feita pelo médico em comparação com o grupo tratado com placebo (Chavez, 2010). Num outro ensaio, o mesmo autor avaliou o extracto de *Uncaria guianensis* (Vincaria) em associação com SierraSil (um produto natural que contém vários minerais das montanhas de Sierra). Os resultados mostraram que todos os grupos de tratamento tiveram melhorias na dor e na actividade física em comparação com o placebo, especialmente durante as primeiras 4 semanas do estudo.

Os mecanismos de acção dos extratos de *Uncaria* têm a ver com a inibição i) da expressão do gene iNOS, ii) da formação de nitrito, iii) da produção de PGE₂, e iv) da activação de NF- κ B e TNF- α (Chavez, 2010; Setty e Sigal, 2005). Para além destes mecanismos também se observou a estimulação da produção do fator de crescimento tipo insulina I (IGF-I) que promove a reparação da cartilagem (Chavez, 2010; Setty e Sigal, 2005; Allen-Hall, 2010; Hardin, 2007).

Segundo Vitetta (2008) o extrato de unha de gato, é não-tóxico e não apresenta contra-indicações conhecidas ou interações. Contudo, Setty e Sigal (2005) referem a possibilidade do extracto de unha de gato ser nefrotóxico relatando mesmo um caso de insuficiência renal aguda num paciente com lúpus. Dada a inconstância de resultados é necessário proceder a testes mais rigorosos devendo haver prudência no uso destes extractos nomeadamente em mulheres que estão a tentar engravidar, durante a gravidez e lactação, e para as crianças com idade inferior a 3 anos (Vitetta *et al.*, 2008).

8. Conclusões

A OA é uma doença degenerativa, progressiva e crónica com etiologia multifatorial, caracterizada por perda de cartilagem articular, ocasionada por um desequilíbrio entre a formação e a destruição dos seus principais elementos, relacionada com situações distintas tais como sobrecarga mecânica, alterações bioquímicas da cartilagem e membrana sinovial e factores genéticos. É também a doença músculo-esquelético com maior prevalência de entre todos os tipos de doenças reumáticas e é a segunda maior causa de incapacidade física no mundo após a doença isquémica do coração.

A sua prevalência e o seu impacto como problema de saúde pública, tendem a aumentar com o envelhecimento da população com consequências quer ao nível da qualidade de vida das pessoas quer ao nível do impacto económico que tem.

A fitoterapia assume-se como uma alternativa ao tratamento convencional porque não há cura para a patologia e os efeitos secundários resultantes da toma de medicamentos são desagradáveis. Acresce a estes aspectos negativos das terapias convencionais a crença na segurança e eficácia da fitoterapia.

São várias as plantas que apresentam potencial terapêutico para o tratamento desta patologia. De entre elas destacamos *Harpaghytum procumbens*, *Boswellia serrata* e *Uncaria tomentosa*. Estas três plantas apresentam eficácia comprovada ao nível do alívio da dor e no aumento da função física, que são as principais causas da diminuição da qualidade de vida dos pacientes.

Apesar das vantagens da fitoterapia e da crença de que o que é natural não faz mal é importante notar que os medicamentos fitoterápicos podem interagir com os medicamentos farmacológicos, e portanto, o uso de terapias à base de plantas simultaneamente com a medicina convencional pode levar às vezes a consequências indesejadas e graves, sendo avisado que os pacientes informem o seu médico sobre o uso de fitoterápicos.

Em suma, a utilização de produtos fitoterápicos como uma terapêutica alternativa, é uma mais valia. No sentido em que, as plantas apresentam eficácia, são maioritariamente seguras e apresentam poucos efeitos adversos comparativamente com o tratamento convencional.

9. Bibliografia

- Akhtar, N. e Haqqi, T.M. (2012). Current nutraceuticals in the management of osteoarthritis: a review. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 4, pp. 181–207.
- Allen-Hall, L. *et al.* (2010). *Uncaria tomentosa* acts as a potent TNF- α inhibitor through NF- κ B. *Journal of Ethnopharmacology*, 127, pp. 685–693.
- Alternative Medicine Review. (2008). *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw). *Alternative Medicine Review*, 13(3), pp. 248-252.
- Ammon, H. P. (2006). Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta Med*, 72(12), pp. 1100-1116.
- Anauate, M.C.C. (2007). Efeitos dos extractos de *Harpagophytum procumbens* (garra-do-diabo) e suas fracções na actividade da COX-1 e COX-2 e na produção de NO em sangue total. Universidade de São Paulo.
- Arjmandi, B.H. *et al.* (2014). A Combination of *Scutellaria Baicalensis* and *Acacia Catechu* Extracts for Short-Term Symptomatic Relief of Joint Discomfort Associated with Osteoarthritis of the Knee. *Journal of Medicinal Food*. 17, pp. 707–713.
- Berenbaum, F. (2013). Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and Cartilage* 21, pp. 16–21.
- Camanho, G.L. (2001). Tratamento da osteoartrose do joelho. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 36(5), pp.270-278.
- Chavez, F. (2010). Antioxidants and antiinflammatory dietary supplements for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Alternative therapies in health and medicine*, 16 (2), pp. 32-40.

- Coimbra, B. *et al.* (2003). Osteoartrite (Artrose): Tratamento. *Rev Bras Reumatol*, 44(6), pp. 450-453.
- Cuaz-Pérolin, C. *et al.* (2008). Antiinflammatory and antiatherogenic effects of the NF-kappaB inhibitor acetyl-11-keto-beta-boswellic acid in LPS-challenged ApoE^{-/-} mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(2), pp. 272-277.
- Da Rosa, C., Machado, C.A. (2007). Plantas medicinais utilizadas no tratamento de doenças reumáticas: revisão. *Rev. Bras. Farm*, 88, 26–32.
- Da Silva Aguiar, F.L.X., Mejia, D.P.M. Os benefícios da fisioterapia aquática no tratamento da osteoartrite. Faculdade Sul-Americana.
- De Alencar Fidelix, T.S. e Trevisani, V.F.M. (2009). *Osteoarthritis*. *Revista Brasileira de Medicina*. [Em linha]. Disponível em http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=4193&fase=imprime. [Consultado em 25/08/2015].
- De Bush, TM. *et al.* (2007) Adverse interactions between herbal and dietary substances and prescription medications: a clinical survey. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 13, pp. 30–35.
- De Rezende, M.U. e de Campos, G.C. (2013). A osteoartrite é uma doença mecânica ou inflamatória?. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 48, pp. 471–474.
- De Rezende, M.U. *et al.* (2013). Current concepts in osteoarthritis. *Acta ortopedica brasileira*, 21, pp. 120–122.
- De Rosis, R.G. *et al.* (2010). Osteoartrite: avaliação clínica e epidemiológica de pacientes idosos em instituição de longa permanência. *Rev Bras Clin Med* 8, pp. 101–108.

- Dias, P.F.F. e Garcia, B. Osteoartrite. [Em linha]. Disponível em <<http://www.slideserve.com/elani/osteoartrite-1335434>> [Consultado em 13/08/2015].
- Dougados, M. (2008). Lipooxygenase inhibition in osteoarthritis: a potential symptomatic and disease modifying effect? *Arthritis Res Ther.*, 10(5), pp. 116.
- Ferreira, A. (2008). O Guia Prático de Farmácia Magistral. Pharmabooks, 1(3).
- Gagnier, J.J. *et al.* (2004). *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: A systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4(13), pp.1-10.
- Ganzera M. *et al.* (2001). Improved method for the determination of oxindole alkaloids in *Uncaria tomentosa* by high performance liquid chromatography. *Planta Medica* 67, pp. 447-450.
- Gayathri B, *et al.* (2007). Pure compound from *Boswellia serrata* extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNF-alpha, IL-1beta, NO and MAP kinases. *Int Immunopharmacol*, 7(4), pp. 473-482.
- Goes, P.D., e da Silva, F.P. (2008). Efeitos da Fisioterapia Aquática na dor e função musculoesquelética de idosos com osteoartrite de joelho. Universidade Federal de Minas Gerais.
- Gupta, I. *et al.* (1997). Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur J Med Res*, 2(1), pp. 37-43.
- Gupta, I. *et al.* (1998). Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. *Eur J Med Res*, 3(11), pp. 511-514.

- Gupta, P.K. *et al.* (2011). Clinical evaluation of *Boswellia serrata* (Shallaki) resin in the management of *Sadhivata* (osteoarthritis). *AYU*, 32(4), pp.478-482.
- Gyurkovska, V. *et al.* (2011). Anti-inflammatory activity of Devil's claw in vitro systems and their active constituents. *Food Chemistry*, 125, pp. 171–178.
- Hardin, S.R. (2007). Cat's claw: An Amazonian vine decreases inflammation in osteoarthritis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 13, pp. 25–28.
- Heijink, A. *et al.* (2012). Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 20, pp. 423–435.
- Heitzman, M. *et al.* (2005). Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of uncaria (Rubiaceae). *Phytochemistry*, 66(1), pp. 5-29.
- Hernandez, A.J. *et al.* (2000). Articular Cartilage And Osteoarthrosis. *Acta Ortopédica Brasileira*, 8, pp. 100–104.
- Hunter, D.J. (2011). Osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 25, pp. 801–814.
- Izzo, AA. (2005). Herb-drug interactions: na overview of the clinical evidence. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 19, pp.1–16.
- Johnson, V.L. e Hunter, D.J. (2014). The epidemiology of osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 28, pp. 5–15.
- Junior, S. (2007). *Osteoartrite experimental em ratos: efeito de sulfato de glicosamina e sulfato de condroitina sobre a incapacitação articular e a lesão da cartilagem articular*. Universidade de São Paulo.

- Kamboj, V.P. (1988). A review of Indian medicinal plants with interceptive activity. *Indian J Med Res*, 87, pp. 336–355.
- Kertia, N. *et al.* (2012). Ability of Curcuminoid Compared to Diclofenac Sodium in Reducing the Secretion of Cyclooxygenase-2 Enzyme by Synovial Fluid's Monocytes of Patients with Osteoarthritis. *The Indonesian Journal of Internal Medicine*, 44(2), pp. 105-113.
- Kitajima M. *et al.* (2000). Two new 19-hydroxyursolic acid-type triterpenes from Peruvian 'Uña de Gato' (*Uncaria tomentosa*). *Tetrahedron*, 56, pp. 547-552.
- Kitajima M. *et al.* (2003). Two new nor-triterpene glycosides from Peruvian “Uña de Gato” (*Uncaria tomentosa*). *Journal of Natural Products*, 66, pp. 320-323.
- Kitajima M. *et al.* (2004). New oleanantype triterpene and cincholic acid glycosides from Peruvian uña de gato (*Uncaria tomentosa*). *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 52 , pp. 1258-1261.
- Kimmatkar, N. *et al.* (2003). Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee--a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*, 10(1), pp. 3-7.
- Kizhakkedath, R. (2013). Clinical evaluation of a formulation containing *Curcuma longa* and *Boswellia serrata* extracts in the management of knee osteoarthritis. *Molecular Medicine Reports*, 8, pp. 1542-1548.
- Laires, P. *et al.* (2011). O impacto económico das doenças reumáticas. *Observatório nacional das doenças reumáticas*, pp.113-145.
- Lee, S.-Y. *et al.* (2011). RETRACTED ARTICLE: SHINBARO, a new herbal medicine with multifunctional mechanism for joint disease: First therapeutic application for the treatment of osteoarthritis. *Archives of Pharmacal Research*, 34, pp. 1773–1777.

- Li, G. *et al.* (2013). Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther*,15, 223.
- Long, L. *et al.* (2001). Herbal medicines for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology*, 40, 779-793.
- Marques, O. (2008). Desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de *Uncaria tomentosa* com actividade antioxidante. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.
- Mendes, P. (2014). Avaliação dos possíveis efeitos tóxicos e imunotóxicos da *Uncaria tomentosa* em ratos. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.
- Minetto, C.N. (2009). Flavonóides na doença cardiovascular. *Alimentação Humana*, 15(3), pp. 61-65.
- Mncwangi, N. *et al.* (2012). Devil’s Claw—A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. *Journal of Ethnopharmacology*, 143,pp. 755–771.
- Muhammad I. *et al.* (2001). Investigation of Uña de Gato I. 7-Deoxyloganic acid and 15N NMR spectroscopic studies on pentacyclic oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa*. *Phytochemistry* 57, pp. 781-785.
- Nelson, A.E. *et al.* (2014). A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The Chronic Osteoarthritis Management Initiative of the U.S. Bone and Joint Initiative. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 43, pp. 701–712.
- Paduch R. *et al.* (2007). Terpenes: substances useful in human healthcare. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 55, pp. 315-327.

- Pereira, D. *et al.* (2014). Osteoarthritis. *Acta Médica Portuguesa*, 27(5), pp. 1-8.
- Perez, E. (2009). Obtenção de extracto padronizado de *Mucuna pruriens* (L.) DC. e controle de qualidade de matéria-prima e produto contendo *Boswellia serrata* roxb.: desenvolvimento e validação de metodologias analíticas por clae. Universidade Federal do Paraná.
- Pilarski R. *et al.* (2006). Antioxidant activity of ethanolic and aqueous extracts of *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. *Journal of Ethnopharmacology* 104, pp. 18-23.
- Pfeilschifter, J. *et al.* (2002). Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Ver*, 23(1), pp.90-119.
- Rijt, M.P.V.D. (2011). Alterações radiográficas e ecográficas de osteoartrite da articulação metacarpofalângica em cavalos de desporto. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.
- Rodrigues, A.A. *et al.* (2012). Análise da reprodutibilidade da classificação de Kellgren e Lawrence para osteoartrose do joelho. *Revista da AMRIGS*, 56, pp. 107–110.
- Sanders, M. e Grundmann, O. (2011). The Use of Glucosamine, Devil’s Claw (*Harpagophytum procumbens*), and Acupuncture as Complementary and Alternative Treatments for Osteoarthritis. *Alternative Medicine Review*, 16(3), pp. 228-238.
- Sanz, S.C. *et al.* (2006). Importância do osso subcondral e da membrana sinovial na patogenia e no tratamento da osteoartrose. *Acta reum port*, 31, pp. 205-13.
- Scanzello, C.R. e Goldring, S.R. (2012). The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone*, 51, pp. 249–257.

- Sengupta, K. *et al.* (2010). Comparative Efficacy and Tolerability of 5-Loxin® and Aflapin® Against Osteoarthritis of the Knee: A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Clinical Study. *Int J Med Sci.*, 7(6), pp. 366–377.
- Sengupta, K. *et al.* (2011). Cellular and molecular mechanisms of anti-inflammatory effect of Aflapin: a novel *Boswellia serrata* extract. *Mol Cell Biochem*, 354, pp. 189-197.
- Setty, A.R. e Sigal, L.H. (2005). Herbal Medications Commonly Used in the Practice of Rheumatology: Mechanisms of Action, Efficacy, and Side Effects. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 34, pp. 773–784.
- Shen, J. e Chen, D. (2014). Recent Progress in Osteoarthritis Research. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 22, pp. 467–468.
- Shi, J.S. *et al.* (2003). Pharmacological actions of *Uncaria* alkaloids, rhynchophylline and isorhynchophylline. *Acta Pharmacologica Sinica*, 24(2), pp. 97-101.
- Stewart, K.M. e Cole, D. (2005). The commercial harvest of devil's claw (*Harpagophytum spp.*) in southern Africa: The devil's in the details. *Journal of Ethnopharmacology*, 100, pp. 225–236.
- Trevisani, V. e Fidelix, T. (2009). Como diagnosticar e tratar osteoartrite. *Grupo editorial Moreira Jr.* [Em linha]. Disponível em <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4193>. [Consultado em 10/08/2015].
- Umar, S. *et al.* (2014). *Boswellia serrata* extract attenuates inflammatory mediators and oxidative stress in collagen induced arthritis. *Phytomedicine*, 21, pp. 847–856.

- Valente, L.M.M. *et al.* (2006). Desenvolvimento e aplicação de metodologia por cromatografia em camada delgada para determinação do perfil de alcalóides oxindólicos pentacíclicos nas espécies sul-americanas do gênero *Uncaria*. *Rev. bras. Farmacogn*, 16(2), pp. 216-223.
- Védica 350 mg *Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr - Burseraceae Extrato seco. Disponível em <<http://www.saudedireta.com.br/catinc/drugs/bulas/vedica350.pdf>> [Consultado em 18/12/2015].
- Vishal, A.A. *et al.* (2011). A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of aflapin in subjects with osteoarthritis of knee. *International Journal of Medical Sciences*, 8(7), pp. 615-622.
- Vitetta, L. *et al.* (2008). Alternative therapies for musculoskeletal conditions. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 22, pp. 499–522.
- Wang, Q. *et al.* (2014). Oral and topical boswellic acid attenuates mouse osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22, pp. 128–132.
- Williams, F. e Spector, T. (2006). Osteoarthritis. *Medicine*, 34(9), pp. 364-368.
- Yang, XX. *et al.* (2006). Drug-herb interactions: eliminating toxicity with hard drug design. *Current Pharmaceutical Design*, 12, pp. 4649–4664.