

Fitoterápicos como opção terapêutica na osteoartrose: *Uncaria tomentosa* e *Harpagophytum procumbens*

Herbal medicine as a treatment option for osteoarthritis: Uncaria tomentosa e Harpagophytum procumbens

Resumo

Introdução

Osteoartrose é uma patologia dolorosa que evolui com disfunção articular e principal causa de alteração de mobilidade em idosos, necessitando de uso de medicações de forma recorrente, na maioria das vezes sem alterar a progressão da doença.

Objetivos

Revisão dos mecanismos de ação dos fitoterápicos *Uncaria tomentosa* e *Harpagophytum procumbens* no tratamento da osteoartrose (OA). Foram incluídos os principais aspectos da patologia e mecanismo de ação dos fitoterápicos acima mencionados na fisiopatogenia da OA.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Foram utilizadas as expressões *Harpagophytum procumbens* e *Uncaria tomentosa* para busca eletrônica nas fontes de pesquisa: MEDLINE, PUBMED, LILACS e dissertações de mestrado.. Selecionamos estudos de revisão sistemática, metanálise, clínicos randomizados, prospectivos e experimentais no período de 1974 a 2017.

Resultados

Os autores discutem os principais aspectos na fisiopatogenia da OA e o uso de fitoterápicos como opção para tratamento coadjuvante baseado nas evidências encontradas.

Conclusões

Fitoterápicos são uma alternativa às terapêuticas convencionais responsáveis por inúmeros efeitos adversos e/ou se forem aplicados concomitantes e medicamentos da medicina tradicional, podem aumentar a sensibilidade desses últimos.

Abstract

The objective of this paper is to review the mechanisms of action from herbal medicines Uncaria tomentosa e Harpagophytum procumbens at osteoarthritis (OA) treatment. Main pathological aspects of the joint cartilage were considered and the effect of those at physiopathology of OA. We employed the following electronic research sources: MEDLINE, PUBMED, LILACS and master's degree dissertations. The available literature was selected preferably systematic reviews and meta-analysis, randomized clinical, prospective and experimental studies. The authors discuss the main physiopathological aspects of OA and the options of herbal medicine treatment, based on evidence found.

Autora/Coautora/Orientadora

Lorena Tocantins Murta Costa

Pós-graduanda
Envelhecimento Saudável
Faculdades BWS
Brasil

Carolina Nascimento Nunes

Pós-graduanda
Envelhecimento Saudável
Faculdades BWS
Brasil

Dinah Ribeiro

Professora
Envelhecimento Saudável
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Osteoartrose. *Harpagophytum procumbens*. *Uncaria tomentosa*.

Keywords

Osteoarthritis. *Harpagophytum procumbens*. *Uncaria tomentosa*.

INTRODUÇÃO

Osteoartrose é o resultado de vários padrões de disfunção articular e caracteriza-se por degeneração da cartilagem, inflamação da membrana sinovial, proliferação de tecido ósseo com hipertrofia e deformação do osso subcondral, cartilagem e tecido conectivo⁽¹⁻⁴⁾.

Com aumento da expectativa de vida, aumenta incidência de doenças degenerativas articulares, caracterizadas por perda de mobilidade e incapacidade física pela dor nas estruturas articulares e periarticulares, principal causa de incapacidade nos idosos⁽⁴⁻⁶⁾. Sua sintomatologia abrange grande espectro de queixas desde crepitações, hiperalgesia, derrame articular, limitação funcional, atrofia muscular e periarticular, rigidez matinal culminando nos estágios finais com deformidade articular^(1,4-6).

O desenvolvimento da OA é multifatorial: suscetibilidade genética, fatores hormonais e metabólicos, além de lesão articular das mais diversas. Independentemente da causa, sua fisiopatologia converge para disfunção dos condrócitos⁽⁴⁻⁶⁾.

Os condrócitos são responsáveis pela síntese e remodelação dos componentes da matriz extracelular da cartilagem. Alguns fatores tais como hormônios, fatores de crescimento e citocinas, associados ao aumento da idade e mudanças químicas dos condrócitos, ocasionam a diminuição da capacidade de regeneração da cartilagem, evoluindo para as alterações patológicas na articulação a nível catabólico com destruição de elementos da matriz extracelular e liberação de enzimas (colagenases, agrenases, catepsina beta, plasmina), modulando as citocinas inflamatórias⁽⁴⁻⁸⁾.

A resposta imune contra o dano inicial da cartilagem leva a um estado de inflamação articular crônica que posteriormente resulta em progressão da degradação articular e desenvolvimento dos sintomas clínicos da osteoartrose^(5,9-11).

O objetivo do tratamento da OA é a regressão do quadro álgico e melhora da função articular. As intervenções que retardem ou cessem a progressão da doença devem ser instituídas o mais precocemente possível, baseadas no estágio de

degeneração e de preferência com fármacos que exerçam o mínimo de efeitos colaterais ^(1,2,9-12).

Nesse contexto, a fitoterapia se encaixa como uma alternativa às medicações convencionais e consiste na utilização de produtos de origem vegetal com funcionalidade terapêutica de prevenir, atenuar ou tratar um estado patológico e seus efeitos, resultado da interação dos seus ativos com órgãos e tecidos ^(4,9,13).

Certos agentes farmacológicos alternativos fitoterápicos demonstram evidência promissora de efetividade no tratamento da OA com segurança, inclusive reduzindo ou tornando desnecessário uso de AINES ^(1,2,4). Desse arsenal, estudaremos os efeitos da *Uncaria tormentosa* (cat's claw ou unha de gato) e *Harpagophytum procumbens* (devil's claw ou garra do diabo), como tratamento coadjuvante na OA ⁽⁸⁻¹⁶⁾.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Foram utilizados, mediante busca eletrônica, as fontes de pesquisa: MEDLINE, PUBMED, LILACS e dissertações de mestrado relacionadas. Então, selecionados os estudos de revisão sistemática e metanálise, estudos clínicos randomizados, estudos prospectivos e os estudos experimentais relacionados aos fitoterápicos alvos do artigo de revisão: *Harpagophytum procumbens* e *Uncaria tormentosa* do período de 1974 a 2017.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da osteoartrose

Na fisiopatogênese da OA, a IL-1B exerce papel primordial por acionar cascata de eventos que levam a dano da cartilagem. A IL1beta (IL1B) é um mediador solúvel produzido por células de defesa quando estimuladas pela liberação de citocina TNF alfa produzida por monócitos e macrófagos ativados, neutrófilos, linfócitos T e B,

mastócitos, basófilos, eosinófilos e células natural killer^(6,7,14). IL1B tem capacidade de aumentar a expressão de moléculas de adesão, permitindo extravasamento de leucócitos, gerando aumento do processo inflamatório^(5,6,14,15) decorrente de maior produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) nos condrócitos, de aumento da produção de IL-6 e do fator de transcrição NFKB, de metaloproteases de matriz, COX 2, PGE2 e óxido nítrico (NO)^(4-7,14).

A IL17 (produzida por células TH 17) tem papel chave na ativação de doença inflamatória, é o mais potente indutor na produção de IL6 pela sinóvia, que por sua vez estimula a produção de enzimas metaloproteases de matriz (MMP), as quais são liberadas com a lesão dos condrócitos culminando com a destruição de cartilagem e osso subcondral^(5,6,15).

As MMP's são uma família de enzimas degradadoras de cartilagem produzidas nos condrócitos e membrana sinovial em resposta a citocinas IL1 e TNF alfa^(4-6,8,15), sendo a MMP-13 a collagenase mais importante que envolve efeito catabólico do colágeno tipo II além de inibir expressão do mesmo durante OA^(5,17).

A IL-6 gera o dano da cartilagem por agir no mecanismo anabólico e catabólico da fisiologia condral, e é considerada um mediador crucial de MMP-13. Além da IL6, o fator NFKB (fator de transcrição crítico na inflamação crônica) também regula vários genes que contribuem com processo inflamatório e com a produção dessas metaloproteases de matriz pelos condrócitos^(2,5,6).

As citocinas podem alterar a diferenciação e ativação (função) dos osteoclastos, células multinucleadas que possuem capacidade de reabsorver tecido ósseo, alterando o equilíbrio entre formação e reabsorção óssea, sendo a IL-6 a citocina pró-inflamatória com papel mais importante em condições de perda óssea (reabsorção)^(5,6,15).

Mecanismos de ação do fitoterápico *Uncaria tormentosa* (Ut)

Uncaria tormentosa sempre foi amplamente utilizada medicina tradicional do Perú como medicação anti-inflamatória. Suas propriedades medicinais são atribuídas

aos glicosídeos de ácido quinóico, polifenóis e especialmente alcalóides oxíndoles pentacíclicos (POA), com poder imunomodulador e sua atividade biológica é devido ao sinergismo dos vários componentes da espécie^(8-10,14,18-20).

O principal alcalóide da dessa planta é a Mitrafilina, componente químico mais efetivo e responsável pelos parâmetros de supressão da inflamação^(9-11,16). Inibe em 50% a liberação de IL pró-inflamatórias tais como: IL 1 alfa, IL 1 beta, IL4, IL 17 e TNF alfa, moléculas chaves envolvidas nas respostas inflamatórias, com efeito similar a dexametasona^(11,12,14).

Uncaria tormentosa (unha de gato) é um potente inibidor de TNF alfa, além de diminuir a ativação e produção de oxido nítrico (via catabólica)^(3,14). Ainda inibe a transcrição de NFκB, tendo ação citoprotetora e de modulação inibitória de NFκB semelhantes a salicilatos e glicocorticóides, conseqüentemente reduz os níveis dos mediadores inflamatórios responsáveis pela destruição de cartilagem articular^(2,14,16).

Com a dose padronizada de 500mg 3x/ dia, obteve-se diminuição de rigidez matinal, redução da intensidade da dor diurna e noturna, diminuição de número de articulações dolorosas e edemaciadas^(7,14,15).

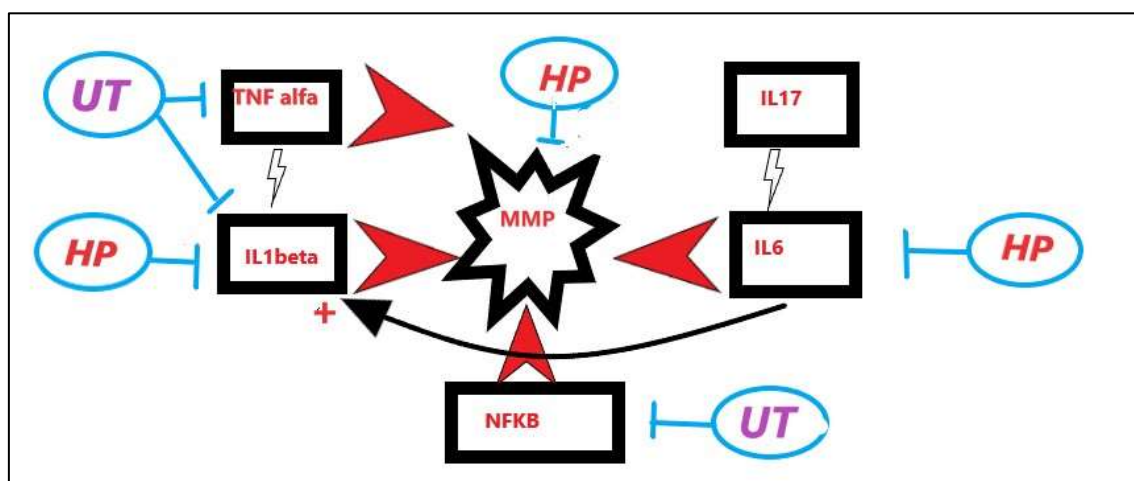
Mecanismos de ação do fitoterápico *Harpagophytum procumbens* (Hp)

O harpagosídeo é um bioativo encontrado nas raízes do *Harpagophytum procumbens* (Hp), o qual foi demonstrado ter efeito anti-inflamatório indistintivamente de COX-1 e COX -2 e grande inibidor de NO, além de inibir produção e expressão de IL1B, IL-6 e TNF alfa *in vitro*, resultando em redução da expressão de MMP-13 nos condrócitos humanos⁽⁵⁻⁸⁾.

O harpagosídeo reduziu a expressão de genes em resposta a IL-1B e bloqueou a indução de IL-6 mRNA em resposta a IL-1B, suprimindo níveis de IL-6 (secretada e citoplasmática) em condrócitos pré-tratados pelo fitoterápico. No entanto, não inibiu a fosforilação e ativação de NFκB^(5-8,21,22).

Foi demonstrado em vários estudos que o harpagosídeo exerce efeito anti-inflamatório por suprimir a expressão de muitas citocinas como IL-6 e a enzima degradadora de cartilagem MMP-13 e por bloquear a ativação de alguns fatores de transcrição no condrócitos na OA primária em humanos. O tratamento foi eficaz comparado ao quadro de dor inicial, com a dosagem de 400mg de extrato seco com 5% de harpagosídeo 3x/dia ⁽⁵⁻⁷⁾.

Figura 1: TNF alfa estimula produção de IL1 beta e ambas ativam as MMP's. IL17 estimula produção de IL6, e essa por sua vez aumenta a liberação de IL1beta além de ativar diretamente a produção e liberação de MMP's. NFKB estimula liberação de MMP's. UT: bloqueia liberação de TNF alfa, IL1beta, NFKB. HP: bloqueia liberação de IL1beta, IL6. MMP: Metaloproteases de matriz. UT: *Uncaria tormentosa*. HP: *Harpagophytum procumbens*.



Fonte: original da autora.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

A condroproteção com uso de produtos naturais cada vez mais se torna uma opção viável de tratamento para OA dolorosa, uma debilitante condição articular que afeta milhões de indivíduos no mundo (10-15% da população mundial) e que apesar da prevalência, suas opções terapêuticas têm limitação significativa, pois o uso de AINES com bloqueio da ciclooxigenase promove melhora sintomática mas não revoga processo da doença subjacente. Na verdade, a subjacente destruição da cartilagem pode permanecer sem ser atingida apesar da supressão do processo inflamatório e da melhora sintomática do quadro doloroso, contribuindo para um desfecho final da doença muito mais incapacitante.

Em alguns estudos, o uso de medicações de resgate (AINES e analgésicos) foi maior em grupos placebos em relação aos grupos que fizeram uso de fitoterápicos, mas ainda há a necessidade de mais estudos comparativos a longo prazo para avaliar a evolução natural da doença/degeneração e o uso posterior das medicações de resgate.

Em suma, acreditamos com o levantamento dos estudos que os fitoterápicos são uma alternativa às terapêuticas convencionais que em sua maioria são responsáveis por inúmeros efeitos adversos e/ou se forem aplicados concomitante a medicina tradicional, poderiam aumentar a sensibilidade a certos medicamentos e até mesmo permitir que esses últimos entrem em desuso.

Harpagophytum procumbens e *Uncaria tormentosa*, permitem associações a outros fitoterápicos com ação anti-inflamatória que tenham outros alvos terapêuticos na cascata enzimática da inflamação. Ambos são promissores no tratamento da inflamação crônica por seu poder inerente modificador das características da doença, que promovem como alvo terapêutico a prevenção na ativação de NFkB, IL1B e TNFalfa pelas citocinas e oxidantes, aliviando os sintomas precoces da OA associadas com dor/desconforto.

REFERÊNCIAS

1. Falopa F, Belloti JC. Tratamento clínico da osteoartrose: evidências atuais. Rev Bras Ortop. [Internet]. 2006; 41(3):47-53. Disponível em: <https://rbo.org.br/tratamento-clinico-da-osteoartrose--evidencias-atuais>
2. Miller MJS, Mehta K, Kunte S, Raut V, Gala J, Dhumale R, et al. Early relief of osteoarthritis symptoms with a natural mineral supplement and a herbomineral combination: A randomized controlled trial. Journal of Inflammation. [Internet]. 2005 Oct; 2(11):1-14. Disponível em: <https://journalinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-9255-2-11>
3. Miller MJS, Ahmed S, Bobrowski P, Haqqi TM. The chondroprotective actions of a natural product are associated with the activation of IGF-1 production by human chondrocytes despite the presence of IL-1 β . BMC Complementary and Alternative Medicine. [Internet]. 2006 Apr; 6(13):1-10. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1456997/>
4. Cró GCF. Fitoterapia aplicada como terapêutica coadjuvante e preventiva da Osteoartrose. [Dissertação] [Internet]. Algarve: Universidade de Algarve; 2017. Disponível em: <https://docplayer.com.br/81553936-Fitoterapia-aplicada-como-terapeutica-coadjuvante-e-preventiva-da-osteoartrose.html>
5. Haseeb A, Ansari MY, Haqqi TM. Harpagoside suppresses IL-6 expression in primary human osteoarthritis chondrocytes. J Orthop Res. [Internet]. 2017 Feb; 35(2): 311–320. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jor.23262>
6. Grover AK, Samson SE. Benefits of antioxidant supplements for knee osteoarthritis: rationale and reality. Grover e Samsom Nutrition Journal. [Internet]. 2016 Jan; 15(1):1-13. Disponível em: <https://cyberleninka.org/article/n/1325922>
7. Huang TH, Tran VH, Duke RK, Tan S, Chrubasik S, Roufogalis BD, et al. Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-Kappa B activation. J ethnopharmacol. [Internet]. 2006 Mar; 104(1-2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16203115/>
8. Flebich BL, Heinrich M, Hiller KO, Kammerer N. Inhibition of TNF-alpha synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by Harpagophytum extract SteiHarp 69. Phytomedicine. [Internet]. 2001 Jan; 8(1):28-30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11292236/>
9. Kempar KJ. Devil's claw: Harpagophytum procubens. Longwood herbal task force. [Internet]. 1999 Jul; 1-11. Disponível em: <http://ineldea.com.ua/images/devilsclaw.pdf>
10. De Sousa JB, Grossman E, Perissinotti DNM, de Oliveira Junior JO, da Fonseca PRB, Posso IP. Prevalence of chronic pain, treatment, perception and interference on

live activities: brazilian population-based survey. *Pain Res Manag*. [Internet]. 2017 Set. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5634600/>

11. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low grade inflammation as a key mediator of the patogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. [Internet]. 2016 Oct; 12(10):580-592. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5500215/>
12. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. [Internet]. 2014 Feb; 28(1):5-15. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694214000059?via%3Dihub>
13. ANVISA. Monografia da espécie *Harpagophytum Procumbens*. [Internet]. Brasília, 2015. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Harpagophytum.pdf>
14. Hemingway SR, Phillipson JD. Alkaloids from souths american species of *Uncaria* (Rubiaceaceae). *J Pharm Pharmacol*. [Internet]. 1974 Dec; 26(Suppl 1):113. Disponível em: https://academic.oup.com/jpp/article-abstract/26/Supplement_1/113P/6201398?redirectedFrom=fulltext
15. Castilhos LG. Efeitos do extrato de *Uncaria tomentosa* (Wild.) D.C no metabolismo de nucleotídeos de adenina em linfócitos de ratos submetidos a modelo experimental de artrite reumatoide. [Dissertação] [Internet]. Santa Maria: Universidade Federal de Santa Maria; 2012. Disponível em: <http://repositorio.ufsm.br/handle/1/5956>
16. Castilhos LG, Rezer JFP, Ruchel JB, Thorstenberg ML, Jaques JAS, Schlemmer Josiane B, et al. Effect of *Uncaria tomentosa* extract on purinergic enzyme activities in lymphocytes of rats submitted to experimental adjuvant arthritis model. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. [Internet]. 2015 Jun; 15(189):1-11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4474424/>
17. Yik JHN, Hu Z, Kumari R, Christiansen BA, Haudenschild DR. Cyclin-Dependent Kinase 9 inhibition protects cartilage from the catabolic effects of pro-inflammatory cytokines. *Arthritis Rheumatol*. [Internet]. 2014 Jun; 66(6):1537–1546. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4127300/>
18. Farias A, Araújo MC, Zimmermann ES, Dalmora SL, Benedetti AL, Silva MA, et al. *Uncaria tomentosa* stimulates the proliferation of myeloid progenitor cells. *J Ethnopharmacol*. [Internet]. 2011 Sep; 137(1):856–63. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874111004867?via%3Dihub>
19. Mur E, Hartig F, Eilb G, Schirmer M. Randomized Double Blind Trial of an Extract from the Pentacyclic Alkaloid-Chemotype of *Uncaria tomentosa* for the

Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*. [Internet]. 2002 Apr; 29(4):678–81. Disponível em: <http://jrheum.org/content/jrheum/29/4/678>

20. Spelman K, Burns JJ, Nichols D, Winters N, Ottersberg S, Tenborg M. Modulation of Cytokine Expression by Traditional Medicines: A Review of Herbal Immunomodulators. *Altern Med Ver*. [Internet]. 2006 Jun; 11(2):128-50. Disponível em: <https://altmedrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v11-2-128.pdf>

21. Dragos D, Gilca M, Gaman L, Vlad A, Iosif L, Stoian I, et al. Phytomedicine in Joint Disorders. *Nutrients*. [Internet]. 2017 Jan; 9(1)70. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/1/70/htm>

22. Serhan CN, Brain SD, Buckley CD, Gilroy DW, Haslett C, O’neall LAJ, et al. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. *FASEB J*. [Internet]. 2017 Feb; 21(2):325-32. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.06-7227rev>