

MSM E SEU PAPEL NO ESTRESSE OXIDATIVO, NA OSTEOARTRITE E NO SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO

MSM AND ITS ROLE IN OXIDATIVE STRESS, OSTEOARTHRITIS AND MUSCLE-SKELETAL SYSTEM

MÁRCIO PASSINI GONÇALVES DE SOUZA E CAIO GONÇALVES DE SOUZA

RESUMO

MSM, abreviatura de metilsulfonilmetano, é um suplemento alimentar natural, derivado do enxofre, de baixo custo, seguro, de uso popular devido à internet, mas não existem ainda muitos estudos de boa qualidade sobre os benefícios de sua suplementação para o ser humano. Existem inúmeras preparações à venda, aqui e no exterior. Como é um antioxidante tem muitas indicações terapêuticas, mas a que despertou mais atenção foi seu potencial uso na osteoartrite na fase de inflamação cartilaginosa. Também é analgésico, anti-inflamatório e regenerador de colágeno, o que aumenta suas possibilidades de uso em osteoartrite. Finalmente, tem atuação como antioxidante na musculatura esquelética. Hoje conhecemos bem a relação estreita entre saúde muscular periarticular e a saúde articular.

DESCRITORES: OSTEOARTRITE, ESTRESSE OXIDATIVO, MSM, ENXOFRE.

ABSTRACT

MSM, short for methylsulfonylmethane, is a low-cost, safe, natural, sulfur-derived, natural food supplement, popularly used due to the internet, but there are not yet many good quality studies on the benefits of its supplementation for humans. There are countless preparations for sale, here and abroad. As it is an antioxidant, it has many therapeutic indications, but the one that attracted the most attention was its potential use in osteoarthritis in the stage of cartilaginous inflammation. It is also analgesic, anti-inflammatory and collagen regenerator, which increases its possibilities of use in osteoarthritis. Finally, it acts as an antioxidant in skeletal muscle. Today we are well aware of the close relationship between periarticular muscle health and joint health.

KEYWORDS: OSTEOARTHRITIS, OXIDATIVE STRESS, MSM, SULFUR.

INTRODUÇÃO

Vários motivos tornaram o MSM alvo das atenções atuais da comunidade acadêmica: a eficácia de suas associações em osteoartrite; o aumento da incidência de osteoartrite; os novos conhecimentos em estresse oxidativo; os novos conhecimentos sobre a relação da musculatura periarticular com o início da osteoartrite; a proximidade da conclusão de estudos de biomarcadores para diagnóstico da inflamação cartilaginosa, fase da osteoartrite quando existe maior indicação para o uso do MSM. O enxofre é o sexto elemento químico mais presente no corpo humano; 0,2% sob a forma de sais variados, sulfatos principalmente. Isto é 2,2 vezes a concentração de enxofre na

água do mar, berço da vida na Terra. Isto mostra a importância do enxofre em nosso organismo. Grande parte do nosso enxofre orgânico está sob a forma de MSM.

MSM, abreviatura de metilsulfonilmetano é a dimetilsulfona ((CH₃)₂SO₂), isto é, um sal formado por um átomo de enxofre, dois de oxigênio e dois radicais metila. É uma molécula natural orgânica sulfurada existente em todos nossos tecidos. No plasma e no líquido cefalorraquidiano existe na concentração de 0,25 nmol/L.^[1]

As principais fontes de enxofre para nosso organismo são alimentos como frutas, grãos, alhos, cebolas, leite de vaca, queijos, gema de ovos e cerveja. Nos vegetais o enxofre está sob a

forma de DMSO, abreviatura de dimetilsulfóxido ((CH₃)₂SO). Um átomo de oxigênio a menos do que no MSM. O DMSO atua nos vegetais, na síntese do amino ácido cisteína, homocisteína, metionina e taurina e de várias vitaminas.^[12]

A chuva ácida, provocada pela poluição do ar, e a agricultura intensiva exaurem o enxofre disponível no solo e, como consequência, há menos DMSO nos vegetais. Este é um dos princípios da suplementação de MSM e DMSO na alimentação humana. O DMSO foi muito usado como suplemento alimentar no século passado, mas foi abandonado devido ao mau hálito que pode provocar.^[13]

Estima-se que 15% do DMSO ingerido sejam transformados por nosso organismo em MSM. A reação mais comum é a oxidação por peróxido de hidrogênio (H₂O₂).^[14]

AÇÕES BIOLÓGICAS DO MSM

No corpo humano o MSM atua na produção de bile e insulina e é um importante anti-oxidante, anti-inflamatório, analgésico e regenerador natural de vários tecidos. O MSM é antioxidante porque inibe a atividade dos radicais livres.^[15] É analgésico porque inibe a síntese de PGI₂.^[16] É anti-inflamatório pela mesma razão e porque melhora a atividade do cortisol.^[17]

Além destas duas ações anti-inflamatórias nos tecidos em geral, o MSM reduz a translocação, induzida pelo fator nuclear FN-K β , da IL-6 β nos condrócito. Isto é, reduz a inflamação nas cartilagens.^[18] Também atua na musculatura esquelética como antioxidante e regenerador muscular pós exercício.^[15]

O MSM atua também na manutenção do tecido conectivo normal, principalmente por sua ação sobre o colágeno.^[19] Daí o grande número de produtos com MSM para atuação na pele, cabelo, unhas, músculos e articulações. Também devemos lembrar o uso tópico em estações termais e a ingestão de águas sulfurosas, portadoras de outros sais de enxofre que não o MSM, e que não abordaremos aqui.

As qualidades biológicas e a segurança no uso terapêutico do MSM fizeram dele um suplemento alimentar de uso medicamentoso. A administração oral de MSM é segura mesmo nas doses de 1g por Kg de peso por 30 dias. Há muitos anos o MSM faz parte de associações medicamentosas muito usadas no exterior e muito eficazes para tratamento da osteoartrite.^[17] Recentemente os pesquisadores começaram a procurar identificar a ação isolada do MSM e não mais de suas associações.

O ESTRESSE OXIDATIVO CELULAR

Estresse oxidativo é o desequilíbrio entre a formação de radicais livres oxidantes e a presença de antioxidantes. Há um processo normal nos organismos animais de economia do substrato energético. A queima incompleta do substrato energético gera radicais livres oxidantes também chamados de

Espécies Reativas de Oxigênio, ERO (ou ROS em inglês). O radical livre oxidante oxida todo substrato oxidável (proteínas, lipídios, carboidratos, DNA), que está a sua volta, inclusive as membranas celulares, matando as células. De mecanismo de economia de substrato energético transforma-se em um mecanismo de agressão ao organismo.

Para anular as EROs nosso organismo utiliza substâncias que, mesmo em baixa concentração frente a um substrato oxidável, atrasam significativamente ou impedem a oxidação deste substrato. São os “antioxidantes”. Um dos átomos de uma molécula oxidante tem um elétron a menos em sua órbita mais externa. O antioxidante fornece um elétron de um de seus átomos, anula o radical livre oxidante, e torna-se ele agora um radical livre oxidante. Forma-se uma cadeia de um antioxidante anulando o outro, até a anulação final do estresse oxidativo.

Esta anulação final ocorre por ação de duas enzimas: a superóxido dismutase e a glutatona peroxidase que fornecem um elétron sem se tornarem oxidantes. Estas enzimas são ativadas na presença de micronutrientes minerais, tais como zinco, selênio, cobre, manganês e magnésio. Também são ativadas por vitaminas tais como as vitaminas C, B1, B2, B3, B5, B6 e B12. Outras moléculas também ativam estas enzimas, como o MSM. Por isso o MSM é um antioxidante.^[15]

Desde o final do século 20 sabe-se da ação do estresse oxidativo na gênese e na perpetuação de doenças crônicas, entre elas da osteoartrite e na aceleração do envelhecimento. Também se sabe que os antioxidantes, como o MSM, desempenham um papel importante na prevenção e tratamento da osteoartrite e da senilidade do SME.

ENVELHECIMENTO DO SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO

Envelhecimento é a perda progressiva da massa, qualidade e função de tecidos vivos que ocorre com o aumento do tempo de vida, isto é, com a idade.

A população está crescendo. Isto se deve ao controle no século passado das doenças agudas transmissíveis. A proporção de idosos na população está aumentando. Isto se deve ao controle cada vez mais eficiente das doenças crônicas não transmissíveis. Porém o envelhecimento com doenças ou por doenças, chamado senilidade, continua acontecendo. A senilidade maltrata o idoso e sua família e tem um custo para a sociedade. Particularmente desagradável, cara e aumentando de frequência está a senilidade com osteoartrite.^[10]

Mas, por que envelhecemos? Há inúmeras respostas. Porque é uma norma! Porque é uma fatalidade natural! É uma fatalidade genética! É epigenética! Por disbiose da microbiota e do microbioma intestinais! Devido à falência da autoimunidade e diminuição da comunicação célula-célula! Devido

às AGEs (Advanced Glycosilation End-products)! Por causa do acúmulo de células zumbis! Devido ao estresse oxidativo! Devido à síndrome da inflamação crônica sistêmica de baixo grau (SICSBG)! Nestes dois últimos casos, a osteoartrite pode ser uma causa de envelhecimento.

Para a senescência, isto é, o envelhecimento saudável do SME, é preciso que o indivíduo desde jovem combata o estresse oxidativo, cuide bem de seus músculos esqueléticos e previna e combata as inflamações crônicas. Os pesquisadores procuram então moléculas, como o MSM, e fórmulas que possam ajudar a atingir estes objetivos.

A OSTEOARTRITE

A osteoartrite (OA) é a mais frequente doença articular e é muito prevalente em idosos. Mas é uma doença que habitualmente começa no adulto jovem.^[11] Também tem estreita relação com outras morbidades que afetam os idosos. Por exemplo, faz parte, com o estresse oxidativo, da Síndrome da Inflamação Crônica de Baixo Grau (SICBG) [12] e do “Inflammaging”, teoria que relaciona envelhecimento com inflamação.^[13]

Não é uma doença nova. Pelo contrário, múmias e esqueletos mumificados mostram artrose em quadris e joelhos.^[14] O que são novos são os conhecimentos sobre ela. Novos conhecimentos promovem melhor entendimento da doença. O melhor entendimento leva à melhor indicação de medicamentos e suplementos colocados à disposição do receituário médico. Melhor entendimento leva a novos tratamentos e a volta de velhos tratamentos com novas indicações.^[15] É o caso do uso de MSM em osteoartrite.

A osteoartrite deve ser entendida como uma doença inflamatória lentamente progressiva que evolui por fases sequenciais e concomitantes.^[16] A progressão da doença para a fase seguinte não cura as fases anteriores. A articulação acometida mantém os quadros anatomopatológicos anteriores e, por isso, os quadros clínicos são mistos, complexos, e de difícil avaliação.^[17] Para facilitação dos estudos e das indicações terapêuticas tenta-se agrupar os pacientes em fenótipos associando os quadros anatomopatológicos presentes com as características do paciente e de seu estilo de vida.

A divisão em fases tem vantagens didáticas para o ensino sobre a doença; vantagens para a escolha do tratamento a ser prescrito; vantagens na notação em prontuários; vantagens para o seguimento de pacientes portadores e vantagens para a seleção correta de pacientes para estudos clínicos. Agora, com a implantação da Telemedicina, a notação em prontuários eletrônicos também assume uma grande importância.

Poderemos ter na articulação comprometida a sucessão e a soma das seguintes fases: (Quadro 1)

1A) inflamação indolor de uma cartilagem agredida;

1B) degeneração indolor e fissuras na cartilagem;
2A) inflamação constante ou recidivante dolorosa da sinovial;
2B) inflamação dolorosa da articulação, com ou sem derrame;
3A) proliferação do osso subcondral e osteofitose marginal;
3B) fissuras na cartilagem e osso subcondral, artrose.

Poderemos ter ainda uma “fase 0”, de fatores predisponentes, ainda sem doença, e uma “fase 4” de impotência funcional final da articulação e, eventualmente, de todo o membro acometido.

0. Pré osteoartrite; 1A. Inflamação da cartilagem; 1B. Pré artrose (deg. cartilag.); 2A. Sinovite (inflam. sinovial); 2B. Artrite (derrame sinovial); 3A. Artrose (degen. articular); 3B. Degeneração óssea; 4. Hipotrofia de músculos e ligamentos peri articulares.	Agressão. Fatores predisponentes. Assintomática. Dor no sobre uso, crepitação. RM e RX. Dor de ritmo mecânico (protocinética). Dor de ritmo inflamatório. Dor incapacitante, aumento volume. Dor e incapacidade ao movimento. Espessam. subcondral e osteofitose. Insuficiência articular, impotência funcional.
--	---

Modificado de Augusto Faustino. Web editorial da SFRheumatologia. 2014.

Adaptado de Souza MPG e Souza CG. Algoritmo para Tratamento Medicamentoso da Osteoartrite. Rev ABOOM 2017;12:10.

Quadro 1. Fase, Processo Patológico e Quadro Clínico

O TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE

O quadro clínico de cada articulação é então a somatória dos quadros anatomopatológicos existentes e persistentes. É muito difícil diagnosticar a persistência da inflamação da cartilagem, bem como sua degeneração, pois são indolores. Por isso Inúmeros pesquisadores do mundo todo buscam biomarcadores para identificar a presença dessas fases durante a doença para buscar o tratamento ideal para cada paciente e para cada articulação.^[18]

O tratamento ideal para osteoartrite, como doença inflamatória que é, é o uso de medicamentos ou procedimentos fisioterápicos anti-inflamatórios. (Quadro 2)

AÇÃO RÁPIDA E CURTA ▪ Analgésicos comuns ▪ AINEs sintéticos ▪ Glicocorticoides ▪ Glicocorticoide Intra-articular	AÇÃO SINTOMÁTICA LENTA – SySADOA – AINaturais ▪ Diacereína ▪ Fitoterápicos: ▪ Harpagosídeos ▪ Curcuminóides ▪ Boswelídeos ▪ Hidroxicloroquina ▪ Nutracêuticos: ▪ Ésteres Insaponificáveis de soja e abacate ▪ Colágeno 2 não desnaturado ▪ Metil Sulfanil Metano e DMSO
AÇÃO DURADOURA – DMOAD CONDROPROTETOR/“REGENERADOR” ▪ Nutracêuticos ▪ Acetil hidroxiprolina ▪ Colágeno hidrolisado ▪ Ésteres Insapon. de soja e abacate ▪ Glicosamina e Condroitina ▪ Hialuronanos IA+ exercícios	▪ SySADOA = Symptomatic Slow Acting Drugs for OA. ▪ DMOAD = Disease Modifying OsteoArthritis Drugs.

Baseado em Lequesne M et al. J Rheum. 1987; 65: 85-89. Modificado de Souza MPG e Souza CG. Manejo Estratégico da Osteoartrite. Rev ABOOM 2017; 11:9-12.

Quadro 2. Arsenal Medicamentoso para Osteoartrite

Os glicocorticoides e os AINEs têm ação rápida, porém pouco duradoura, e têm os conhecidos inconvenientes para uso por longo tempo, e a osteoartrite, devido ao lento meta-

bolismo cartilaginoso, não é curada completamente em prazo curto. Assim, outras drogas e suplementos têm sido usados ao longo dos tempos.

Lequesne et al, em 1987, classificaram as drogas para o tratamento da osteoartrite em SySADOA e DMOAD. SySADOA é uma droga sintomática de ação lenta. É uma droga analgésica e também anti-inflamatória e mais fraca que os AINEs ou corticoides e, por isso, tem ação mais lenta. É preciso então usá-las durante mais tempo, e por isso precisa ser muito segura. Nos estudos clínicos são testadas por pelo menos três meses.^[19]

DMOAD é uma droga modificadora da doença osteoartrite. São chamadas também de drogas condroprotetoras porque diminuem a evolução da degeneração da cartilagem. Na realidade os DMOADs regeneram a resistência mecânica da cartilagem, mas não restituem a espessura normal à cartilagem. Por isso não são chamadas de condrorregeneradoras. Também são drogas para uso por tempo mais longo, talvez por toda a vida do paciente. Nos estudos clínicos são testadas por pelo menos seis meses.

A maioria dos fitoterápicos e nutracêuticos usados em osteoartrite têm estas duas qualidades. O que os classifica é a maior ou menor ação: ação anti-inflamatória e analgésica ou ação condroprotetora, e a dose necessária para efetuar essa ação. Às vezes, a associação ou a complexação com outras moléculas fortalece uma dessas ações, e a associação tem então outra classificação.

No tratamento medicamentoso da osteoartrite é necessário atuar nos quadros anatomopatológicos escondidos no quadro clínico. Assim, quando há inflamação sinovial, seja artrite ou sinovite, fases 2ª e 2B do quadro 1, é preciso começar com AINEs, que são mais eficientes. (Quadro 3)

Medicamentos ->	AINEs	SySADOAs	DMOADs
Quando usar?	Fase sinovial	F. cartilaginosa	F. degenerativa
Como usar?	Primeiro SN	Segundo	Terceiro
Qto tempo usar?	10 a 20 dias	3 meses	Sempre???
Quando parar?	Se E. Adverso	3 meses	6 meses
Qdo recomendar?	Med. Resgate, se necessária	Em 20 dias, SN, por + 3 meses.	Após 2 meses, por toda vida.
Pode usar junto?	Sim ->	<- sim ->	<- sim

Quadro 3. Uso sequencial dos medicamentos e suplementos para OA.

A seguir usamos os SySADOAs, anti-inflamatórios menos eficiente, porém muito seguros para uso a longo prazo. O ideal será usar o SySADOA por pelo menos três meses e reavaliar o paciente após 20 dias sem medicação. Havendo recidiva voltar ao SySADOA, ou trocar por outro, já que a resposta

ao suplemento pode ser individual. Não Havendo recidiva prescrever um DMOAD.

O DMOAD deve ser usado por pelo menos seis meses e interrompido por dois meses para se avaliar o resultado. Havendo recidiva do quadro clínico deve-se reiniciar todo o processo.

O MSM NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE

O MSM é classificado como um SySADOA. Isto é, tem ação analgésica (e anti-inflamatória) porque inibe a síntese de PGI₂.^[6] Também é anti-inflamatório, porque melhora a ação anti-inflamatória do cortisol^[7] e é anti-inflamatório específico em osteoartrite porque reduz a translocação da IL6-β induzida pelo fator nuclear FN-Kβ nos condrocitos, isto é, reduz a inflamação nas cartilagens.^[8]

O MSM é também um DMOAD, pois atua na manutenção do tecido conectivo normal, principalmente por sua ação no colágeno.^[9] Ainda não sabemos quantificar clinicamente esta ação, e não sabemos se ela depende de associações.

O MSM deve ser usado nas fases iniciais da OA. Também deve ser usado na sequência do tratamento das fases de sinovite e artrite. Estas fases são tratadas com AINE ou com corticoides. Estas medicações não podem ser usadas por muito tempo, devido a seus conhecidos efeitos adversos. Também nas fases 3A e 3B do quadro 1, a inflamação cartilaginosa pode estar presente e então, há indicação para o uso de SySADOA nesta fase.

MUSCULATURA PERIARTICULAR E OSTEOARTRITE

Outro assunto muito atual é a interação entre músculo e articulação na gênese e na manutenção da osteoartrite, principalmente na osteoartrite de joelhos. Há tempos se sabe que a perda da força, a diminuição da velocidade muscular, a perda da coordenação motora e a perda da estabilidade articular levam à falha na absorção de choques e, portanto, à agressão à cartilagem nas articulações de carga.^[20] Também nas demais articulações, “a fraqueza e a incoordenação muscular permitem maior transmissão de carga nas articulações afetadas, acelerando o dano articular.”^[21] Hoje dá-se muita importância para o desequilíbrio muscular no joelho como causa de osteoartrite de joelho. A má interação entre músculos e articulação é importante na gênese e na progressão da osteoartrite de joelhos.^[22]

Observe-se que pode ser o oposto, isto é, a osteoartrite promovendo o desequilíbrio muscular. Nosso cerebelo limita a função de uma articulação com osteoartrite ainda inicial, e isso pode levar à hipotonia do músculo e depois à hipotrofia. O desequilíbrio muscular, o mau alinhamento dos MMII e o excesso de uso são fatores para sobrecarga mecânica continuada.^[23]

O excesso de uso é muito frequente hoje, principalmente o excesso de uso mal orientado. Às vezes há dor articular provocada pelo uso excessivo. Uso excessivo pode ser a prática de exercícios extenuantes ou também a prática de atividades físicas maiores do que a competência do praticante.^[24] Estudos têm mostrado a ação do MSM na melhora da endurance muscular na prática de exercícios extenuantes.^[25]

Os músculos estriados usam uma grande quantidade de energia para sua contração. Primeiro utilizam a adenosinatri-fosfato (ATP) acumulado nas mitocôndrias. Depois queimam o glicogênio acumulado em outras organelas e no citoplasma celular, finalmente oxidam seus próprios aminoácidos, isto é, “queimam a própria carne”.

Esta oxidação é incompleta e gera uma cascata de metabólitos difusíveis de baixo peso molecular, todos radicais livres oxidantes. Os mais importantes são os radicais ânion superóxido (O_2^-), hidroxila (OH^-) e o radical peroxinitrito ($ONOO^-$). Também há EROs não radicais (chamados radicalares) como o óxido nítrico (NO) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2).

Como já dissemos o final da cadeia do estresse oxidativo ocorre por ação de duas enzimas: a superóxido dismutase e a glutathione peroxidase. Estas enzimas são ativadas pelo MSM. Por isso a suplementação de MSM atua no músculo como um poderoso antioxidante.^[5]

Nos estudos atuais sobre a eficácia dos antioxidantes em geral, e do MSM em particular, é preciso avaliar o dano oxidativo muscular. Isto é feito pela dosagem da TAC (Total Antioxidant Capacity) no plasma. A TAC avalia bem a produção global de EROs e a eficácia dos antioxidantes, apesar de não medir a ação da glutathione peroxidase, da superóxido dismutase e da catalase.^[26]

Um dano na membrana do miócito pode resultar em vazamento de creatinofosfoquinase (CPK) ou de creatinoquinase (CK) para fora do músculo, e isso pode ser medido no plasma. Pela dosagem plasmática de CK e CPK é possível diagnosticar lesões da musculatura estriada em geral. Por exemplo, aumenta no infarto agudo do miocárdio.

O exercício muscular induz ao aumento da bilirrubina e do LDL-C dependendo do tipo, da duração e da intensidade do exercício. Estes parâmetros são usados hoje para avaliação do resultado obtido com cada modalidade de exercício.

A voltametria cíclica (VC, voltamograma) é um bom método para acompanhar as modulações agudas e crônicas da TAC em resposta ao exercício físico. A VC mede a transferência de elétrons de moléculas para um eletrodo. Os antioxidantes de baixo peso molecular (ABPM) doam elétrons. A voltametria cíclica mede a ação dos ABPM em amostras biológicas (plasma, saliva e tecidos). Isto reflete a capacidade antioxidante do

indivíduo. Atletas treinados têm mais ABPM. Atletas treinados têm maior TAC no plasma e nos músculos.^[26]

Mas o diagnóstico mais precoce da OA de joelhos pode ser feito por testes isocinéticos que avaliam a força excêntrica e concêntrica (W), o trabalho (J) e o pico de torque (Nm) dos músculos periarticulares do joelho. Quantificam força, função, coordenação e desequilíbrio destes músculos e, muito importante, quantificam efeitos da terapia.^[27]

A suplementação com MSM no exercício forçado diminui o aumento da CK, da bilirrubinemia e do LDL-C e aumenta a TAC. Usa-se isso para medir a capacidade antioxidante de uma formulação de MSM.^[24]

Um grupo de trabalho da ESCEO propôs em 2014 um algoritmo para tratamento da osteoartrite de joelhos iniciando pelo tratamento não farmacológico, isto é, por educação e informação do paciente, perda de peso se em excesso e por um programa de exercícios resistidos, aeróbicos e de alongamento. O tratamento farmacológico seria concomitante ou sequencial.^[28]

Na realidade, o tratamento da osteoartrite de joelhos e quadris com exercícios ainda é subutilizado devido à falta de preparo das equipes profissionais e a uma antiga falta de evidências sobre a modalidade, a intensidade e o efeito das intervenções.^[29] Estudos mais recentes já mostram a importância do exercício e da modalidade de exercício e seu real efeito sobre a dor e a função do joelho.^[30] Outros estudos mostram a boa relação custo-benefício e a segurança de exercícios para osteoartrite de joelhos em pessoas maiores de 70 anos.^[31] A escolha da modalidade de exercícios deve caber ao Educador Físico ou ao Fisioterapeuta que acompanhar o paciente no campo e que será também o responsável pela viabilidade do tratamento físico no longo prazo.^[32]

O médico deve tratar a inflamação e o estresse oxidativo, prescrever medicação de resgate para aliviar a dor e educar o paciente para mudança de crenças, atitudes e estilo de vida em relação ao exercício físico. Deve-se ajustar e personalizar o tratamento ao paciente e a seu ambiente.^[33]

CONCLUSÕES

Por suas características o MSM tem indicação para o uso direto no tratamento da osteoartrite, isolado ou em associações. Também tem indicação, isolado ou em associações para o uso indireto para prevenir a osteoartrite e recuperar o equilíbrio muscular e articular por sua atuação na musculatura peri articular. Mas não existem ainda muitos estudos de boa qualidade sobre sua ação terapêutica. Resumindo ...

O MSM é um anti-inflamatório, analgésico e antioxidante natural, derivado do enxofre. Por isso deve ter indicação para o tratamento da osteoartrite.

Ainda não há estudos de boa qualidade suficientes com o uso de MSM em osteoartrite, bem como ainda não há estudos para definir uma dose ideal de MSM em OA.

Ainda não há biomarcadores para identificar a inflamação assintomática da cartilagem na fase 1 da osteoartrite.

Mas os estudos existentes são muito sugestivos para o uso como SySADOA na fase 1 da OA para tratar a inflamação assintomática da cartilagem.

O MSM também pode ser usado para completar o tratamento da fase 2 por pelos menos mais 3 meses.

Pode e deve ser usado durante a fase 3 para tratamento de inflamação persistente e assintomática da cartilagem.

O MSM diminui a inflamação muscular e a dor após exercícios extenuantes ou atividades físicas forçadas.

Então deve ser testado na preparação de atletas e na reabilitação de pacientes.

Ainda não há estudos suficientes do uso isolado ou da associação de MSM com outras drogas no tratamento de outras patologias inflamatórias crônicas.

A suplementação com MSM é um caminho interessante que precisa ser melhor explorado, antes de chegarmos a uma conclusão definitiva.

REFERÊNCIAS

- Engelke UF, Tangerman A, Willemsen MA, Moskau D, Loss S, Mudd SH, et al. Dimethyl sulfone in human cerebrospinal fluid and blood plasma confirmed by one dimensional (1)H and two-dimensional (1)H-(13)CNMR. *NMR Biomed*. 2005; 18:331-6.
- Pearson TW, Dawson HJ, Lackey HB. Natural occurring levels of dimethyl sulfoxide in selected fruits, vegetables, grains and beverages. *J Agric Food Chem*. 1981; 29: 1019-1021.
- <https://www.infoescola.com/elementos-quimicos/enxofre/>.
- Hucker HB, Miller JK, Hochberg A, Brobyn RD, Riordan FH, Calesnick B. Studies on the absorption, excretion and metabolism of dimethylsulfoxide (DMSO) in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1967; 155:309-17.
- Beilke MA, Collins-Lech C, Sohnle PG. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J Lab Clin Med*. 1987; 110:91-6.
- Alam SS, Layman DL. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. *Ann NY Acad Sci*. 1983; 411: 318-320.
- Lawrence RM. Methylsulfonylmethane (MSM): a double-blind study of its use in degenerative arthritis. *Int J Anti-Aging Med*. 1998; 1 (1): 50.
- Jomphe C, Gabriac M, Hale TM, Heroux L, Trudeau LE, Deblois D, Montell E, Verges J, du Souich P. Chondroitin Sulfate Inhibits the Nuclear Translocation of Nuclear Factor-kappaB in Interleukin-1beta-Stimulated Chondrocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007 Nov 5.
- Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anticancer Res*. 2003; 23:453-8.
- Vos T, Barber RM, Bell B, et al. Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 301 Acute and Chronic Diseases and Injuries in 188 Countries, 1990-2013: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 386(9995):743-800.
- Loeser RF, Shikoor. Aging or osteoarthritis: wich is the problem? *Rheum Dis Clin North Am*. 2003, Nov; 29(4):653-73.
- Hae Young Chung. Redefining Chronic Inflammation in Aging and Age-Related Diseases: Proposal of the Senoinflammation Concept. College of Pharmacy, Pusan National University, Busan, 46241, Rep. of Korea.
- Franceschi C, Bonafe CM, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci*. 2000; 908, 244-254.
- Alfredo Jácome Roca. História de los Medicamentos. 2ª edición, 2008.
- Osteoarthritis: a serious disease. OARSI White Paper Submitted to the Food and Drug Administration. 2016, Dec; 1-103.
- Souza MPG, Souza CG. Manejo estratégico da osteoartrite. *Anti-Inflamatórios fitoterápicos. Harpagosídeos. Artigo de atualização. Rev Bras Ortop Osteo Metab*. 2017; 11: 09-012.
- Souza MPG e Souza CG. Algoritmo para Tratamento Medicamentoso da Osteoartrite. *Rev Bras Ortop osteo Metab*. 2017; 12:10.
- Rousseau J, Garnerio P. Biological markers in osteoarthritis. *Bone*. 2012; 51(2):265-77.
- Lequesne M et al. *J Rheum*. 1987; 65: 85-89.
- Jones, CM; Watt, DG - *J Physiol*. 1971; 219:729-37.
- Slemenda et al - *Arthritis Rheum* 1996; 39(Suppl 9) S212).
- Schmitt LC, Fitzgerald GK, Reisman AS, Rudolph KS. Instability, laxity, and physical function in patients with medial knee osteoarthritis. *Phys Ther*. 2008; 88: 1506-16.
- Duffield SJ, Ellis BM, Goodson N, et al. The contribution of musculoskeletal disorders in multimorbidity: Implications for practice and policy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017, Apr; 31(2):129-44.
- Miyamura L, Logemann E, Sagredo NA, Murphy M, Roth WM, Kewl J. Lipid peroxidation and antioxidative vitamins under extreme endurance stress. *Acta Physio Scand*. 1994; 151:149-58.
- Vincent HK, Bourguignon CM, Vincent KR, Weltman, AL, Bryant M, Taylor AG. Antioxidant supplementation lowers exercise-induced oxidative stress in Young overweight adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14:2224-35.
- Gandra PG, Alves AA, Macedo DV e Kubota IT. Determinação eletroquímica da capacidade antioxidante para avaliação do exercício físico. *Quim Nova*, 2004; Vol. 27, No. 6, 980-985.
- Gur H, Cakin N. Muscle mass, isokinetic torque, and functional capacity in women with osteoarthritis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84: 1534-1541.
- Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44(3):253-63.
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil*. 2014; 22(3):363-88.
- Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: Cd004376.
- Quintec J-LL, Verhac B, Cadet C, Brèville P, Vetel JM, Gauvain JB, et al. Physical exercise and weight loss for hip and knee osteoarthritis in very old patients: a systematic review of the literature. *Open Rheumatol J*. 2014; 8:89-95.
- Cutolo M, Berenbaum F, Hochberg M, Punzi L, Reginster JY. Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44 (6):611-7.
- Gay C, Chabaud A, Guille E, Coudeyre E. Educating patients about the benefits of physical activity and exercise for their hip and knee osteoarthritis. System literature review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016; 59(3):174-83.