

MANEJO ESTRATÉGICO DA OSTEOARTRITE. ANTI-INFLAMATÓRIOS FITOTERÁPICOS. HARPAGOSÍDEOS

STRATEGIC OSTEOARTHRITIS MANAGEMENT. PHYTOTHERAPY ANTI-INFLAMMATORY. HARPAGOSIDES

MÁRCIO PASSINI GONÇALVES DE SOUZA & CAIO GONÇALVES DE SOUZA

RESUMO

A osteoartrite é a mais prevalente doença articular. Por isso o mercado está inundado de produtos para seu tratamento. Os autores procuram mostrar a racionalidade de cada tipo de produto. A osteoartrite é uma doença articular crônica, inflamatória desde o início, progressiva, incapacitante. A osteoartrite deve ser estudada e compreendida nos diferentes estágios de sua evolução. Os autores propõem cinco fases: 0) somente FATORES DE RISCO; 1) ASSINTOMÁTICA, com inflamação indolor da cartilagem; 2) PAUCISSINTOMÁTICA, com dor de uso; 3) SINTOMÁTICA, com artrite; 4) ARTROSE. Os tratamentos devem fazer com que a articulação regreda de fase. Na fase 4 o tratamento é cirúrgico. Na fase 3 usar antiinflamatórios não-esteróides e esteróides. Na fase 2 antiinflamatórios naturais, por longo tempo. Nas fases 1 e 0, usar condroprotetores e viscosuplementação. Os autores comentam a teoria e prática do uso de antiinflamatórios e, neste capítulo, o modo de ação e o resultado clínico dos harpagosídeo, que são glicosídeos naturais extraídos dos tubérculos secundários das raízes do *Harpagophytum procumbens* (HP), ou garra do diabo.

DESCRITORES: OSTEOARTRITE; ANTIINFLAMATÓRIOS NATURAIS; HARPAGOSÍDEOS.

ABSTRACT

Osteoarthritis is the most prevalent disease. That's why the market is flooded with products for your treatment. The authors seek to show the reasonableness of each type of product. Osteoarthritis is a chronic, inflammatory joint disease from the onset, progressive, disabling. Osteoarthritis should be studied and understood in the different stages of your development. The authors propose five phases: 0) only RISK FACTORS; 1) ASYMPTOMATIC, with painless inflammation of cartilage; 2) PAUCISSINTOMATIC, with pain; 3) arthritic SYMPTOMS; 4) OSTEOARTHRITIS. The treatments should make the joint backward phase. 4 stage the treatment is surgical. In stage 3 use nonsteroidal anti-inflammatory drugs-esteróides and esteróides. 2 stage natural anti-inflammatory, for a long time. In phases 1 and 0, use condroprotetores and viscosuplementação. The authors comment on the theory and practice of the use of anti-inflammatory drugs and, in this chapter, the mode of action and the clinical outcome of the harpagosídeo, which are natural glycosides extracted from the tubers of side roots of *Harpagophytum procumbens* (HP), or Devil's claw.

KEYWORDS: OSTEOARTHRITIS; NATURAL ANTI-INFLAMMATORY; HARPAGOSÍDEOS.

INTRODUÇÃO

O meio ambiente e exigências genéticas fazem com que a célula mesenquimal primitiva (Célula Tronco) se diferencie em 5 células irmãs: osteoblasto, condroblasto, miocito, fibroblasto e lipócito. Então, a tríade do envelhecimento músculo esquelético: osteoporose, osteoartrite e sarcopenia, são doenças próximas e o mesmo especialista

que cuida de uma deve entender das outras. A osteoartrite é a mais prevalente doença articular. Por isso o mercado está inundado de produtos para seu tratamento. Procuraremos mostrar a racionalidade, a razoabilidade e a praticidade de cada produto, ou de cada tipo de produto para ajudar os colegas a escolherem o que for melhor para seus pacientes.

A(S) OSTEOARTRITE(S)

Não sabemos ainda se a osteoartrite é uma doença única ou um síndrome, mas já sabemos que é uma doença articular crônica, inflamatória, progressiva, proliferativa e não degenerativa, muitas vezes incapacitante pela progressão dos processos degenerativos que aparecem e pioram com o passar do tempo. É habitualmente relacionada a agressões mecânicas ou biológicas sofridas pela articulação em tempos pregressos. Não se sabe se a doença acomete várias articulações devido à migração de citocinas inflamatórias pela circulação sanguínea, ou se a doença, em cada articulação comprometida, tem uma história própria.

É uma doença inflamatória desde seu início. É progressiva, é progressivamente dolorosa e incapacitante para a articulação afetada. Começa por uma inflamação indolor da cartilagem. Progride com dor de uso, protocinética ou após esforços, ou com uma inflamação recidivante da membrana sinovial. Piora com a extensão do processo inflamatório a toda a articulação e ao osso subcondral, com dor forte, contínua ou recidivante. Termina em um processo degenerativo que atinge todos os tecidos da articulação, a artrose, altamente incapacitante. A artrose poderá exigir tratamento cirúrgico, com todos os inconvenientes do tratamento cirúrgico.

Parece que a osteoartrite não está relacionada a distúrbios do envelhecimento, mas sim, relacionada às oportunidades da agressão inicial que os mais idosos tiveram mais vezes por que viveram mais tempo. De qualquer forma, ela é tanto mais freqüente quanto mais idosa for a população estudada. Com a mudança do perfil etário das populações atuais, a osteoartrite tende a se tornar um problema de saúde pública tanto pela incidência como pela gravidade dos acometimentos.

Como toda doença crônica e progressiva, a osteoartrite deve ser estudada e compreendida nos diferentes estágios de sua evolução. Na literatura há subdivisão em 2 fases, 3 fases, 9 fases. Queremos propor aqui cinco fases: Fase 0, quando o paciente tem FATORES DE RISCO para desenvolver osteoartrite em uma articulação, mas a doença não pode ser afirmada nem descartada; Fase 1, ASSINTOMÁTICA, com inflamação indolor da cartilagem (a cartilagem não é innervada); Fase 2, PAUCISSINTOMÁTICA com dor de uso ou com sinovite, com inflamação ora quiescente ora recidivante da sinovial; Fase 3, SINTOMÁTICA, com quadro clínico de artrite constante ou quase constante ou mesmo com inflamação recidivante da articulação; Fase 4, de ARTROSE, já com indicação principal para tratamento cirúrgico, em geral artroplastias.

Os tratamentos devem ter por objetivo fazer com que a articulação comprometida regreda de fase, ou pelo menos não progrida. Não devem ser apenas restritivos e/ou analgésicos.

Por ser inflamatória, no tratamento de algumas fases da osteoartrite pode ser necessário o uso de anti-inflamatórios

por tempo prolongado. O uso prolongado de glicocorticoides e/ou de AINEs tem os inconvenientes conhecidos. Já os anti-inflamatórios fitoterápicos mais conhecidos podem ser usados em períodos mais longos. Em outro capítulo trataremos do uso de AINEs e glicocorticóides intra-articulares na fase 3. Menos potentes que os AINEs sintéticos, porém menos agressivos que estes, os anti-inflamatórios naturais podem ser usados por mais tempo, o que vem ao encontro dos novos conhecimentos sobre o tratamento etiopatogênico das osteoartrites.

Os anti-inflamatórios naturais podem e devem ser prescritos na fase 2, por tempo prolongado, e nos pacientes que passaram da fase 3 para a fase 2, para dar continuidade no tratamento, e ainda nos pacientes em que haja suspeita de que estejam na fase 1 e evoluindo para a fase 2. Esta é a principal razão do interesse pelo estudo destes produtos, não descartando o interesse do uso dos anti-inflamatórios naturais em outras patologias onde a inflamação de baixo grau está presente.

Os anti-inflamatórios naturais, ou fitoterápicos, são uma nova tendência em Medicina. Há grande variabilidade no modo de ação e no resultado clínico, dependendo das moléculas presentes no produto, da parte da planta onde elas foram obtidas e da forma, física e química, como elas foram obtidas. Por isso é importante que o médico prescreva produtos padronizados, patenteados, com marca registrada® e que estes produtos® tenham sido testados em estudos clínicos publicados de boa qualidade.

Há uma grande gama de fitoterápicos anti-inflamatórios, mas os mais presentes em produtos para osteoartrite são: os harpagosídeos, os curcuminóides, os ésteres insaponificáveis de soja e abacate, a capsaicina tópica, a mistura chinesa de ervas SKI306X, os extratos de casca de salgueiro, as sementes e o pó do “quadril” de rosa silvestre, Phytodolor NR, extratos de Boswelvia Serrata, etc. O objetivo deste capítulo é analisar o uso clínico de harpagosídeos em osteoartrite. Em outros capítulos trataremos de outros anti-inflamatórios fitoterápicos.

OS HARPAGOSÍDEOS

São glicosídeos naturais extraídos dos tubérculos secundários das raízes do Harpagophytum procumbens (HP), ou garra do diabo, planta africana natural do deserto do Kalahari que ocupa territórios na Namíbia, Botswana, Zimbabwe e no Transvaal na África do Sul. A garra do diabo também existe no Brasil, na Bahia, provavelmente trazida por escravos africanos, mas parece que a importada da Namíbia é mais rica nas moléculas bioativas. Estas moléculas são usadas na defesa do vegetal contra agressões e atua como anti-inflamatórios e anti-oxidantes nos seres humanos. Usa-se a proporção de harpagosídeos para a titulação do produto final obtido.

Há séculos o extrato de tubérculos de garra do diabo (e inclusive de outras partes da planta) é usado pelas populações

nativas da Namíbia como anti-inflamatório, antireumático, antiartrítico, digestivo, laxante e para dores musculares.

Sabe-se que a maior eficácia é obtida mais pelo sinergismo de vários glicosídeos iridóides do que de um deles isoladamente. Estes glicosídeos são principalmente harpagosídeos, procumbídeos e harpagídeos, mas há também carboidratos, flavonoides, ácidos aromáticos, fitoesteróis, triterpenos, etc. Os harpagosídeos são os principais, por isso a forma de se referir aos produtos é somente como harpagosídeos. Os harpagosídeos, cuja quantidade é medida no produto por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), são informados na titulação destes produtos.

A forma de extração e preparação do extrato de HP para uso clínico influencia na quantidade de princípios ativos no produto final. Extratos etanólicos contém 30 mg de harpagosídeo para uso diário e extratos aquosos contém 60 mg. E seu efeito analgésico em osteoartrite é dose dependente! Provavelmente isto explica a disparidade de resultados dos estudos clínicos. Note-se que nem todos os anti-inflamatórios fitoterápicos têm efeitos dose dependentes, mas os harpagosídeos os têm.

Os harpagosídeos foram muito estudados por pesquisadores alemães no início do século XX e colocados na farmacopeia de muitos países europeus para a analgesia de lombalgias, cervicalgias, tendinites e bursites agudas e para o tratamento prolongado de osteoartrites crônicas, inclusive artrite reumatoide. Como anti-inflamatórios inibem principalmente os leucotrienos e as lipoxigenases, importante mediadores da inflamação aguda e crônica.

Haseeb et al lembram a crescente importância da inflamação na patogênese da osteoartrite e que os harpagosídeos têm propriedades anti-inflamatórias.

Cultivaram condrocitos humanos saudáveis e promoveram inflamação nestas culturas usando IL-1b. Como é sabido, a IL-1b é a citocina que desencadeia a cascata inflamatória, e que provoca a produção de IL-6 e metaloproteases matriciais (MMP), principalmente da MMP-13.

Trataram estas culturas com harpagosídeos e mediram a produção da citocina IL-6 e das metaloproteases matriciais. Depois investigaram os prováveis alvos dos harpagosídeos nos condrocitos osteoartríticos humanos cultivados e estimulados pela IL-1B.

Concluíram que: 1) Os harpagosídeos não têm efeito adverso na viabilidade dos condrocitos humanos; 2) O harpagosídeo usado alterou significativamente a expressão das citocinas; 3) A expressão da IL-6 foi significativamente inibida; 4) A expressão da MMP-13 foi diminuída; 5) Os harpagosídeos suprimiram o fator de transcrição AP-1; 6) a IL-1b induz a geração de Radicais Livres derivados do metabolismo do Oxigênio nos condrocitos humanos osteoartríticos.

No conjunto o estudo sugere que os harpagosídeos têm um efeito anti-inflamatório significativo nas culturas de condrocitos humanos.

Fiebich et al fizeram uma revisão sistemática de extratos de HP usados em estudos clínicos em pacientes com dores paravertebrais e em processos inflamatórios articulares na Europa. Propuseram-se, neste estudo, a descobrir os alvos da atividade anti-inflamatória dos extratos de HP entre os mediadores conhecidos da inflamação.

Para isto usaram um extrato etanólico padronizado de HP (Pascoe®-Agil) em culturas de monócitos de doadores humanos saudáveis. Estimularam um processo inflamatório nas culturas e dosaram a presença das citocinas IL-6, IL-1B e TNF-A, e da prostaglandina PGE2 com e sem a estimulação inflamatória.

Ou seja, o extrato de HP patenteado e registrado Pascoe®-Agil inibe a PGE2 mediadora da dor, febre e inflamação aguda, as citocinas IL-1B, IL-6 também mediadoras da inflamação aguda, e a citocina TNF-A, mediadora da inflamação crônica.

Grant et col, em um artigo de revisão de estudos de HP em inflamação aguda e subaguda em animais; em estudos pré clínicos (in vitro e ex vivo) e em estudos clínicos separaram estudos duplo cegos, placebo controlados e pesquisas comparativas duplo cegas em reumatismos articulares de joelho e quadril e em dores músculo esqueléticas.

Nos estudos em animais mostram que os extratos de HP foram eficientes em combater a inflamação aguda, subaguda e crônica. Mostram também que há estudos mostrando o efeito antioxidante no córtex e no estriado do cérebro dos ratos tanto na administração intraperitoneal quanto na aplicação dos extratos por gavagem. Na aplicação intraduodenal houve significativa supressão da inflamação e efeitos analgésicos e anti-inflamatórios positivos.

Nas pesquisas pré-clínicas in vitro foi observado pelos autores que não há diminuição da atividade da prostaglandina sintetase, mas há efeito analgésico direto devido à significativa redução da expressão da prostaglandina PGE2. Há supressão da biossíntese das cisteinil-leucotrienos (Cys-LT) e dos tromboxanos 2 (TXB2) e inibição da COX2.

Nos estudos clínicos abertos em joelhos e quadris osteoartríticos ou reumáticos, os autores observaram melhora significativa geral na dor e outros sintomas relacionados. Já nos estudos duplo cegos, placebo controlado, houve melhora da dor e da mobilidade.

Em estudos duplo-cegos e comparativos, houve melhora quando comparado o extrato de HP com fenilbutazona e diacereína.

Nos estudos clínicos abertos para lombalgias crônicas houve redução significativa da dor e melhora da mobilidade.

Cameron et al atualizaram até 2.007 uma revisão sistemática, publicada por eles no ano 2.000, de estudos controlados, randomi-

zados, comparativos de produtos da Medicina Herbal contra placebo ou drogas ativas em pacientes com osteoartrite. Analisaram quase 2.500 estudos. Excluíram os estudos que: (1) não eram estudos randomizados e controlados; (2) eram publicações de discussão; (3) nem todos os detalhes dos estudos eram avaliáveis; (4) o fitoterápico não era identificável; (5) era série de casos; (6) eram estudos de revisão; (7) a análise estatística era inapropriada; ou (8) era uma publicação duplicada. De 35 estudos os autores concluem que há diferenças entre harpagosídeos retirados da planta crua, extratos etanólicos, extratos aquosos, e pó de garra do diabo. Concluem que os efeitos analgésicos nas dores osteoartíticas dos extratos aquosos foram superiores ao placebo e à diacereina. Que os eventos adversos nos grupos placebo foram até mais frequentes que nos grupos harpagosídeos em 28 estudos com 6892 pacientes em um ano. Em muitos estudos, a maior frequência de eventos adversos no grupo placebo é encontrada, mas em estudos sobre osteoartrite isto é muito frequente. Chega a atingir 40%! Concluem também que a diminuição do uso de AINEs, associada com a diminuição de seus eventos adversos prejudiciais foi um potencial benefício.

Warnock et al em um estudo muito bem desenhado, de grupo simples, aberto, com 259 pacientes portadores de artrites de origem reumática, usando harpagosídeo durante 8 semanas e usando o índice WOMAC, o Índice Algorfuncional para Osteoartrite de Mãos e o SF-12 para qualidade de vida para avaliação concluem que: tolerabilidade medida por uma escala numérica foi muito boa, e que a segurança avaliada por informações dos pacientes e por análises séricas e de função hepática foi ótima. Houve melhora estatisticamente significativa ($p < 0.0001$) da dor global, inchaço e função na avaliação pelo paciente. Também houve redução estatisticamente significativa nos escores médios de dor nas mãos, punhos, cotovelos, ombros, quadris, joelhos e lombalgias. A melhora da qualidade de vida pelo índice SF-12 foi significativa. Sessenta por cento dos pacientes pararam ou reduziram a medicação de resgate. Os autores concluem que os harpagosídeos são uma boa opção para o tratamento de afecções reumáticas moderadas.

CONCLUSÃO

Os autores comentam a teoria e prática do uso de anti-inflamatórios naturais, com os resultados clínicos dos harpagosídeos, que são glicosídeos naturais extraídos dos tubérculos secundários das raízes do *Harpagophytum procumbens* (HP), ou garra do diabo, seguros com poucos eventos adversos, podem ser usados a longo prazo, e com ação clínica de alívio da dor articular.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Abdul Haseeb, Mohammad Yunus Ansari e Tariq M. Haqqi. Harpagoside Suppresses IL-6 Expression in Primary Human Osteoarthritis Chondro-

cytes. Journal of Orthopaedic Research Society e publicado online em Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com. DOI 10.1002/jor.23262) em 5 April 2016.

- 2) Bernd L. Fiebich. Molecular Targets of the Antiinflammatory Harpagophytum procumbens (Devil's claw): Inhibition of TNF α and COX-2 Gene Expression by Preventing Activation of AP-1. *Phytother. Res.* 26: 806–811, 2012; e wileyonlinelibrary.com DOI: 10.1002/ptr.3636.
- 3) L. Grant, D. E. McBean, L. Fyfe e A. Mary Warnock. A Review of the Biological and Potential Therapeutic Actions of Harpagophytum procumbens. *Phytother. Res.* 21, 199–209. 2007 e www.interscience.wiley.com DOI: 10.1002/ptr.2029.
- 4) Melainie Cameron. Evidence of Effectiveness of Herbal Medicinal Products in the Treatment of Arthritis. *Phytother. Res.* 23: 1497–1515 e www.interscience.wiley.com DOI: 10.1002/ptr.3007.
- 5) Mary Warnock, Douglas McBean, Andreas Suter, Jen Tan e Patricia Whitaker. Effectiveness and Safety of Devil's Claw Tablets in Patients with General Rheumatic Disorders. *Phytother. Res.* 21, 1228–1233. 2007 e www.interscience.wiley.com DOI: 10.1002/ptr.2288.