



ARTIGO DE REVISÃO

METILSULFONILMETANO, COLÁGENO NÃO HIDROLISADO TIPO II E ÁCIDO HIALURÔNICO ORAL COMO OPÇÕES NUTRACÊUTICAS PARA OSTEOARTRITE. UMA REVISÃO DA LITERATURA

METHYLSULPHONYLMETHANE, NON-HYDROLYZED COLLAGEN TYPE II AND ORAL HYALURONIC ACID AS NUTRACEUTICAL OPTIONS FOR OSTEOARTHRITIS. LITERATURE REVIEW

Marcelo A. Starling^{1,3}, Lucas Boechat^{1,2,3}, Fábio S. Duarte.^{1,3}, Lorena Simili de Oliveira.¹

Resumo

A osteoartrite é a principal doença do sistema osteoarticular e sua incidência aumenta com o envelhecimento populacional. Os tratamentos indicados pelos principais Guidelines ainda são voltados para o controle de sintomas com uso de anti-inflamatórios (que podem trazer muitos riscos principalmente nessa população idosa) e para as cirurgias. Os tratamentos da medicina complementar com os usos dos nutraceuticos vem se tornando uma opção de uso crescente. Neste artigo foi realizada uma revisão de 25 estudos em humanos com os nutraceuticos metilsulfonilmetano, colágeno não hidrolisado tipo II e ácido hialurônico por via oral de forma isolada ou combinada e suas respostas como adjuvante no tratamento da osteoartrite. Diversos estudos relataram melhora da função física, qualidade de vida e melhora dos índices de dor com efeitos colaterais inexistentes, raros ou pouco relevantes. A pesquisa contínua nessa área é crucial para expandir nosso entendimento e melhorar ainda mais as opções terapêuticas disponíveis para os pacientes com osteoartrite.

Descritores: osteoartrite, nutraceuticos, ácido hialurônico, metilsulfonilmetano, colágeno não hidrolisado tipo II.

Abstract

Osteoarthritis is the most common disease of the osteoarticular system and its incidence increases with population aging. The main existing guidelines for this disease aim at controlling symptoms mostly with the use of anti-inflammatories (which can pose many risks, especially in this elderly population) and surgeries. Complementary Medicine treatments using nutraceuticals are increasingly being used. In this article, a review of 25 papers of human trials was carried out with the nutraceuticals methylsulfonylmethane, non-hydrolyzed collagen type II and hyaluronic acid taken orally, alone or in combination, and their responses as adjuvant in the treatment of osteoarthritis. Several studies have reported improvement in physical function, quality of life and in pain rates with non-existent, rare or minor side effects. More research in this area is crucial to expand our understanding and further improve the therapeutic options available for patients with osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, nutraceuticals, hyaluronic acid, methylsulfonylmethane, non-hydrolyzed type II collagen.

¹Sportif Clínica do Exercício.

²Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

³AFYA Educação Médica.



A osteoartrite (OA) é a principal doença do sistema osteoarticular e o envelhecimento é um dos fatores de risco mais proeminentes para o seu desenvolvimento.¹ Devido a sua alta prevalência e incidência, a OA é uma das mais importantes causas de incapacidade entre os idosos. Os sintomas incluem dor e rigidez articular, acarretando piora da função física e da mobilidade. Fatores relacionados ao envelhecimento promovem um estado pró-inflamatório local e sistêmico, contribuindo para o desenvolvimento e a progressão da doença, assim como para o aumento dos seus sintomas.²

As alterações estruturais que caracterizam a OA são determinadas por uma série de fatores, sendo o mais importante a inflamação. No seu mecanismo fisiopatológico, a inflamação da membrana sinovial (sinovite) ocorre devido a interação de diversos fatores como a integração entre o sistema imunológico e os fragmentos da cartilagem que são degradados com a progressão da doença. Estes podem ser identificados como corpos estranhos e desencadear uma resposta tanto do sistema imunológico inato quanto do adaptativo. Essa resposta inflamatória é gerada através da ativação de vias de sinalização inflamatória, como a via NF-κB (fator nuclear-κB).³

Atualmente, um número crescente de pacientes busca na Medicina Complementar (MC) formas e tratamentos que possam agregar e ajudar a controlar as doenças crônicas. O termo MC é amplo e pode abranger uma gama de terapias, geralmente produtos naturais, e também práticas mentais e corporais. Os produtos naturais incluem os nutraceuticos que são comumente disponíveis como suplementos dietéticos. Com grande variedade no mercado, eles podem ser recomendados por profissionais de saúde de maneira isolada ou em combinação com a medicina convencional.⁴

As principais diretrizes para o tratamento da osteoartrite focam em particularmente 3 estratégias: uso de anti-inflamatórios não esteroidais, controle do peso e cirurgia.⁵ Outras terapias comumente utilizadas incluem o uso da escala analgésica, com o início nos analgésicos simples, anti-inflamatórios, injeções intra-articulares de corticosteróides ou ácido hialurônico, além de analgésicos opióides para dor de moderada a forte intensidade. Embora essas terapias possam aliviar principalmente os sintomas algícos a curto prazo, seu impacto final na progressão fisiopatológica da OA ainda é bastante limitado.⁶ Por outro lado, estratégias para resultados mais duradouros e que vem ganhando mais espaço são o controle de peso corporal e o uso de nutraceuticos.⁵ Os principais objetivos do tratamento clínico são a manutenção da função física associada ao alívio da dor.⁷ Estudos recentes sugerem que os nutraceuticos "termo comumente utilizado na união de nutrição e farmacêutico" são compostos bioativos derivados na sua grande maioria de alimentos e plantas e, quando suplementados na dieta de um paciente, podem prevenir ou reduzir a progressão da doença, modificar eventos fisiopatológicos e até mesmo contribuir para melhorar a resposta do paciente à farmacoterapia. Além disso, devido a baixíssima frequência de efeitos colaterais, seu uso crônico na prática clínica pode ser altamente recomendado.⁸

Dentre os nutraceuticos já estudados, três deles serão abordados nesta revisão: ácido hialurônico (AH),

metilsulfonilmetano (MSM) e colágeno não hidrolisado do tipo II. A Tabela 1 mostra as posologias sugeridas, alvos moleculares de mecanismo de ação e alguns resultados clínicos já documentados.

Tabela 1. Mecanismos de ação propostos pelos nutraceuticos selecionados para essa revisão.

Nutraceutico	Dosagem diária	Mecanismo de ação molecular	Resultados
Ac. Hialurônico (AH)	80-200mg	Receptores CD44,	IL-1β, -6, -9, MMPs, PGE2, TNFα, RHAMM, TLR4, ICAM-1, NF-κB ↓ VAS dor, dor WOMAC, rigidez, função e total, ↑ Qualidade de vida SF-36, ↑ Avaliações globais do paciente e do médico sobre o estado da doença
Metilsulfonilmetano (MSM)	500-1500mg	NF-Kb, IL-1, IL-6, IL-1β, TNF-α ROS, COX	
AC. Hialurônico (AH)	80-200mg	Receptores CD44, IL-1β, -6, -9, MMPs, PGE2, TNFα, RHAMM, TLR4, ICAM-1, NF-κB T-REG, TGF-Beta, IL-4, IL-10	VAS Dor, dor WOMAC, rigidez função e total
Colágeno não hidrolisado do tipo II	40 mg	↓ citocinas pró-inflamatória como IL 1B, IL6, TNF e metaloproteínas e expressão NF-KB	↓ na dor (VAS), função física (WOMAC) e qualidade de vida (SF-36)

Adaptado: Colletti A, *et al.*⁵ O.A. Gromova, *et al.*⁹ Bakilan F, *et al.*¹⁰

CCR2 = receptor de quimiocina CC tipo 2, CD44 = Cluster de diferenciação 44, COX = Ciclooxigenase, IL = Interleucina, GAGs = glicosaminoglicanos, ICAM-1 = Molécula de adesão intercelular, MMPs = Metaloproteinases de matriz, LOX = Lipoxigenase, NF-κB = Fator nuclear kappa beta, NO = óxido nítrico, AINEs = anti-inflamatório não esteróide, OA = osteoartrite, PGE2 = prostaglandina E2, RHAMM = receptor para motilidade mediada por hialuronano, ROS = espécies reativas de oxigênio, SF-36 = versão curta de formulário, TGF = fator de crescimento tumoral, TLR4 = Toll like receptor 4, TNF = fator de necrose tumoral, VAS = escala visual analógica, VEGF = fator de crescimento endotelial vascular, WOMAC = Western Ontario e McMaster University, ↓ = redução, ↑ = melhora

OBJETIVO

O objetivo desta revisão é avaliar o uso dos seguintes nutraceuticos: metilsulfonilmetano, colágeno não hidrolisado do



tipo II e ácido hialurônico oral nos pacientes com problemas osteoarticulares e musculoesqueléticos.

METODOLOGIA

Realizada uma revisão de literatura nas bases de dados do MEDLINE entre 2000-2023. Seguiram os seguintes critérios de inclusão: estudos em humanos, estudos na língua inglesa e espanhola e publicados em revistas científicas com acesso a

publicação inteira. Os critérios de exclusão foram: estudos *in vitro* ou animais, resumos ou intenção de publicação.

RESULTADOS

Foram incluídos 26 artigos nesta revisão. A tabela a seguir mostra e descreve as referências, características do estudo, quais os nutracêuticos utilizados e os resultados, incluindo efeitos terapêuticos e colaterais.

Tabela 1.

	Características De Estudo	Objetivo	Nutracêutico de Interesse Avaliado	Resultados	Desfechos Negativos
WEI, et al. 2009. ¹¹	Randomizado, duplo cego, multicêntrico ensaio clínico controlado de fase III. Duração 24 semanas.	Avaliar a eficácia e segurança do Colágeno tipo II em pacientes com Artrite Reumatoide	Colágeno não hidrolisado do tipo II	Em ambos os grupos houve diminuição da dor, rigidez matinal, diminuição de articulações sensíveis, diminuição de articulações inchadas e nos questionário de avaliação de saúde (HAQ).	Queixas gastrointestinais ocorreram em ambos os grupos, com menos reclamações no grupo Colágeno tipo II do que no grupo metotrexato.
SCARPELLINI, et al. 2008. ¹²	Estudo observacional retrospectivo	Avaliar o uso da combinação de Colágeno tipo II + GC na relação entre a atividade da doença OA e os marcadores sistêmicos de degradação da cartilagem CTX I e CTX II.	Colágeno tipo II e Colágeno tipo I + GC	Após um ano e seis meses de estudo, os valores médios de CTXI e II foram significativamente baixos em relação a linha de base no grupo GC + Colágeno tipo II.	
LIU, et al. 2018. ¹³	Revisão sistemática	Investigar a eficácia e segurança do uso de suplementos dietéticos em pacientes com osteoartrite.	Colágeno hidrolisado e Colágeno tipo II MSM	Dos 20 suplementos investigados em 69 estudos elegíveis, 7 com colágeno hidrolisado, demonstraram tamanho do efeito >0,80 importância clínica em redução da dor em curto prazo. Outros 6 colágeno tipo II não desnaturado e MSM revelou melhorias estatisticamente significativas na dor a médio prazo.	
WANG, et al. 2018. ¹⁴	Revisão	Apresentar uma visão geral da dor da osteoartrite e do uso de nutracêuticos no tratamento da dor da osteoartrite, com foco naqueles que foram avaliados por ensaios clínicos.	MSM 1.25 g 3 x ao dia / 12 semanas MSM 6g diariamente 26 semanas	Diminuição do WOMAC para função e diminuição do VAS para dor p=0.05 Diminuição do WOMAC para dor, rigidez e função. Melhora no score qualidade de vida SF36.	
CROWLEY, et al. 2009. ¹⁵	Ensaio clínico em humanos	Avaliar a segurança e eficácia do colágeno não hidrolisado do tipo II em comparação com uma combinação de glucosamina e condroitina (G+C) no tratamento da osteoartrite do joelho.	Colágeno tipo II não desnaturado	O tratamento com o colágeno não hidrolisado tipo II foi mais eficaz resultando em uma redução significativa em todas as avaliações desde a linha de base em 90 dias (33% x 14%) no grupo GC. No índice funcional de Lequesne. Foi usado para determinar o efeito de diferentes tratamentos na dor durante as atividades diárias. O tratamento com UC-II reduziu a pontuação em 20% em comparação com 6% no grupo tratado com G+C ao final do tratamento de 90 dias.	



LUGO, et al. 2013.16	Duplo cego randomizado placebo controlado.	Avaliar a eficácia e tolerância do UC-II na função articular e dor articular devido a exercícios extenuantes em indivíduos saudáveis.	Colágeno tipo II não desnaturado UCII.	Após 120 dias de suplementação, os indivíduos do grupo UC-II exibiram um aumento estatisticamente significativo melhora na extensão média do joelho em comparação ao placebo ($81,0 \pm 1,3$ vs $74,0 \pm 2,2$; $p = 0,011$) e ao valor basal ($81,0 \pm 1,3$ vs $73,2 \pm 1,9$; $p = 0,002$).	Nenhum grupo apresentou efeito adverso no decorrer do estudo
KALMAN, et al. , 2008.17	Estudo piloto randomizado duplo cego	Efeito da suplementação dietética com um ingrediente natural com alto teor de ácido hialurônico (60%) (Hyal-Joint®) sobre dor e qualidade de vida em indivíduos com osteoartrite de joelho.	Ácido Hialurônico 80 mg/dia - 8 semanas	A suplementação diária com AH pareceu ser eficaz na diminuição da dor e função física em indivíduos com OA de joelho.	
MARIKO OE et al. 2016.18	Revisão de estudos randomizado, duplo-cego e ensaios controlados por placebo	Examina os efeitos do AH na dor no joelho avaliada em ensaios clínicos, bem como o mecanismo desses efeitos e a segurança do AH.	Ácido Hialurônico	O AH é uma matéria-prima segura e a eficácia do AH oral no alívio da dor no joelho foi demonstrada em vários ensaios clínicos.	Não foi elucidado qualquer efeito adverso.
TASHIRO, et al. I 2012.19	Estudo duplo-cego, controlado por placebo,	investigar a eficácia da administração oral de ácido hialurônico (AH) na osteoartrite (OA) nas articulações do joelho.	Ácido hialurônico por via oral	AH por via oral 200 mg 1 x ao dia todos os dias durante 12 meses. Os sintomas dos sujeitos foram avaliados pelo escore japonês da Medida da Osteoartrite do Joelho (JKOM). Indivíduos mais jovens obtiveram melhores pontuações no JKOM score.	
SÁNCHEZ, et al. 2014.20	Estudo de intervenção randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em humanos.	Explorar a expressão genética do sangue periférico como fonte de biomarcadores de melhoria da saúde articular relacionada ao glicosaminoglicano (GAG) em humanos.	Ácido Hialurônico	A suplementação de Mobilee reduziu a intensidade da dor articular e o derrame sinovial e melhores indicadores de força muscular do joelho em comparação ao placebo.	
RICCI, et al. 2016.21	Estudo de intervenção randomizado.	comparação de administração oral e viscosuplementação de ácido hialurônico (AH) na Osteoartrite precoce do joelho.	Ácido Hialurônico	A infiltração intra-articular de AH e a administração oral pode ter efeitos terapêuticos benéficos em pacientes com osteoartrite precoce.	
MARTINEZ-PUIG,et al. 2012.22	Estudo randomizado de intervenção duplo-cego, controlado por placebo	Determinar a eficácia da administração oral de iogurte suplementado com AH (Mobilee) em indivíduos saudáveis com disfunções articulares leves conforto.	Ácido Hialurônico	O grupo controle obteve melhores resultados no torque e na potência quando avaliado por isocinética. Nenhuma diferença foi detectada na pontuação de Lequesne e pesquisa SF-36. Este estudo sugere que 3 meses de administração oral de um produto natural contendo AH (MobileeTM) em indivíduos saudáveis com desconforto articular do joelho proporciona melhora na força muscular	
NELSON, et al. 2015.23	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Determinar o efeitos de uma preparação oral contendo ácido hialurônico na dor e função das articulações do joelho com osteoartrite, bem como alterações nas citocinas inflamatórias, bradicinina e leptina	Ácido Hialurônico	Melhorias estatisticamente significativas na dor e na função. Ambas as amostras de soro e líquido sinovial mostraram reduções significativas para a maioria das citocinas inflamatórias, leptina e bradicinina no grupo de preparação oral de ácido hialurônico.	



FUGGLE, et al. 2020.24	Revisão	Sintetizar as evidências atuais em relação ao implante autólogo de condrócitos (ACI), terapia com células-tronco mesenquimais (MSC), plasma rico em plaquetas (PRP), vitamina D e outras terapias alternativas.	Colágeno tipo II e MSM	Um estudo sobre OA de joelho randomizou 118 pacientes entre glucosamina, MSM, terapia combinada ou placebo e encontrou uma melhora significativa na dor e Lequesne em 12 semanas em todos os grupos, exceto no placebo.	
BARMAKI, et al. 2012.25	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Efeito da suplementação de MSM após a indução de dano muscular e capacidade antioxidante.	MSM	Os marcador de lesão muscular (CK) ficaram mais elevados no grupo placebo. A CK e a bilirrubina aumentaram significativamente no grupo P 24 horas após o exercício em comparação ao grupo M (P=0,041 e P=0,002, respectivamente). A CAT aumentou imediatamente após 30 minutos, 2 e 24 horas após o exercício apenas no grupo M (P<0,05). O TAC mostrou aumento significativo no grupo M 2 e 24 horas após o exercício em comparação ao grupo P (P=0,014 e P=0,033, respectivamente).	
DEBBI, et al. 2011.26	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	O objetivo deste estudo foi determinar a eficácia do MSM em tratamento de pacientes com OA de joelho.	MSM	Houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento ao longo do tempo na função física do WOMAC e EVA para dor.	
BRANCACCIO, et al. 2020.27	Revisão	Como a atividade física controlada e uma dieta rica em antioxidantes pode representar uma "cura natural" para prevenir desequilíbrios causados pela livre radicais de oxigênio em doenças como insuficiência cardíaca e danos musculares	MSM	Estudo com 24 homens treinados mostrou que a administração de MSM 3,0 g/d apresentaram níveis significativamente reduzidos de IL-6 após uma sessão de treinamento intenso.	
NAKHOSTIN-ROOHIA, et al. 2010.28	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Avaliar os efeitos da suplementação com MSM em marcadores conhecidos de estresse oxidativo após sessões de exercício em homens jovens saudáveis e não treinados.	MSM	A suplementação oral diária crônica de MSM tende a aliviar os efeitos sobre marcadores conhecidos de estresse oxidativo após sessões agudas de exercício em jovens saudáveis.	Não foi relatado efeito adverso
NAKHOSTIN-ROOHIA, et al. 2013.29	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Determinar se a suplementação em dose única com MSM atenua o estresse oxidativo pós-exercício em homens jovens saudáveis e não treinados.	MSM	A suplementação oral de dose única com MSM reduz o estresse oxidativo induzido pelo exercício em homens jovens saudáveis e não treinados.	
WITHEE, et al. 2017.30	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Investigar os efeitos do MSM na atenuação dos danos associados com esforço físico	MSM	A suplementação de MSM pode atenuar a dor muscular e articular induzida pelo exercício.	



LUBIS, et al. 2017.31	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Comparar os resultados clínico de sulfato de glucosamina + condroitina (GC), sulfato de glucosamina + condroitina + metilsulfonilmetano (GCM), e placebo em pacientes com osteoartrite de joelho (OA) Kellgren-Lawrence grau I-II.	MSM	Combinação GC e MSM mostrou benefício clínico para pacientes com OA de joelho.	
BRIEN, et al. 2009.33	Meta-análise	Uso de Dimetilsulfóxido e MSM no tratamento de osteoartrite de joelho.	MSM	Dois estudos mostraram redução estatisticamente significativa (mas não clinicamente relevante) da dor. As evidências atuais sugerem que o DMSO e o MSM não são clinicamente eficazes na redução da dor no tratamento de OA.	Efeitos adversos associados à administração tópica de DMSO foram relatados.
PAGONIS, et al. 2014.33	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Delinear o efeito do MSM nas articulações osteoartíticas e na mobilidade.	MSM	O grupo MSM apresentou diminuições significativas em todas as subescalas do WOMAC (P < 0,05) com melhor desempenho das atividades da vida diária no SF-36 avaliação (P < 0,05).	Não apresentou nenhum efeito adverso
MERWE, et al. 2016.34	Estudo Duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Influência do MSM na liberação de citocinas associadas à inflamação antes e após exercícios extenuantes	MSM (OptiMSM)	O grupo MSM resultou em diminuição da indução de IL-1 β . Após o exercício, houve uma resposta reduzida ao LPS no placebo, mas o MSM resultou numa liberação robusta de IL-6 e TNF- α . Diminuição nos níveis de repouso de citocinas pró-inflamatórias, enquanto um aumento agudo pós-exercício na IL-10 foi observado com MSM.	
USHA, et al. 2004.35	Estudo Duplo-cego, randomizado, Controlado por placebo	Comparar a eficácia e segurança da glucosamina oral, MSM, sua combinação e placebo na osteoartrite do joelho.	MSM	Glucosamina, MSM e sua combinação melhoraram significativamente os sinais e sintomas de dor.	O principal evento adverso foi diarreia, ocorrendo em >5% dos pacientes, sendo mais comum no grupo Glu.
Toghuchi, et al. 2023.36	Estudo duplo-cego, placebo controlado	MSM 2g x placebo em dor leve de joelho durante 12 semanas.	MSM	desfecho primário significativo e melhora de condição sistêmica de saúde.	

DISCUSSÃO

Diversos estudos demonstraram benefícios do uso de nutracêuticos nos problemas musculoesqueléticos, principalmente na osteoartrite. Nos três nutracêuticos avaliados nesse estudo foram incluídos 25 artigos com uso de MSM, colágeno não hidrolisado tipo II e ácido hialurônico por via oral.

No ensaio clínico controlado, randomizado, multicêntrico e duplo cego WEI *et al*, foi avaliado a eficácia e segurança do colágeno tipo II em pacientes com artrite reumatóide. Quatrocentos e cinquenta e quatro pacientes (94,43%) completaram o acompanhamento de 24 semanas. Em ambos os grupos houve diminuição da dor, rigidez matinal, diminuição de articulações sensíveis, diminuição de articulações inchadas e nos questionários de avaliação de saúde (HAQ) e as avaliações feitas. Todas as diferenças foram estatisticamente significativas.¹¹

No estudo observacional retrospectivo de SARPELINI *et al*, foi avaliado a eficácia do colágeno tipo II em combinação com a condroitina e glucosamina nos biomarcadores de degradação da cartilagem uCTX-I e II na progressão da OA. Após um ano e seis

meses de estudo, os valores médios de uCTX-I e uCTX-II foram significativamente menores no grupo associação.¹² Na revisão sistemática com metanálise de LIU *et al*, foram incluídos 69 estudos elegíveis para avaliação de 20 tipos diferentes de nutracêuticos. O colágeno hidrolisado teve benefício na redução da dor 0-3 meses e o colágeno não hidrolisado tipo II e o MSM apresentaram melhorias significativas na dor a médio prazo de 3-6 meses.¹³

CROWLEY *et al* realizaram um ensaio clínico com colágeno não hidrolisado tipo II versus glucosamina e condroitina (G+C) com duração de 12 semanas. O uso do colágeno não hidrolisado tipo II apresentou melhora significativa nos índices de WOMAC (dor, função e rigidez) 33% versus 14% do grupo glucosamina e condroitina. Quando realizado a avaliação funcional para determinar o efeito de diferentes tratamentos na dor durante as atividades diárias pelo índice de Lequesne, o colágeno não hidrolisado apresentou uma redução na pontuação em 20% em comparação com 6% no grupo tratado com G+C ao final do tratamento dos 90 dias.¹⁵

WANG *et al* realizaram uma revisão dos nutracêuticos para osteoartrite e o MSM apresentou em um estudo com dose de



1.25g 3 x ao dia durante 12 semanas, diminuição do WOMAC para função física e diminuição do VAS para dor. No outro estudo com dose de MSM 6g diariamente durante 26 semanas o resultado foi significativo para WOMAC dor, função e rigidez e melhora no SF-36 para qualidade de vida.¹⁴

KALMAN *et al* realizaram um estudo piloto randomizado duplo-cego com 80 mg/dia de ácido hialurônico por via oral versus placebo. A suplementação diária com AH parece ser eficaz na diminuição da dor e função física em indivíduos com OA de joelho.¹⁷

Em uma revisão de estudos randomizados por MAKIRO *et al* foram incluídos 13 estudos. Os resultados foram promissores ao uso do AH por via oral. Interessante aos resultados apresentados é a diferença no protocolo de dosagem que diferiu bastante entre os estudos avaliados.¹⁸

DEBBIE *et al*, em um estudo randomizado duplo-cego e BRANCACCIO *et al*, em um estudo de revisão, avaliaram o benefício do MSM na osteoartrite e na sua função antioxidante principalmente após exercício de alta intensidade. Os resultados respectivamente demonstraram melhora do WOMAC e EVA para dor e função física e níveis reduzidos de IL-6 após exercício intenso.^{26, 27}

A maioria dos estudos apresentados não foram relatados efeitos colaterais significativos ao uso de nutracêuticos no tratamento dos diversos distúrbios musculoesqueléticos.

A seguir relatamos os mecanismos de ação e posologia dos nutracêuticos em revisão neste artigo.

Ácido Hialurônico Oral

O ácido hialurônico (AH) é um componente natural importante do líquido sinovial que contribui para a viscosidade e elasticidade dos fluidos articulares. Trata-se de um polissacarídeo de alto peso molecular composto por dissacarídeos poliméricos repetidos de ácido D-glucurônico e N-acetil-D-glucosamina.³⁷ A viscosidade do líquido sinovial serve como lubrificante para movimentos articulares, resultando em um coeficiente de atrito próximo de zero na cartilagem articular.³⁸

Sabemos que pacientes com osteoartrite (OA) apresentam redução na concentração de AH no líquido sinovial,³⁹ e sua suplementação intra-articular ou por via oral pode reduzir a dor por meio da lubrificação e aumento das propriedades viscoelásticas deste líquido.²¹ No tratamento oral com AH, o corpo absorve o polímero de alto peso molecular como um polímero decomposto de 2 a 6 unidades de polissacarídeos.⁴⁰ Revisões sistemáticas, envolvendo estudos caso controle, duplo cego, randomizados com humanos, controlados por placebo, evidenciaram um efeito benéfico do uso de AH oral, com resultados estatisticamente significativos em relação à redução da dor no joelho, redução do derrame articular e da inflamação em pacientes com osteoartrite de joelhos.¹⁸ Um mecanismo proposto é que o AH ingerido se ligue ao receptor Toll-like 4, promovendo as expressões de interleucina-10 e sinalização de citocinas, o que leva ao efeito anti-inflamatório presente na fisiopatologia da osteoartrite.⁴¹ De acordo com Yatabe, o ácido hialurônico é eficaz na redução de ADAMTS-4 através de uma combinação de inibição das vias NF- κ B e ERK1/2. A ADAMTS-4 é uma enzima

proteolítica extracelular importante na degradação da cartilagem osteoartrítica em humanos.⁴² Em termos de segurança, foi demonstrado em um estudo de 12 meses com 30 pacientes em um regime de ingestão oral de AH que não há significância estatística de efeitos colaterais negativos observados.¹⁹

Um dos desafios para padronizar e interpretar os resultados dos estudos é a diversidade de apresentações de formulações com ácido hialurônico. As apresentações variam em relação à pureza, à fonte de produção do ácido hialurônico, ao peso molecular e a sua associação a outras substâncias.

Os estudos que utilizaram uma mistura contendo AH e outros componentes não puderam descartar a possibilidade de que esses outros componentes tivessem efeitos sobre a dor nos pacientes com osteoartrite de joelho, e não somente o AH. No entanto, estudos que utilizaram AH altamente puro (mais de 97%) também relataram um efeito benéfico.¹⁸

A quantidade de AH ingerida, também variou entre os diversos estudos, entre 48–240 mg/dia durante 2 semanas a 12 meses. Assim, mais pesquisas são necessárias para esclarecer a dose mínima eficaz e o período mínimo de ingestão de AH.¹⁸

Metilsulfonilmetano

O metilsulfonilmetano (MSM) é um composto organosulfurado de ocorrência natural utilizado pela medicina complementar e alternativa (CAM) sob uma variedade de nomes, incluindo dimetilsulfona, metilsulfona, enxofre orgânico ou dimetilsulfóxido cristalino.⁴³

É um composto natural que demonstra efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios tanto in vivo quanto in vitro nos macrófagos. O MSM atenua a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio (ERO), diminui a expressão proteica de pró-IL-1 β , TNF- α e a expressão transcrita de IL-6.⁴⁴

Com propriedades de reparar o tecido conjuntivo e pelos efeitos anti-inflamatórios, antiateroscleróticos e quimiopreventivos, pode inibir a síntese de prostaciclina (PGI₂), influenciando o metabolismo do ácido araquidônico estimulando a capacidade das vias metabólicas na eliminação de radicais livres.³³

Foi relatado que o MSM atua favorecendo o ciclo antioxidante da glutathione, agindo assim diretamente na queda de produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). A suplementação com MSM resultou na redução de biomarcadores pró-inflamatórios e do estresse oxidativo. Outros estudos, sugerem que o MSM pode influenciar favoravelmente a recuperação do exercício de alta intensidade, já que tanto a inflamação quanto o estresse oxidativo podem estar envolvidos na etiologia da dor muscular após o dano muscular induzido pelo exercício de alta intensidade.⁴⁵ Ensaios controlados por placebo versus MSM em pacientes com OA de joelho obtiveram melhora na dor e função física e nos questionários de qualidade de vida.²⁴

Colágeno não Hidrolisado Tipo 2

A cartilagem articular é composta de condrócitos alocados em lacunas e na matriz extracelular, formando o tecido de cartilagem hialina. A matriz condral contém água, colágeno, proteoglicanos, proteínas não colágenos e lipídeos.¹²

O colágeno é o componente mais abundante da cartilagem



articular e dentre os vários tipos de colágeno identificados, o tipo II é o principal componente da cartilagem, enquanto os tendões são compostos principalmente de colágeno tipo I. Dependendo do grau de hidrólise e do peso molecular, os derivados de colágeno são classificados em colágeno não hidrolisado, gelatina e hidrolisado.⁴⁶

O colágeno não hidrolisado tipo II, é um nutracêutico natural com propriedades funcionais, derivado principalmente da cartilagem do esterno de frango. Trata-se de um nutracêutico em pó, glicosilado e resistente ao armazenamento.⁴⁷ Quando administrado por via oral, este interage com as placas de Peyer do tecido linfóide no intestino, resultando na interrupção do ataque das células T regulatórias por um processo de dessensibilização sobre a proteína estrutural do colágeno tipo II da cartilagem, fenômeno conhecido como tolerância oral.¹⁰ Estudos in vivo de artrite demonstraram que a ingestão de pequenas quantidades de colágeno tipo II não hidrolisado reduz significativamente os níveis de citocinas inflamatórias circulantes, o que pode potencialmente reduzir tanto a incidência, quanto a severidade da OA.⁴⁸

Em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, Lugo *et al.* avaliaram a eficácia e tolerabilidade na modulação da OA de joelho com a suplementação do colágeno não hidrolisado do tipo II comparando com um grupo placebo e com outro grupo com associação da glucosamina e condroitina. Os resultados demonstraram que os indivíduos que consumiram o colágeno não hidrolisado do tipo II apresentaram melhora significativa em relação a função do joelho em indivíduos com OA, com menos efeitos colaterais e persistindo por um período de 6 meses, quando comparado ao grupo placebo e com o grupo com associação G+C.⁶

CONCLUSÃO

Os nutracêuticos orais são recursos terapêuticos importantes para reduzir a morbidade da osteoartrite. Eles podem auxiliar na gestão da OA, oferecendo uma abordagem complementar para aliviar a dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Considerando o perfil típico dos pacientes de OA com múltiplas comorbidades, o perfil de segurança dos nutracêuticos os torna uma opção muito atraente.

No entanto, a decisão de utilizá-los deve ser individualizada, possivelmente associada a outras medidas terapêuticas e guiada por especialistas. A pesquisa contínua nessa área é crucial para expandir nosso entendimento e melhorar ainda mais as opções terapêuticas disponíveis para os pacientes com osteoartrite.

REFERÊNCIA

1. Gregori D, Giacovelli G, Minto C, Barbeta B, Gualtieri F, Azzolina D, Vaghi P, Rovati LC. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis. A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA 2018;320(24):2564-2579.
2. Greene MA, Loeser RF. Aging-related inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(11):1966-1971

3. Oppedisano F, Bulotta RM, Maiuolo J, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Ilari S, Serra M, *et al.* The Role of Nutraceuticals in Osteoarthritis Prevention and Treatment: Focus on n-3 PUFAs. Hindawi. Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2021, Article ID 4878562
4. Fletcher A, Lassere M, March L, Hill C, Carroll G, Barrett C, Buchbinder R. Oral Complementary Medicine Use Among People with Inflammatory Arthritis: An Australian Rheumatology Association Database Analysis. Hindawi. International Journal of Rheumatology Volume 2020
5. Colletti A, Cicero AFG. Nutraceutical Approach to Chronic Osteoarthritis: From Molecular Research to Clinical Evidence. Int. J. Mol. Sci. 2021;22,12920.
6. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. Nutrition Journal. 2016; 15:14
7. Wu Yong, Goh EL, Wang D, Ma S. Novel treatments for osteoarthritis: an update. Rheumatology: Research and Reviews. 2018;10 135-140
8. D'Adamo S, Cetrullo S, Panichi V, Mariani E, Flamigni F, Borzì RM. Nutraceutical Activity in Osteoarthritis Biology: A Focus on the Nutrigenomic Role. Cells 2020, 9, 1232.
9. O.A. Gromova, I. Yu. Torshin, A. M. Lila. Molecular Mechanisms of Action of Undenatured Type II Collagen: Experimental and Clinical Evidence. Gromova (2022)
10. Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, Tascioglu F, Bolluk O, Alatas O. Effects of native type II collagen treatment on knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Eurasian J Med. 2016; 48:95-101
11. Wei W, Azhang LL, Xu JH, Xiao F, Bao CD, Ni LQ, LiXF, *et al.* A multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III clinical trial of chicken type II collagen in rheumatoid arthritis. Arthritis Research & Therapy, [s. l.], v. 11, ed. 6, 2009.
12. Scarpellini M, Lurati A, Vignati G, Marrazza MG, Telese F, Re K, Bellistri A. *et al.* Biomarkers, type II collagen, glucosamine and chondroitin sulfate in osteoarthritis follow-up: the "Magenta osteoarthritis study". J Orthopaed Traumatol, [s. l.], v. 9, p. 81-87, 2008
13. Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med, [s. l.], v. 52, p. 167-175, 2018.
14. Wang A, Leong DJ, Cardoso L, Sun HB. Nutraceuticals and osteoarthritis pain. Pharmacology & Therapeutics, [s. l.], v. 187, p. 167-179, 2018.
15. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, Evans M, Guthrie N, Bagchi M, *et al.* Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. International Journal of Medical Sciences, [s. l.], v. 6, ed. 6, p. 312-321, 2009.
16. Lugo JP, Saiyed ZM, Lau FC, Molina JPL, Pakdaman MN,



- Shamie AN, Udani JK. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, [s. l.], v. 10, n. 48, 2013.
17. Kalman DS, Heimer M, Valdeon A, Schwartz H, Sheldon E. Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint®) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutrition Journal*, [s. l.], v. 7, n. 3, 2008.
18. Mariko OE, Tashiro T, Yoshida H, Nishiyama H, Masuda Y, Maruyama K, Koikeda T, *et al.* Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutrition Journal*, [s. l.], v. 15, n. 11, 2016.
19. Tashiro T, Seino S, Sato T, Matsuoka R, Masuda Y, Fukui N. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *The Scientific World Journal* 2012. 2012:167928
20. Sánchez J, Bonet ML, Keijer J, Schothorst EMV, Möller I, Chetrit C, *et al.* Blood cells transcriptomics as source of potential biomarkers of articular health improvement: effects of oral intake of rooster combs extract rich in hyaluronic acid. *Genes Nutr*, [s. l.], v. 9, ed. 9, 15 jul. 2014.
21. Ricci M, Micheloni GM, Berti M, Perusi F, Sambugaro E, Vecchini E, Magnan B. Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid (HA) in early knee osteoarthritis. *Musculoskelet Surg*, [s. l.], v. 101, p. 45-49, 28 set. 2016
22. Martinez-Puig D, Möller I, Chetrit. Efficacy of oral administration of yoghurt supplemented with a preparation containing hyaluronic acid (Mobilee™) in adults with mild joint discomfort: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention study. *Mediterr J Nutr Metab*, [s. l.], v. 6, p. 63-68, 14 out. 2012.
23. Nelson FR, Zvirbulis RA, Zonca B, Li KW, Turner SM, Pasierb M, *et al.* The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc®) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses. *Rheumatol Int*, [s. l.], v. 35, p. 43-52, 5 jun. 2015
24. Fuggle NR, Cooper C, Oreffo ROC, Price AJ, Kaux JF, MAheu E, Cutolo M, *et al.* Alternative and complementary therapies in osteoarthritis and cartilage repair. *Aging Clinical and Experimental Research*, [s. l.], v. 32, p. 547-560, 13 mar. 2020.
25. Barmaki S, Bohlooli S, Khoshkharesh F, Nakhostin-Roohi B. Effect of methylsulfonylmethane supplementation on exercise - Induced muscle damage and total antioxidant capacity. *J Sports Med Phys Fitness*, [s. l.], v. 52, p. 170-4, 2012.
26. Debbi EM, Agar G, Fichman G, Ziv YB, Kardosh R, Halperin N, Elbaz A, Beer Y, Debi R. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, [s. l.], v. 11, 2011
27. Brancaccio M, Mennitti C, Cesaro A, Fimiani F, Moscarella E, Caiazza M, Gragnano F, Ranieri A, *et al.* Dietary Thiols: A Potential Supporting Strategy against Oxidative Stress in Heart Failure and Muscular Damage during Sports Activity. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, [s. l.], v. 17, 2020.
28. Nakhostin-Roohia B, Barmaki S, Khoshkharesh F, Bohlooli S. Effect of chronic supplementation with methylsulfonylmethane on oxidative stress following acute exercise in untrained healthy men. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, [s. l.], v. 63, p. 1290-1294, 2011.
29. Nakhostin-Roohia B, Niknam Z, Vaezi N, Mohammadi S, Bohlooli S. Effect of Single Dose Administration of Methylsulfonylmethane on Oxidative Stress Following Acute Exhaustive Exercise. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, [s. l.], v. 12, ed. 4, p. 845-853, 2013
30. Withee ED, Tippens KM, Dehen R, Tibbitts D, Hanes D, Zwickey H. Effects of Methylsulfonylmethane (MSM) on exercise-induced oxidative stress, muscle damage, and pain following a half- marathon: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, [s. l.], v. 14, ed. 24, 2017.
31. Lubis AMT, Siagian C, Wonggokusuma E, Marsetyo AF, Setyohadi B. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Andri M.T. Lubis1*, [s. l.], 2017.
32. Brien S, Prescott P, Lewith G. Meta-Analysis of the Related Nutritional Supplements Dimethyl Sulfoxide and Methylsulfonylmethane in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, [s. l.], 2009.
33. Pagonis TA, Givissis PA, Kritis AC, Christodoulou AC. The Effect of Methylsulfonylmethane on Osteoarthritic Large Joints and Mobility. *Int Journal of Orthopaedics*, [s. l.], v. 1, ed. 1, p. 19-24, 2014
34. Merwe MVD, Bloomer RJ. The Influence of Methylsulfonylmethane on Inflammation-Associated Cytokine Release before and following Strenuous Exercise. *Journal of Sports Medicine*, [s. l.], 2016
35. Usha PR, Naidu MUR. Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of Oral Glucosamine, Methylsulfonylmethane and their Combination in Osteoarthritis. *Clin Drug Invest*, [s. l.], v. 24, ed. 6, p. 353-363, 2004.
36. Toguchi A, Noguchi N, Kanno T, Yamada A. Methylsulfonylmethane Improves Knee Quality of Life in Participants with Mild Knee Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2023, 15, 2995.
37. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med*. 1997;242:27-33. doi: 0.1046/j.1365-2796.1997.00170



38. Seror J, Merkher Y, Kampf N, Collinson L, Day AJ, Maroudas A, *et al.* Articular cartilage proteoglycans as boundary lubricants: structure and frictional interaction of surface-attached hyaluronan and hyaluronan–aggrecan complexes. *Biomacromolecules*. 2011;12:3432–43
39. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006;33:946–50.
40. Balazs EA. Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int* 12:278–289. 2004
41. Asari A., Kanemitsu T., Kurihara H. Oral Administration of High Molecular Weight Hyaluronan (900 kDa) Controls Immune System via Toll-like Receptor 4 in the Intestinal Epithelium. *J. Boil. Chem.* 2010;285:24751–24758. doi: 10.1074/jbc.M110.104950.
42. Yatabe, T.; Mochizuki, S.; Takizawa, M.; Chijiwa, M.; Okada, A.; Kimura, T.; Fujita, Y.; Matsumoto, H.; Toyama, Y.; Okada, Y. Hyaluronan inhibits expression of adamts4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. *Ann. Rheum. Dis.* 2009, 68, 1051–1058
43. Butawan M, Rodney L. Benjamin, Richard J. Bloomer. Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. *Nutrients*. 2017 Mar; 9(3): 290.
44. Miller LE. Methylsulfonylmethane decreases inflammatory response to tumor necrosis factor- α in cardiac cells. *Am J Cardiovasc Dis* 2018;8(3):31-38
45. Kalman DS, Feldman S, Scheinberg AR, Krieger DR and Bloomer RJ. Influence of methylsulfonylmethane on markers of exercise recovery and performance in healthy men: a pilot study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2012.
46. Prabhoo R, Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: A review. *Int. J.Res. Orthop*. 2018, 4, 684–689
47. Bagi CM, Berryman ER, Teo S, Lane NE. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartil.* 2017, 25, 2080–2090.
48. Nagler-Anderson C, Bober LA, Robinson ME, *et al.* Suppression of type II collagen-induced arthritis by intragastric administration of soluble type II collagen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986; 83:7443-7446.