



UAlg **FCT**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

*Fitoterapia aplicada como terapêutica coadjuvante e
preventiva da Osteoartrose*

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Ciências
Farmacêuticas

Graciana Cristina Fernandes Cró

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Maria Graça Costa Miguel

2017



UAlg **FCT**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

***Fitoterapia como terapêutica coadjuvante e preventiva da
Osteoartrose***

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Ciências
Farmacêuticas

Graciana Cristina Fernandes Cró

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Maria Graça Costa Miguel

2017

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Graciana Cristina Fernandes Cró)

Copyright © 2017 Graciana Cristina Fernandes Cró

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Dedico este trabalho às minhas irmãs, Sandra e Sara

Agradecimentos

Dedico este trabalho às minhas irmãs, Sandra e Sara, por serem dois grandes pilares na minha vida, por me inspirarem, por me apoiarem sempre, comemorando comigo as minhas vitórias e motivando-me a ultrapassar os meus obstáculos. É uma bênção tê-las na minha vida.

Agradeço à professora Doutora Graça Miguel, minha orientadora, pela disponibilidade e colaboração durante a execução do presente trabalho. Obrigada por todas as palavras de incentivo e pela força dada ao longo destes últimos meses.

Aos meus pais, por todo o amor, esforço, orgulho e confiança que sempre depositaram em mim, por acreditarem nas minhas capacidades, pois sem eles nada disto teria sido possível.

Aos meus tios, pela educação, pela preocupação, pelo conforto, por me apoiarem sempre em tudo, por me terem ensinado a valorizar a vida e a nunca desistir.

À minha família algarvia, por terem estado presentes nos momentos mais felizes e mais difíceis destes últimos anos, sem vocês, teria sido tudo mais difícil, seguramente. Proporcionaram-me momentos inesquecíveis, e, apesar das nossas vidas seguirem rumos distintos sei que nada irá mudar, serão sempre os melhores amigos do mundo.

À Ana Filipa, pela camaradagem. Por ter sido a melhor amiga que podia ter nesta jornada.

A todos os que, de algum modo, contribuíram para a minha chegada ao fim desta etapa e que, não foram aqui citados, agradeço do fundo do coração.

Por último, mas não menos importante, ao meu namorado, a pessoa que mais me ouviu, mais me apoiou na última década. Agradeço o amor incondicional apesar de todas as adversidades, agradeço por nunca desistires de nós. Não existem palavras para descrever o quão grata estou por te ter a meu lado.

“You are always exactly where you are supposed to be, experiencing what you need to experience, to learn what you must learn, in order to become the person you need to be to create the life you truly want. Always” H. Elrod

Resumo

Nos nossos dias, as doenças reumáticas (DR) são consideradas um problema de saúde pública devido ao impacto negativo a nível médico, social e económico nos países desenvolvidos. Em Portugal são as doenças crónicas que mais limitam o estado de saúde da população sendo a Osteoartrose (OA), a DR mais prevalente.

Segundo a Direção Geral da Saúde (DGS), as queixas osteoarticulares são a principal causa de consulta nos cuidados de saúde primários, assim como a principal causa de incapacidade temporária e de reformas antecipadas por doença.

A OA possui carácter inflamatório, infeccioso, metabólico e degenerativo, envolvendo, predominantemente, os ossos, as articulações e as estruturas periarticulares, nomeadamente, músculos, tendões, ligamentos, etc. Prevalece de um modo agudo, subagudo ou crónico podendo afetar o tecido conjuntivo em qualquer parte do organismo.

Os sinais e sintomas gerais mais precoces evidenciados nos doentes portadores deste tipo de patologia incluem a rigidez matinal, a dor, rubor e a tumefação nas articulações. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado destas doenças permitem reduzir a incapacidade do doente, melhorando a sua qualidade de vida.

O tratamento farmacológico da OA inclui essencialmente, o paracetamol e os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), no entanto, os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX₂) são frequentemente prescritos. Desfavoravelmente, os AINEs apresentam pouca tolerância a nível gástrico e os inibidores seletivos da COX₂, apesar da menor agressividade gastroduodenal, causam complicações renais e cardiovasculares.

A fitoterapia (produtos naturais à base de plantas, extratos) surge como um complemento sinérgico promissor com vista a impedir a progressão da doença e a reduzir a incidência de efeitos secundários resultantes do tratamento farmacológico.

Consequentemente, com este trabalho pretende-se incidir sobre a utilidade da associação fitoterapia-quimioterapia em Reumatologia visando proporcionar ao doente uma melhor qualidade de vida.

Palavras-Chave: Osteoartrose; Inflamação; Tratamento; Fitoterapia, Medicina Alternativa.

Abstract

Rheumatic diseases (DR) have a negative impact on many levels such as medical, social and economic, and therefore can be considered a public health problem in developed countries. In Portugal chronic diseases have the most negative effects in the overall health of the population, being osteoarthritis (OA) DR one of the most prevalent in the country. The general direction of health (DGS), states that Osteoarticular complaints are the main cause of consultation in primary care, as well as the main cause of temporary disability and early retirement.

OA has an inflammatory, infectious, metabolic and degenerative character, involving predominantly the bones, joints and periarticular structures, namely, muscles, tendons, ligaments, etc. Consequence of a subacute or chronic acute phenomenon that may affect any connective tissue present in the body. The first general signs and symptoms evident in patients living with this type of Pathology includes morning stiffness, pain and skin flush. The key to reduce patient's disability caused by OA is to invest in an early diagnosis and to implement adequate treatment that will therefore influence their overall quality of life.

Pharmacological treatment of OA includes essentially the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), however, the selective inhibitors of Cyclooxygenase-2 (COX2) are often prescribed. Consequently, the NSAIDs feature low tolerance on a gastric level and selective inhibitors of COX2, despite lower aggressiveness, may lead to kidney, gastroduodenal and cardiovascular complications.

Phytotherapy (natural products, herbal extracts) emerges as a promising synergistic supplement preventing progression of the disease and reducing the incidence of side effects that result from the pharmacological treatment. Having this in consideration, this work is intended to focus on the use of herbal medicine Association-chemotherapy in Rheumatology in order to promote quality of life in patients living with OA.

Keywords: Osteoarthritis; Inflammation; Treatment; Phytotherapy, Alternative medicine.

Índice

Agradecimentos	iv
Resumo	vi
Abstract	vii
Índice.....	viii
Índice de Figuras.....	xi
Índice de Quadros	xii
Lista de abreviaturas	xiii
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos	3
1.2. Metodologia.....	3
2. Osteoartrose.....	4
2.1. Epidemiologia e impacto socioeconómico da OA.....	4
2.2. Etiologia da OA.....	6
2.3. Fisiopatologia da OA	8
2.3.1.1. A dor na OA.....	10
2.4. Classificação da OA.....	12
2.5. Fatores de risco para a OA	13
2.6. Diagnóstico da OA.....	16
2.7. Sinais e Sintomas.....	18
3. Tratamento da OA	19
3.1. Tratamento Não Farmacológico da OA.....	20
3.1.1.1. Dieta	20
3.1.1.2. Atividade Física/ Fisioterapia	20
3.1.1.3. Auxiliares de Marcha	20
3.1.1.4. Cirurgia.....	20

3.1.1.5.	Acupunctura.....	21
3.1.1.6.	Termoterapia.....	21
3.2.	Tratamento Farmacológico da AO	22
3.2.1.1.	Paracetamol.....	22
3.2.1.2.	Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).....	23
3.2.1.3.	Inibidores Seletivos da Cicloxigenase-2	23
3.2.1.4.	Corticosteróides	24
3.2.1.5.	Analgésicos Opioides	24
3.2.1.6.	Fármacos Sintomáticos de Ação Lenta na OA	25
3.2.1.7.	Ácido Hialurónico	25
3.2.1.8.	Terapêutica Tópica.....	26
4.	Fitoterapia na atualidade	26
5.	Aplicação da fitoterapia na Osteoartrose	28
6.	Plantas com potencial terapêutico no tratamento da OA aprovadas pela Comissão Europeia (CE).....	29
6.1.	Harpagophytum procumbens D.C. (Garra-do-diabo)	29
6.2.	Pimento de caiena (Extrato lipídico dos frutos de Capsicum annum L. var. minimum (Miller) Heiser e das variedades de frutos pequenos de C. frutescens L.) .	31
6.3.	Urtiga (Urtica dioica L. e Urtica urens L.).....	33
7.	Plantas de uso tradicional com ação anti-inflamatória usadas na OA	35
7.1.	Anti-inflamatórios com salicilatos.....	35
7.1.1.1.	Populus tremuloides Michx, sin. P.tremula L. (Choupo-tremedor).....	35
7.1.1.2.	Salgueiro (Salix spp.)	36
7.2.	Anti-inflamatórios com cumarinas e iridoides	37
7.2.1.1.	Fraxinus excelsior L. (freixo europeu) ou Fraxinus oxyphylla M. Bieb	
	37	
7.3.	Anti-inflamatórios com outros constituintes	38

7.3.1.1. Boswellia serrata Triana & Planch (Incenso Indiano)	38
8. Importância do Farmacêutico no tratamento da OA.....	39
9. Conclusões Finais	41
10. Referências Bibliográficas	42

Índice de Figuras

Figura 2-1 - Qualidade de vida calculada pelo EQ-5D (menor score = pior qualidade de vida). ⁴	5
Figura 2-2 – Estimativa anual de custo médio por indivíduo com DR avaliada em função da NUT (nomenclatura das unidades territoriais para fins estatísticos) II, realizadas nas regiões, Norte, Centro, Lisboa, Alentejo, Algarve, RAA (região autónoma dos Açores) e RAM (região autónoma da Madeira). ⁴	6
Figura 2-3 - Representação esquemática e principais estruturas de uma articulação sinovial, comparação entre uma articulação do joelho saudável e um com OA ³⁰	8
Figura 2-4 - Cartilagem afetada por OA num estágio inicial (à esquerda) .Cartilagem no seu estado comum revestida por proteoglicano (à direita). ²⁸	12
Figura 2-5 - Imagens radiográficas de um doente com OA.(A-D) Anca; (E-H) Joelho de acordo com a escala Kellgren-Lawrence. As imagens A e E, B e F, C e G, D e H, correspondem, respetivamente aos graus I,II,III,IV da escala de KL. ⁴⁶	17
Figura 3-1 - Representação das guidelines para o tratamento da OA de acordo com o American College of Rheumatology (51)	22

Índice de Quadros

Quadro 2-1 - Prevalência das doenças reumáticas em Portugal entre março de 2011 e setembro de 2013 ¹⁴	5
Quadro 2-3 - Síntese dos fatores de risco, genético, não genéticos e mecânicos associados à OA . ¹	15
Quadro 2-4 - Sistema de classificação de Kellgren e Lawrence (KL).....	16

Lista de abreviaturas

AA - Ácido Araquidónico

ACR - American College of Rheumatology

AH - Ácido Hialurónico

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides

AR - Artrite Reumatóide

CE - Comissão Europeia

COX - Cicloxigenase

DDR - Dose diária recomendada

DGS - Direção geral da Saúde

DR - Doenças Reumáticas

ECD - Exames complementares de diagnóstico

ESCOF - European Scientific Cooperative on Phytotherapy

HMPC - Committee on Herbal Medicinal Products

IMAO - Inibidores da Monoamina Oxidase

IRM - Imagem por Ressonância Magnética

KL - Kellgren e Lawrence

LOX - Lipoxigenase

MEC - Membrana Extracelular

MMP - Metaloproteinase da Matriz

NUT - Nomenclatura das Unidades Territoriais

OMS - Organização Mundial de Saúde

ONU - Organização da Nações Unidas

PG - Proteoglicano

RAA - Região Autónoma dos Açores

RAM - Região Autónoma da Madeira

RX - Raio-X

SNC - Sistema Nervoso Central

SYSADOA - Symptomatic slow acting drugs for OA

TA - Tensão arterial

TRPV - Recetor de Potencial Transitório do tipo Vanilóide

WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

1. Introdução

Nas últimas décadas tem vindo a verificar-se um aumento progressivo da esperança média de vida desencadeando, consecutivamente, aumento da incidência de doenças não transmissíveis, entre as quais se destacam as doenças reumáticas (DR) que afetam o sistema músculo-esquelético.

De acordo com a Direção Geral de Saúde (DGS), as DR integram um grupo com mais de uma centena de patologias com vários subtipos. As DR definem-se como doenças e alterações funcionais do sistema músculo-esquelético de causa não traumática, onde se incluem as doenças inflamatórias do tecido conjuntivo e dos vasos, as doenças degenerativas das articulações periféricas e da coluna vertebral, as doenças metabólicas ósseas e articulares e as alterações dos tecidos moles periarticulares.¹

A Organização Mundial de Saúde (OMS) declara que: “as doenças músculo-esqueléticas são a primeira causa de morbilidade a nível mundial, influenciando fortemente o estado de saúde e qualidade de vida da população, sobrecarregando economicamente os sistemas de saúde de vários países”. De forma a minimizar o impacto social e económico associado a estas doenças, a Organização das Nações Unidas (ONU) juntamente com sociedades médico-científicas de vários países declararam, de 2000 a 2010, “A Década do Osso e da Articulação”.^{2,3}

“*A Década do Osso e da Articulação*” marcou o início de uma época preventiva onde se objetivou consciencializar a sociedade para o impacto negativo das doenças músculo-esqueléticas e motivar a população a adquirir uma atitude pró-ativa relativamente aos cuidados de saúde. Quanto à comunidade científica, esta responsabilizou-se por efetivar o conhecimento sobre as doenças músculo-esqueléticas através da investigação científica, de forma a melhorar a prevenção e tratamento.^{2,3}

Os resultados dos Censos de 2011 inferiram que a população idosa portuguesa afetada por DR é de 19,2% e que prevê que este número aumente para 35,7% em 2050. As DR são patologias de carácter crónico, e embora as suas manifestações sejam maioritariamente verificadas em faixas etárias mais avançadas, o desencadeamento de uma DR pode surgir em qualquer idade.⁴

Considerando o grande conjunto de patologias músculo-esqueléticas, atribui-se a principal causa de incapacidade e deficiência motora às doenças artríticas ou artrósicas. A etiologia, as características fisiopatológicas e a evolução clínica das doenças músculo-esqueléticas são distintas, no entanto, apesar dessa diversidade, todas as doenças apresentam aspectos semelhantes. Entre eles, a destruição da cartilagem articular, com a conseqüente perda de mobilidade e incapacidade física, a dor que incide sobre as estruturas articulares e periarticulares e episódios de inflamação local.⁴

A OA, também designada por osteoartrite, ou artrose, é o distúrbio artrósico mais comum e a principal causa de incapacidade nos idosos.⁵ Os primeiros dados relativos à definição da OA descreviam esta patologia como uma consequência inevitável do envelhecimento, minimizavam o impacto económico e social – eram “só artroses”, “a doença dos idosos”. Atualmente, sabe-se, graças a uma intensiva abordagem clínica e terapêutica, que o envelhecimento da cartilagem e a OA são processos bem distintos. O reconhecimento dos mecanismos fisiopatológicos implicados na expressão e progressão da doença possibilitou a identificação de alvos terapêuticos específicos.⁶

De acordo com bibliografia, nos últimos anos a utilização de terapias alternativas e complementares tem ganho destaque nos países em desenvolvimento e o consumo de produtos à base de plantas, a fitoterapia, não é exceção. A fitoterapia consiste na utilização de produtos de origem vegetal com finalidade terapêutica de prevenir, atenuar ou tratar um estado patológico. Os seus efeitos podem ser antagónicos e/ou sinérgicos e resultam da interação dos constituintes ativos com os órgãos ou tecidos.^{7,8}

A aplicação da fitoterapia como terapêutica coadjuvante e preventiva na OA tem ganho grande evidência nos últimos anos não só pela facilidade e custo de acesso, como também como alternativa às terapêuticas convencionas que são responsáveis por um leque de efeitos adversos indesejáveis.⁷

1.1. Objetivos

Considerando o tema “Fitoterapia aplicada como terapêutica coadjuvante e preventiva da Osteoartrose” esta dissertação tem como objetivo abordar as potencialidades da fitoterapia nesta prevalente doença reumática. Assim, o que se pretende é descrever os resultados da aplicação da fitoterapia na Osteoartrose quer a nível preventivo quer em sinergia com medicamentos da medicina convencional sensibilizando para a melhor qualidade de vida do doente.

1.2. Metodologia

No sentido de cumprir os objetivos delineados foram usadas diversas fontes bibliográficas. Recorreu-se a várias bases de dados, nomeadamente, no PubMed e a Web of Science onde os principais termos de pesquisa foram: “*rheumatic diseases*”, “*osteoarthritis treatment*”, “*anti-Inflammatory agents from plants*”. Adicionalmente, consultou-se documentação de organismos públicos, tais como a *Sociedade Portuguesa de Reumatologia*, *Administração Central do Sistema de Saúde* e *American College of Rheumatology* (ACR) com vista a completar a pesquisa.

As pesquisas foram direcionadas para publicações realizadas entre o ano 2000 e 2017. Por fim, também se realizaram pesquisas e livros e relatórios relacionados com o tema.

2. Osteoartrose

Embora as designações artrite e artrose sejam vulgarmente usadas como sinónimos, possuem características diferentes. Na artrite está implícita a inflamação enquanto que a artrose se relaciona com o envelhecimento exibindo um carácter mais degenerativo. No entanto, mesmo que à partida não seja clinicamente evidente, atualmente, já é sabido que o carácter inflamatório é uma constante nas doenças artríticas, inclusive na OA.⁹

De forma a clarificar todo o conteúdo descrito nesta dissertação, considerou-se relevante mencionar que na literatura de origem anglo-saxónica é vulgarmente utilizado o termo “Osteoarthritis” quando se fala da OA.⁶

A OA é a afeção articular mais comum, é altamente prevalente, sendo a maior causa de incapacidade laboral em indivíduos com idade superior a 50 anos. Está associada à redução da qualidade de vida dos doentes e representa um custo elevado para os sistemas de saúde.^{1,10}

Esta patologia caracteriza-se essencialmente por causar dor e redução de mobilidade, diferenciando-se das restantes artropatias por se desenvolver silenciosamente, ou seja, possui um carácter inflamatório reduzido. Apesar de inicialmente afetar apenas a superfície da cartilagem articular, com a progressão da doença, a matriz interna é lesada originando danos irreversíveis a nível do tecido cartilaginoso.¹¹

2.1. Epidemiologia e impacto socioeconómico da OA

Foi realizado no nosso país um estudo epidemiológico, direcionado às DR denominado EpiReumaPt numa amostra representativa da população portuguesa (transversal de base populacional). Foram inquiridos 10 661 indivíduos adultos entre setembro de 2011 e dezembro de 2013 em Portugal Continental, Regiões Autónomas da Madeira e dos Açores. Dos indivíduos inquiridos, 3386 foram encaminhados para uma consulta médica com um reumatologista sendo que numa terceira fase todos os diagnósticos foram confirmados.^{12,13}

No Quadro 2-1 apresenta-se a prevalência das DR em Portugal, entre setembro de 2011 e março de 2013, no total e por sexos. Verifica-se que 24% dos inquiridos apresenta

pelo menos um tipo de DR, observando-se no geral, uma maior prevalência no sexo feminino.¹⁴

Quadro 2-1 - Prevalência das doenças reumáticas em Portugal entre março de 2011 e setembro de 2013 ¹⁴

Patologia	Prevalência Geral	Prevalência Mulheres	Prevalência Homens
Lombalgia	26,4 %	29,6 %	22,8 %
Fibromialgia	1,7 %	3,1 %	0,1 %
Osteoartrose do Joelho	12,4 %	15,8 %	8,6 %
Osteoartrose da Mão	8,7 %	13,8 %	3,2 %
Osteoartrose da Anca	2,9 %	3,0 %	2,9 %
Osteoporose	10,2 %	17,0 %	2,6 %
Patologia Periarticular	15,8 %	19,1 %	12,0 %
Artrite Reumatóide	0,7 %	1,1 %	0,3 %
Espondilartrites	1,6 %	2,0 %	1,2 %
Lúpus Eritematoso Sistémico	0,1 %	0,2 %	0,04 %
Polimialgia Reumática	0,1 %	0,1 %	0,06 %
Gota	1,3 %	0,08 %	2,6 %

No EpiReumaPt, verificou-se que 22% dos inquiridos sofriam de uma DR diagnosticada, no entanto, quando referenciados à consulta com um reumatologista concluiu-se que 56% padeciam de uma DR sem que tivessem conhecimento.⁴

Com este estudo também foi possível analisar o impacto das DR na qualidade de vida dos portugueses. Como se pode ver na Figura 2-1, estas patologias comparativamente com outras, são as mais frequentes e as que causam aos doentes menor qualidade de vida.¹³



Figura 2-1 - Qualidade de vida calculada pelo EQ-5D (menor score = pior qualidade de vida).⁴

A importância socioeconómica e o impacto das doenças artríticas em termos de saúde pública, são colossais. Os doentes reumáticos contabilizam um maior número de internamentos hospitalares quando comparados com os indivíduos sem DR (OR = 2,5; 11,4% vs 5,5%), necessitam de mais apoio domiciliário (OR= 12,8; 10 2,7% vs 0,1%) e de mais medicamentos. O número médio de fármacos prescritos a um indivíduo com DR foi de 2,5, enquanto que a média nos indivíduos sem DR foi de 0,5. A nível individual estima-se que anualmente o gasto médio de um doente com DR seja de 500 euros comparativamente a 250 euros nos doentes sem DR (Figura 2-2).¹⁵

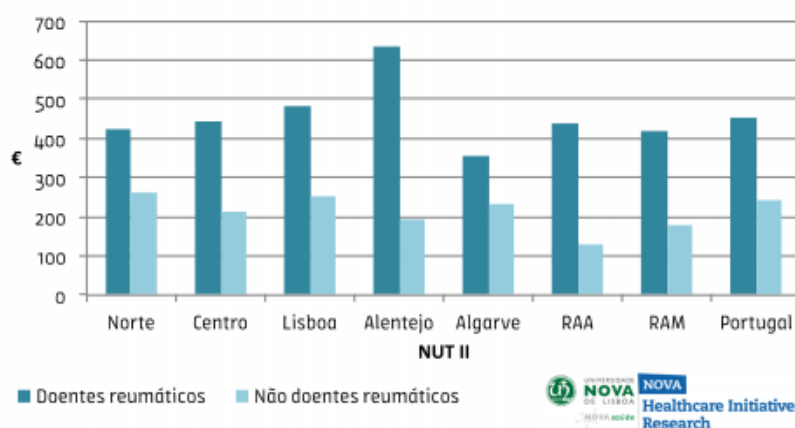


Figura 2-2 – Estimativa anual de custo médio por indivíduo com DR avaliada em função da NUT (nomenclatura das unidades territoriais para fins estatísticos) II, realizadas nas regiões, Norte, Centro, Lisboa, Alentejo, Algarve, RAA (região autónoma dos Açores) e RAM (região autónoma da Madeira).⁴

Os dados evidenciados anteriormente alertam para a enorme relevância e impacto económico e social das DR. A OA é a doença artrósica mais prevalente, afetando 10 a 15% da população mundial, é considerada a principal causa de incapacidade laboral nos indivíduos com mais de 50 anos de idade. O estudo mostra uma incidência superior a 60% nos homens, e a 70% nas mulheres com mais de 65 anos de idade pelo que, urge minimizar este problema de saúde pública atuando essencialmente a nível preventivo.^{16,17}

2.2. Etiologia da OA

As causas exatas da OA não estão totalmente esclarecidas. A comunidade científica afirma que a patologia se desenvolve a partir de uma combinação de fatores

incluindo, suscetibilidade genética, fatores hormonais, metabólicos e lesão articular quando a articulação está sujeita a forças excessivas por períodos de tempo prolongados.¹⁸

Etiologicamente, distinguem-se dois tipos de OA, a idiopática ou primária que está fortemente associada ao envelhecimento, mas a sua etiologia ainda não está clarificada, e a secundária em que existe uma causa identificável, sendo geralmente causada por traumatismos, ou resultante de outras patologias. A OA primária afeta essencialmente indivíduos de meia-idade e progride lentamente agravando-se devido ao envelhecimento da articulação.¹⁸⁻²⁰

Quanto à OA secundária, é mais prevalente nos homens, surgindo em qualquer idade como resultado de um traumatismo, deformidade ou perturbação que tenha provocado danos na cartilagem articular. Verifica-se degeneração progressiva da cartilagem, hipertrofia, deformação do osso subcondral e inflamação secundária da membrana sinovial.²¹

Apesar da cartilagem mostrar resistência a forças de tensão, é muito suscetível a impactos repetitivos. O dano articular causado por lesões traumáticas, por vezes, é o suficiente para desencadear a doença osteoartrósica. Esta patologia pode desenvolver-se anos após uma lesão traumática em redor de uma articulação. Por exemplo, sabe-se que indivíduos com lesões nos joelhos podem ter até 5 vezes mais probabilidades de desenvolver OA no joelho lesionado do que aqueles sem lesões, e que indivíduos com lesões na anca podem ter mais de 3 vezes probabilidades de desenvolver OA na anca lesionada^{18,22}

Sabe-se que a capacidade do corpo para reparar a cartilagem declina com o aumento da idade e que a cartilagem osteoartrítica é quimicamente diferente da cartilagem “saudável”. Como os condrócitos perdem a capacidade de reparar os danos, este processo provavelmente desempenha um papel importante no desenvolvimento e progressão da osteoartrite.^{21,23}

Fatores genéticos podem estar envolvidos em cerca de 50% dos casos de osteoartrite nas mãos e na anca e em menor percentagem de casos no joelho. Os genes que podem contribuir para um elevado risco genético continuam sob investigação. Até à data foram definidos cinco *loci* significativos do genoma com associação a OA. A “Arthritis Research UK” está a desenvolver um estudo clínico - “Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis” (arcOGEN) – que tem como objetivo reconhecer os determinantes genéticos na OA com vista a identificar novas vias terapêuticas.^{9,24}

A resposta inflamatória é uma reação do sistema imunológico a uma lesão, ou infecção, por exemplo. Esta resposta desencadeia a síntese de fatores imunológicos específicos, as citocinas, podendo este processo originar uma inflamação crônica ou persistente, danificando os tecidos. A resposta inflamatória desempenha um papel importante em problemas articulares e apesar de ser menos importante nos estágios iniciais da OA, a inflamação pode contribuir para a progressão da doença e para a sua natureza crônica.^{21,25}

Outras causas da OA incluem, distúrbios hemorrágicos na articulação, como a hemofilia, como a anemia falciforme, que bloqueiam o suprimento de sangue próximo a uma articulação, complicações de condições artríticas persistentes e inflamatórias, particularmente gota crônica ou artrite reumatoide.^{12,26}

Situações de hemocromatose, em que há acumulação de ferro na articulação e, por fim, anomalias anatómicas, como superfícies incompatíveis nas articulações, que podem ser danificadas ao longo do tempo e pernas de comprimento desigual ou pés distorcidos podem causar movimentos conduzindo à OA.^{26,27}

2.3. Fisiopatologia da OA

A OA engloba a articulação como um todo, mas a cartilagem é considerada o tecido primordial na fisiopatologia da doença. Como é possível verificar na Figura 2-3, este tecido é altamente especializado e responsável por suportar as forças exercidas sobre a articulação, e a sua superfície é plana, o que permite o deslizamento das extremidades ósseas articulares.^{28,29}

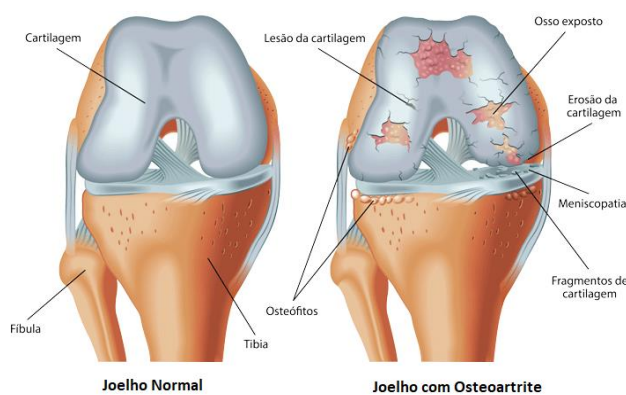


Figura 2-3 - Representação esquemática e principais estruturas de uma articulação sinovial, comparação entre uma articulação do joelho saudável e um com OA ³⁰

A cartilagem possui somente um tipo de células, os condrócitos, que são responsáveis pela síntese e remodelação dos diversos componentes da matriz extracelular (MEC), garantindo um equilíbrio dinâmico entre os processos de síntese e degradação destes componentes. A MEC é muito diferenciada adaptando-se às exigências biomecânicas do tecido. Aproximadamente 70% da cartilagem corresponde a água, sendo a “parte seca” composta por colagénio do tipo II, por agrecanos, um proteoglicano (PG) e por ácido hialurónico (HA), componentes estes que conferem à cartilagem maleabilidade e deformabilidade.^{31,32}

A MEC além de ter um papel estrutural, também regula a função dos recetores de superfície dos condrócitos contribuindo para a manutenção da homeostasia dos tecidos. A homeostasia da cartilagem requer um equilíbrio dinâmico entre as forças mecânicas e os mediadores químicos. A síntese ou degradação dos componentes da MEC é desencadeada por hormonas, fatores de crescimento e citocinas. Os fatores de risco podem causar modificações bioquímicas do condrócito contribuindo para o desenvolvimento e progressão da doença.³²

A integridade da rede de colagénio e dos agrecanos é essencial para a manutenção das propriedades biomecânicas da cartilagem articular. A cartilagem é constituída por várias regiões que se diferenciam na forma e orientação dos condrócitos, na composição das macromoléculas da MEC e uma área de ação dos condrócitos sobre a MEC.^{32,33}

As alterações patológicas encontradas na articulação numa fase inicial de OA estão presentes principalmente em superfícies de maior sobrecarga mecânica na área articular. No entanto, à medida que a doença progride, as lesões aumentam podendo causar perda completa do tecido e exposição do osso subcondral. Na zona da lesão articular, verifica-se, simultaneamente catabolismo e anabolismo pelos condrócitos. Na cartilagem danificada, anabolicamente, sintetizam-se proteoglicanos, colagénio, proteínas e DNA o que explica a lenta progressão da OA.^{32,34}

A nível catabólico, ocorre a destruição dos elementos da MEC com libertação de colegendases, agrenases, catepsina B, plasmina e outras enzimas. Ambos os processos são modulados por citocinas e por fatores de crescimento.³⁴

Existe um desequilíbrio entre a síntese e degradação de PG, sendo este um fator crítico para danos cartilagíneos. Na presença de OA, a síntese de PG origina moléculas qualitativamente distintas daquelas que a cartilagem detém na ausência de patologia. Estas alterações englobam a composição, o tamanho do centro proteico e sua capacidade de se ligar ao ácido HA. A concentração de PG reduz-se significativamente com a progressão da doença.^{25,35} Simultaneamente o osso subcondral, sofre esteofitose, ou seja, ocorre um crescimento anormal do osso que resulta na deformação da articulação e possível limitação de movimentos.³²

A patogénese da OA pode ser caracterizada por uma reação inflamatória, mais ou menos grave, que pode causar hiperplasia e fibrose na membrana sinovial e na cápsula articular. Por sua vez, no líquido sinovial dos doentes com OA, estão presentes vários mediadores inflamatórios, nomeadamente citocinas pró-inflamatórias tais como a interleucina-1 β (IL-1), o fator de necrose tumoral- α (TNF), prostaglandinas, leucotrienos e nitritos. Todos estes fatores testemunham irrefutavelmente a importância de considerar a presença de inflamação na OA.^{34,36}

2.3.1.1. A dor na OA

A dor é a principal manifestação clínica na OA. Como atualmente não existe um tratamento capaz de modificar a progressão da doença, a terapêutica desta patologia consiste essencialmente no tratamento da dor e em retardar a sua progressão.³⁷

Os mecanismos inerentes à causa da dor na OA ainda não estão esclarecidos, e por isso, o tratamento continua a não mostrar a eficácia pretendida. A complexidade da dor, como sintoma, consiste no facto de, doentes que não apresentam qualquer sintomatologia, apresentarem alterações articulares visíveis nos exames radiográficos enquanto que em alguns doentes sintomáticos, não se notou qualquer dano articular na radiografia (raio-X: RX).^{37,38}

O tecido central da OA é a cartilagem, mas, por não ser inervada, não pode estar na origem da dor. Estudos recentes indicam a presença de fibras nervosas aferentes na cápsula fibrosa, na membrana sinovial, no periósteo, no osso subcondral, nos ligamentos e tendões. As fibras nervosas aferentes detetam tanto estímulos mecânicos normais como dolorosos.³⁸

A sensação primária nas articulações é a dor, uma vez que a informação sensorial envolvida no sentido de posição e movimento não alcançam um nível consciente. O sistema nervoso, comunica ao centro da dor e ocorrem mudanças funcionais ou na neuroplasticidade fazendo com que a dor persista. A neuroplasticidade consiste no aumento da eficácia da condução sináptica e na distribuição cinética de neurotransmissores e neuromoduladores.³⁹

Numa situação de dor são desencadeados mecanismos de sensibilização do sistema nervoso periférico, medula espinhal e do córtex cerebral, levando à dor crônica. A dor reflete a intensidade, a localização e o tempo de aplicação do estímulo nocivo sobre o tecido normal, em que esta condução sináptica pode continuar maximizada, por breves períodos de tempo, meses, ou até ser irreversível.^{38,39}

Na ausência de inflamação só se verifica dor se o tecido for sujeito a um estímulo nocivo e, nesse caso, a dor reflete a intensidade, a localização e o tempo de aplicação do estímulo.³⁹

Na presença de inflamação, a dor pode estar presente sem que haja um estímulo nocivo. Hiperalgisia, aumento da intensidade de resposta a estímulos nocivos e alodinia, quando estímulos inofensivos produzem dor, são resultados da inflamação.^{38,39}

Um exemplo de alodinia mecânica na OA é a dor relacionada com movimentos. Logo, mediadores inflamatórios influenciam a ativação e sensibilização de nociceptores, induzindo alterações precoces pós-translacionais, modificações transcricionais e modificações fenotípicas nas células.³⁸

Verificou-se experimentalmente em modelos animais, que citocinas como TNF- α e IL-1 β induzem hiperalgisia enquanto anticorpos contra essas citocinas estão associados à anulação ou redução da percepção e transmissão de estímulos que causam dor (efeito antinociceptivo).^{38,40}

As implicações destes mecanismos de neuroplasticidade e sensibilização do sistema nervoso ainda não são claros na OA, pois os fenómenos inflamatórios são de pequena intensidade. Contudo, explicam parcialmente a dissonância entre lesão estrutural e sintomas observados nalguns doentes podendo relacionar-se com a gênese da dor na OA.³⁸

2.4. Classificação da OA

O termo OA denota degenerescência da articulação, como se pode observar na Figura 5. Pode definir-se OA como um síndrome degenerativo que danifica a cartilagem articular, um tecido conjuntivo elástico existente nas extremidades dos ossos que se articulam entre si.⁴¹

Associar a OA ao envelhecimento articular é uma falácia, nem sempre o desgaste da articulação está relacionado com a idade, pois existem idosos onde a doença não se manifesta e jovens onde a patologia está presente.⁴²

Numa fase inicial, esta patologia destrói progressivamente a cartilagem articular (Figura 2-4) afetando os tecidos articulares, particularmente, a membrana sinovial, a cápsula articular, os músculos, os tendões e os ligamentos.²⁸

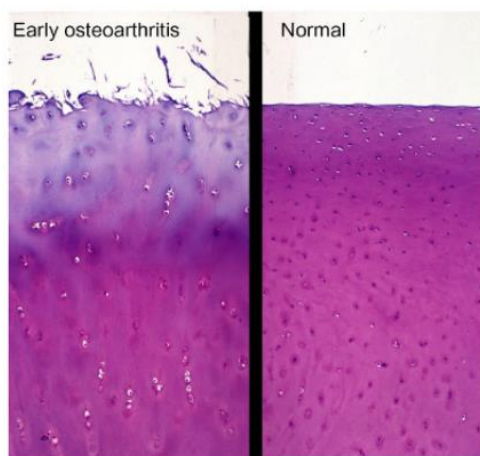


Figura 2-4 - Cartilagem afetada por OA num estágio inicial (à esquerda). Cartilagem no seu estado comum revestida por proteoglicano (à direita).²⁸

As primeiras manifestações sintomáticas da doença incluem dor, rigidez, perda de mobilidade e em estágios mais avançados deformações ósseas. Apesar de clinicamente não ser comum, episódios inflamatórios podem surgir de forma intensa.¹⁸

Na OA a atividade física desencadeia dor, surgindo melhorias com repouso, verificando-se rigidez articular matinal. As articulações afetadas são moles e apresentam edema, se o edema for ósseo pode indicar expansão óssea à volta da articulação.¹⁸

As manifestações da OA são geralmente localizadas, podem ocorrer em qualquer articulação, sendo mais frequente nas articulações sujeitas a mais carga, sobretudo, no joelho, na anca, na coluna vertebral e nos segmentos cervical e lombar. Pode surgir, ainda que em menor extensão, nas articulações da mão e do pé. Por vezes, a OA afeta múltiplas articulações, surgindo de forma generalizada.^{4,43}

2.5. Fatores de risco para a OA

A importância relativa dos fatores de risco relacionados com a OA varia consoante a articulação óssea afetada e de acordo com o estágio da doença. Também é difícil fazer uma distinção entre os fatores de risco individuais e gerais associados ao desenvolvimento ou progressão da doença.¹²

Abordagens a nível genético e genómico com o intuito de encontrar novos caminhos biológicos envolvidos na OA inferiram, através de estudo com gémeos, que há uma forte componente hereditária associada à patologia, mas as variantes genéticas subjacentes ainda são desconhecidas. A associação genética mais consistente permitiu demonstrar a maior incidência de OA da anca em mulheres, independentemente da idade.

Por sua vez, em casos de diagnóstico precoce de OA, o mapeamento ou sequenciação genética de indivíduos afetados quando comparados com familiares, também evidenciou uma forte componente genética.^{18,44}

A idade é o principal preditor de desenvolvimento de OA, uma vez que processo de envelhecimento acarreta vulnerabilidades a nível articular, ocorrendo alterações morfológicas irreversíveis em que os condrócitos sofrem uma diminuição da capacidade de manter e reparar o tecido. Condrócitos, quando submetidos à idade exibem diminuição da capacidade de resposta a fatores de crescimento anabólicos, e sintetizam menores e menos proteoglicanos de proteínas funcionais. A capacidade reduzida para reparar a cartilagem, alterações hormonais e os efeitos cumulativos das exposições ambientais também são possíveis mecanismos relacionados com a idade.^{18,44}

Entre os fatores de risco modificáveis, o excesso de peso e a obesidade são reconhecidos como fatores de risco tanto para o desenvolvimento como para a progressão de OA, provavelmente associados ao aumento da carga e da tensão nas articulações e / ou alterações sistémicas. Em indivíduos obesos, o aumento das forças mecânicas provocadas

por excesso de peso entre articulações é provavelmente o fator que mais contribui para acelerar o processo degenerativo da cartilagem.^{18,44}

A excessiva atividade física, ou stress físico relacionado com o trabalho manual repetitivo é considerado um fator de risco para desenvolver OA do joelho, anca e na mão.

A prevalência de OA é superior em indivíduos com baixo nível de escolaridade podendo relacionar assim a OA a profissionais de esforço físico.^{41,42}

A atividade física, por sua vez, confere uma série de benefícios para a saúde, incluindo a saúde das articulações, força muscular e controle de peso. Atividade física moderada parece proteger de osteoartrite, por outro lado, altos níveis de atividade física parecem aumentar o risco. Isto é provavelmente devido ao maior risco de lesões associadas a atividades desportivas.^{10,18,44}

Fatores nutricionais também parecem ter um papel importante na OA, os antioxidantes conferem proteção contra a progressão da doença. Tal como se verifica em outras doenças relacionadas com a idade, os condrócitos são fontes potentes de espécies de oxigénio reativas, o que pode danificar o colagénio da cartilagem e o ácido hialurónico do fluído sinovial, a macromolécula que contribui para a viscosidade do fluido sinovial.

Os resultados indicam que uma ingestão de vitamina C pode estar associado a menor risco de progressão da osteoartrite do joelho, mas parece não prevenir o aparecimento da doença. Há também evidências a partir de estudos longitudinais que baixos níveis dietéticos e serológicos de vitamina D podem ser associados ao desenvolvimento de OA na anca.^{18,44}

A densidade mineral óssea elevada também parece estar relacionada com OA. No entanto, esta associação difere entre populações parecendo estar relacionada com a concentração de vitamina D. O Quadro 2-3 resume, em fatores genéticos, não genéticos e mecânicos o risco para desenvolver OA.^{18,44}

Quadro 2-2 - Síntese dos fatores de risco, genético, não genéticos e mecânicos associados à OA ¹

Genéticos	<ul style="list-style-type: none">• Sexo;• Doenças hereditárias envolvendo genes de proteínas específicas da matriz da cartilagem articular (geralmente associadas a condrodisplasias);• Outras doenças hereditárias do osso e articulações• Raça/etnia (maior incidência de OA do joelho em mulheres negras do que caucasianas);• Predisposição familiar (verificada especialmente em relação à OA da mão);
Não Genéticos	<ul style="list-style-type: none">• Idade (com o conseqüente envelhecimento ou senescência celular)• Doenças metabólicas (obesidade, diabetes mellitus)• Menopausa• Doenças ósseas e articulares do desenvolvimento e adquiridas• Neuropatias periféricas (causando fraqueza muscular e, provavelmente, instabilidade articular)
Mecânico	<ul style="list-style-type: none">• Exercício físico e desportos envolvendo elevado impacto (esqui, futebol, basquetebol, etc.);• Ocupação profissional (sobrecarga de alguma articulação por utilização repetitiva);• Traumatismos articulares;

2.6. Diagnóstico da OA

Clinicamente, os parâmetros avaliados são a dor na articulação afetada, rigidez articular matinal, crepitação articular, aumento articular com formação de edema, deformidade e limitação funcional dos movimentos.³⁷

Contudo, a confirmação de diagnóstico de OA é realizada através de uma técnica de imagem, o raios-X convencional. Esta técnica permite demonstrar anormalidades estruturais, nomeadamente, diminuição do espaço articular por perda de cartilagem, presença de osteófitos e esclerose subcondral do osso, assim como, fazer o despiste de outras patologias reumatológicas como a osteoporose ou a artrite reumatóide.³⁷

O sistema de classificação de Kellgren e Lawrence (KL) (Quadro 2-4) é utilizado na interpretação dos exames radiográficos definindo a presença e gravidade da OA.^{45,46}

Quadro 2-3 - Sistema de classificação de Kellgren e Lawrence (KL)

Grau 0	Sem osteoartrose
Grau I	Osteoartrose duvidosa- Estreitamento do espaço articular duvidoso e possível osteófito na borda
Grau II	Mínima osteoartrose- Possível estreitamento articular, osteófitos definidos
Grau III	Osteoartrose moderada- Definido estreitamento articular, múltiplos osteófitos moderados, alguma esclerose subcondral e possível deformidade no contorno ósseo
Grau IV	Osteoartrose severa – Notável estreitamento do espaço articular, severa esclerose subcondral, definida deformidade no contorno ósseo e grandes osteófitos

Na Figura 2-5 observam-se imagens radiográficas da anca (linha superior) e do joelho (linha inferior de um indivíduo com OA, de acordo com a classificação KL. As imagens A e E, B e F, C e G, D e H, correspondem, respetivamente aos graus I, II, III, IV da escala de KL.^{45,46}



Figura 2-5 - Imagens radiográficas de um doente com OA.(A-D) Anca; (E-H) Joelho de acordo com a escala Kellgren-Lawrence. As imagens A e E, B e F, C e G, D e H, correspondem, respetivamente aos graus I,II,III,IV da escala de KL.⁴⁶

Para além da radiologia convencional, justificam-se os exames complementares de diagnóstico (ECD) que se destinam à investigação da causa subjacente, como a ecografia e a imagem por ressonância magnética (IRM).

Estas ferramentas, conjugadas com cintigrafia óssea e com a análise de indicadores bioquímicos no sangue, na urina ou líquido sinovial possuem um grande potencial para diagnosticar de forma precoce e precisa a OA.

É importante referir que o RX apresenta várias limitações, pois, alguns indivíduos apresentam sintomatologia clínica não se verificando qualquer alteração a nível radiológico, enquanto outros não possuem qualquer sintoma clínico e a OA está evidenciada na imagem de RX.

Note-se que 90% das pessoas com idade superior a 40 anos apresentam indícios radiográficos de OA, mas apenas 30% mencionam a presença de sintomas.^{47,48}

2.7. Sinais e Sintomas

A OA pode estar presente durante vários anos sem apresentar qualquer sintomatologia visto que a cartilagem articular é desprovida de vasos sanguíneos, linfáticos e de nervos.

Geralmente a dor surge associada ao esforço ou a exercício físico ou a rigidez após longos períodos de inatividade, causando limitação funcional temporária. Lista-se abaixo, os sinais e sintomas que caracterizam esta patologia.^{1,49}

- Tumefação articular;
- Crepitações (atritos);
- Hiperalgisia;
- Pontos dolorosos na articulação;
- Derrame intra-articular;
- Limitação de movimentos;
- Atrofia muscular periarticular;
- Rigidez matinal;
- Instabilidade articular

3. Tratamento da OA

Nos últimos anos, o entendimento da OA e das suas manifestações clínicas expandiu-se disponibilizando diversas opções terapêuticas para controlar a doença. A OA é uma patologia crónica pelo que o objetivo do tratamento consiste no controle da dor com efeitos adversos mínimos, manutenção ou melhoria da mobilidade e função articular, concedendo aos doentes qualidade de vida.^{1,50}

Com o tratamento, objetiva-se aliviar a dor, a rigidez articular, reduzir a ansiedade minimizando o risco iatrogénico e atrasar o processo degenerativo através da diminuição da agressão articular. Deverão ser combinadas medidas farmacológicas e não farmacológicas, tendo em vista um tratamento adaptado a cada indivíduo.^{1,50}

O Colégio Americano de Reumatologia e a Liga Europeia Contra as Doenças Reumáticas recomendam como tratamento inicial do doente com OA o paracetamol, anti-inflamatórios não-esteroides orais e tópicos, tramadol, injeções intra-articulares de corticosteróides, sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina e outros suplementos nutricionais. As injeções intra-articulares, hialuronato de duloxetina, e os opióides são condicionalmente recomendados apenas em doentes com uma resposta inadequada a terapia inicial. Os procedimentos cirúrgicos são aconselhados a doentes portadores da doença por longos períodos de tempo, dor intratável ou deficiência com métodos não-cirúrgicos.^{50,51}

O tratamento não farmacológico é amplamente diversificado e consiste em abordagens educativas e comportamentais. As medidas educacionais compreendem essencialmente a alteração do estilo de vida, focando-se na dieta e no exercício físico. O exercício físico inclui a atividade aeróbica, fortalecimento muscular e exercícios de amplitude de movimento. Fisioterapia, electroterapia, modalidades térmicas e terapias complementares também podem ser adaptadas a cada doente.^{50,51}

Embora as abordagens terapêuticas atuais atuem essencialmente a nível sintomático, espera-se num futuro próximo, surgimento de potenciais tratamentos aptos a reduzir o impacto negativo da OA na qualidade de vida dos doentes e a minorar os custos dos sistemas de saúde associados a esta doença.^{50,51}

3.1. Tratamento Não Farmacológico da OA

3.1.1.1. Dieta

A educação alimentar em doentes com excesso de peso é um ponto essencial para a progressão da OA. O excesso de peso sobrecarrega as articulações agravando a dor e impede a eventual substituição da articulação. Os doentes de OA com excesso de peso devem seguir um regime alimentar regrado que tenha em vista os objetivos individuais.^{52,53}

3.1.1.2. Atividade Física/ Fisioterapia

A prática de atividade física em doentes com OA deve ser rotineira de forma a fortalecer os músculos em torno da articulação lesada especialmente na OA do joelho. Os exercícios devem ser delineados por um profissional de saúde competente, médico ou fisioterapeuta que será responsável por motivar o doente garantindo a sua adesão à terapêutica instituída.^{51,54}

3.1.1.3. Auxiliares de Marcha

O uso de calçado apropriado, bengala ou canadiana, joelheiras elásticas ou ortóteses articuladas são ferramentas que contribuem significativamente para impedir o decréscimo de qualidade de vida dos doentes. Outro aspeto a ter em conta consiste na adaptação do lar ao doente de forma a proporcionar mais conforto, nomeadamente, instalação de rampas, bases de chuveiros e pegas na casa de banho.¹

3.1.1.4. Cirurgia

Existem vários procedimentos cirúrgicos aplicados na OA. Os comumente utilizados são: artroplastia, osteotomia e artroscopia.

A cirurgia só deve ser ponderada quando os tratamentos de primeira linha não demonstraram eficácia e em caso de doentes com elevada incapacidade de mobilidade e queixa de dor traumática.¹⁶

A artroplastia, que está sempre associada a tratamento farmacológico e fisioterapia, consiste na substituição da articulação lesada em doentes com dor persistente, com alteração de estado funcional e perda acentuada da qualidade de vida. Esta cirurgia acarreta vários riscos para o doente pelo que vários fatores clínicos devem ser considerados. Por sua vez, a artroscopia, consiste na remoção de fragmentos do menisco e remoção das citocinas inflamatórias que causam a sinovite. Este procedimento é bastante superficial pelo que alivia essencialmente sintomas. Ambos os procedimentos demonstraram maior eficácia em fases precoces da doença.¹

3.1.1.5. Acupunctura

A acupunctura, técnica de medicina tradicional chinesa, consiste na inserção de agulhas em canais energéticos denominados meridianos. Esta terapia não apresenta validade científica apesar dos relatos de melhorias por doentes. No entanto, como não apresenta risco para o doente pode ser considerada como opção de tratamento complementar.^{51,55}

3.1.1.6. Termoterapia

A termoterapia consiste na estimulação da termorregulação corporal, aumentando ou diminuindo a temperatura, através da aplicação de calor ou frio com dispositivos adequados.

Distinguem-se a hipertermoterapia, terapia com calor, em que se promove o aumento da temperatura dos tecidos e a crioterapia, terapia com “frio”, em que se promove a diminuição da temperatura.

O aumento de temperatura, estimula o metabolismo celular com o consequente aumento da síntese proteica. Esta terapia diminui a dor em musculopatias.

A crioterapia, reduz o metabolismo e a consequente necessidade de oxigénio por parte das células, fisiologicamente tem ação anestésica, reduz espasmos, hematomas e inflamação.⁴¹

3.2. Tratamento Farmacológico da AO

A Figura 3-1 representa as *guidelines* para o tratamento da OA definidas pela American College of Rheumatology (ACR).

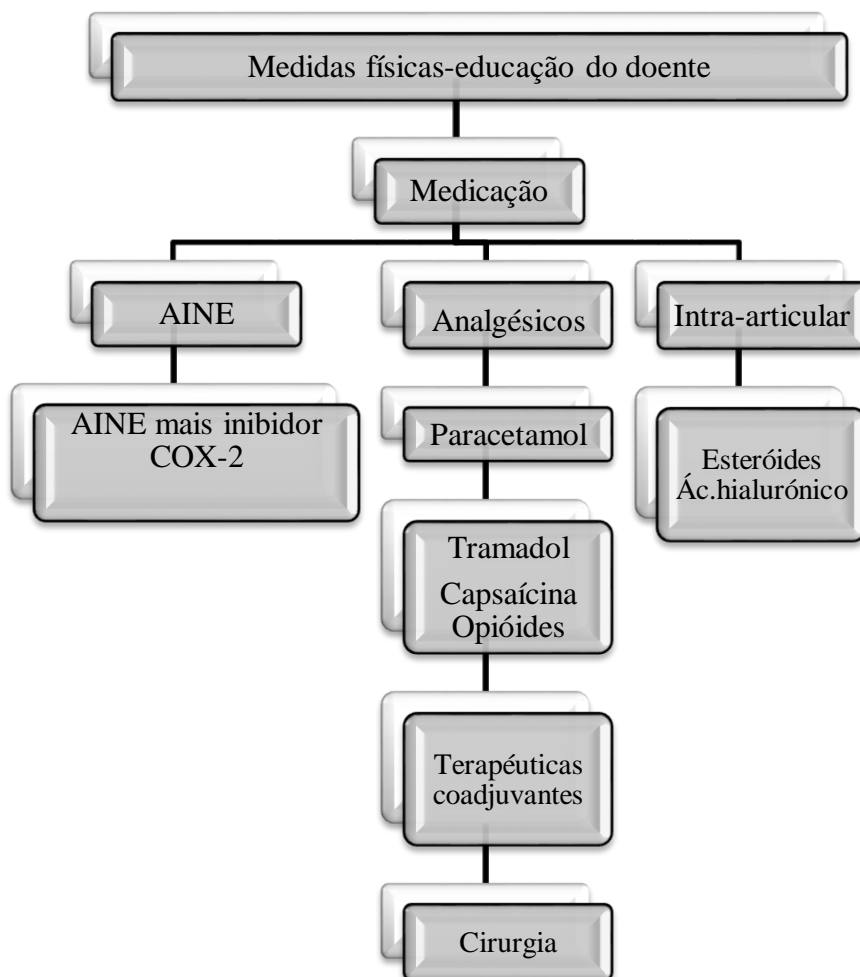


Figura 3-1 - Representação das guidelines para o tratamento da OA de acordo com o American College of Rheumatology (51)

3.2.1.1. Paracetamol

O paracetamol é o analgésico oral de 1ª linha no tratamento da OA e, se houver resposta, deve ser mantido a longo prazo, particularmente no idoso. Este fármaco é eficaz e geralmente bem tolerado na dor ligeira a moderada. Apesar do seu mecanismo de ação não estar bem esclarecido, sabe-se que atua a nível central inibindo a síntese de prostaglandinas. Possui propriedades analgésicas e antipiréticas e tem efeito nociceptivo.^{51,55}

A dose diária máxima recomendada e aprovada em Portugal é de 4 g por dia em doses divididas de 1 g de 6/6 horas.⁵⁶

A toxicidade hepática é o seu efeito adverso mais marcante pelo que deve ser utilizado com precaução em doentes alcoólicos. O uso prolongado pode comprometer a função renal.⁵⁶

3.2.1.2. Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Os AINEs, com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas devem ser utilizados somente em doentes em que o paracetamol não demonstra eficácia. O mecanismo de ação dos AINEs consiste, essencialmente, na inibição da produção de PG pela competição com o ácido araquidónico (AA) na ligação à cicloxigenase (COX).⁵⁷

Este grupo de fármacos está fortemente associado a efeitos adversos a nível gastrointestinal (hemorragia digestiva), podendo surgir problemas cardíacos, renais ou hepáticos. Os idosos são muito vulneráveis aos efeitos adversos dos AINEs, a toma do medicamento deverá ser após as refeições e a associação de vários AINEs deverá ser evitada. Em doentes com risco elevado de hemorragia de complicações GI deverá ser utilizado um protetor gástrico. O ibuprofeno e a nabumetona são os AINES que demonstram maior perfil de segurança.^{51,55}

3.2.1.3. Inibidores Seletivos da Cicloxigenase-2

Possuem propriedades semelhantes aos AINEs não seletivos, no entanto, as complicações gastroduodenais são menores. Os inibidores seletivos da COX-2 interferem com a função renal como os outros anti-inflamatórios e podem afetar o controlo da tensão arterial (TA), devem ser usados com precaução em doentes dislipidémicos, hipertensos, diabéticos e em fumadores. Não modificam a agregação plaquetária podendo haver maior incidência de complicações trombóticas com o seu uso, os doentes que necessitam de ser medicados com antiagregantes plaquetários e que têm indicação para utilização do ácido acetilsalicílico devem mantê-la quando estiver indicada a terapêutica de um inibidor seletivo da COX-2.⁵⁷

O celecoxib e o etoricoxib são os fármacos aprovados para utilização na terapêutica sintomática da OA.⁵¹

3.2.1.4. Corticosteróides

Podem ser utilizados para o tratamento da dor inflamatória severa, administrados sistémica ou localmente. A administração sistémica está limitada pelo aparecimento de efeitos adversos graves. O uso de injeção intra-articular com corticosteroides é uma opção em doentes com gonalgia aguda e em doentes com derrame intra-auricular ou com sinais inflamatórios.^{55,57}

As doses são definidas de acordo com a articulação a ser tratada e a aplicação intra-articular de corticosteroides não deve ser feita mais de uma vez, a cada quatro meses, pois o uso destes fármacos a longo prazo não está estabelecido. A injeção intra-articular pode causar efeitos locais, nomeadamente infeção da articulação, osteonecrose, rutura do tendão e atrofia no local de injeção, hiperglicemia, edema, aumento da TA e dispepsia.¹

3.2.1.5. Analgésicos Opioides

Os analgésicos opioides atuam a nível do sistema nervoso central (SNC), sendo a analgesia o principal interesse clínico. Ligam-se a recetores opioides, em que a intensidade de ação e dos efeitos adversos dependem do tipo de recetor a que se ligam. Doentes que não respondem ao tramadol podem ser candidatos a terapêuticas com opioides mais potentes.^{55,58}

Este grupo de fármacos pode ser considerado como uma última linha de tratamento, sendo indicados apenas em caso de ineficácia da restante terapêutica e em doentes de alto risco cirúrgico. Estes fármacos possuem alto risco aditivo, por esse motivo, a terapêutica é sempre iniciada com opioides fracos, por vezes associados ao paracetamol e quando estes perdem a eficácia recorrem-se a opioides fortes de libertação prolongada.^{55,58}

O tramadol é o opioide mais utilizado e possui um mecanismo de ação díspar dos restantes fármacos do grupo. É definido como um opioide fraco porque tem pouca afinidade para os recetores alvo. É uma alternativa em doentes com dores moderadas a graves que não toleram os AINEs, podendo utilizar-se, em casos de tolerância, em associação com estes.

Um ponto fraco deste fármaco é que não possui atividade anti-inflamatória limitando a sua efetividade na OA. É importante avaliar a necessidade de ajuste de doses e de uso, particularmente em idosos, visto que a sua função renal e hepática podem estar comprometidas. O tramadol apresenta pouca tolerabilidade, acarretando efeitos secundários que podem invalidar a adesão à terapêutica nomeadamente, náuseas, vômitos e tonturas.^{1,57}

3.2.1.6. Fármacos Sintomáticos de Ação Lenta na OA

Os fármacos de ação lenta para o tratamento sintomático da osteoartrose (*symptomatic slow acting drugs for OA – SYSADOA*), nomeadamente, o sulfato de glucosamina, o sulfato de condroitina, a diacarina, parecem ter ação condoprotetora modificando a evolução da OA, no entanto, não existe consenso na literatura relativamente à eficácia destes fármacos.^{50,55}

O sulfato de condroitina parece atuar nas metaloproteases e tem-se mostrado ativo no alívio dos sintomas artrósicos do joelho e anca, melhorando a função articular. Por sua vez, o sulfato de glucosamina estimula a reparação cartilaginosa demonstrando alívio sintomático na OA.^{50,55}

Por sua vez, a associação de sulfato de condroitina com sulfato de glucosamina tem mostrado bons resultados, quando utilizados por longos períodos de tempo. A dose diária recomendada (DDR) é de 1500 mg de glucosamina e 1200 mg de sulfato de condroitina.^{8,31,32}

Os efeitos adversos da glucosamina são distensão abdominal, flatulência e cólicas. Deve ser evitada a sua prescrição a indivíduos que apresentem alergia ao marisco. O efeito adverso mais prevalente da condroitina inclui as náuseas.^{59,60}

3.2.1.7. Ácido Hialurónico

A terapia intra-articular com ácido hialurónico (AH) está indicada em doentes que não respondem à restante terapêutica, sendo uma alternativa na palição da dor.⁶¹

O AH é um constituinte da cartilagem, a sua ação consiste em lubrificar a articulação reduzindo o impacto quando ocorrem movimentos de grande intensidade.

Numa situação de OA este composto está reduzido, a administração de injeções de AH repõe temporariamente a viscosidade do líquido sinovial reduzindo a dor na articulação. Apesar de até à data não existirem estudos conclusivos, o AH apresenta resultados promissores, os doentes referem melhorias ao fim de poucas semanas e os resultados mantêm-se durante vários meses.⁴⁹

Este fármaco é bem tolerado, no entanto, existem registos de reações cutâneas no local da aplicação e de edema agudo da articulação.⁵⁵

3.2.1.8. Terapêutica Tópica

Nos doentes com dor ligeira a moderada, que não obtenham resultados com paracetamol, e não estejam aptos a terapêutica sistémica, o uso de analgésicos tópicos como os AINEs e a capsaicina, é apropriado como terapêutica adjuvante ou em monoterapia, especialmente na dor ligeira a moderada e com poucas articulações envolvidas.⁵⁵

A eficácia dos agentes tópicos é questionável devido ao facto de se tratar de uma articulação profunda. Contudo, vários estudos testemunham os resultados do diclofenac em tratamentos de longo prazo em casos de OA do joelho.⁵⁵

Os efeitos adversos relacionam-se essencialmente com reações, como sensibilidade, dermatite de contacto e fotodermatite no local de aplicação. Dependendo da concentração do AINE, as formulações tópicas podem ser aplicadas até quatro vezes ao dia, reduzindo para duas vezes ao dia com a continuidade do tratamento.⁵⁵

Neste tipo de formulações é habitual associar-se a capsaicina ao AINE.

A capsaicina é uma substância derivada das pimentas vermelhas e a sua eficácia é notória apenas em tratamentos prologados. Geralmente a aplicação é bem tolerada, mas alguns doentes relatam sensação de queimadura ou ardor no local de aplicação.^{55,61}

4. Fitoterapia na atualidade

Desde o início dos tempos, que as plantas são a maior fonte de medicamentos para o tratamento das doenças humanas estando a fitoterapia estritamente ligada à evolução medicinal e farmacêutica. No início do séc. XX, a utilização das plantas medicinais entrou

em declínio, o desenvolvimento da síntese química cresceu exponencialmente e a fitoterapia foi esvalorizada. Surgiram medicamentos de síntese capazes de erradicar patologias às quais as plantas não apresentaram eficácia terapêutica.⁶²

Contudo, com o aumento da esperança média de vida e com o sedentarismo surgem as doenças degenerativas, assim como os problemas devido ao uso contínuo e prolongado de medicamentos. Com este panorama surge novamente a necessidade de mudar de paradigma. Em fitoterapia, além da eficácia, mostrou-se fulcral analisar padrões de segurança e qualidade através de ensaios clínicos sistematizados. A nível económico, o desenvolvimento das marcas revelou ser outro grande obstáculo para a fitoterapia, sendo a sua aplicação remetida a países em vias de desenvolvimento.⁶²

Devido aos efeitos secundários dos medicamentos convencionais, do efeito aditivo de alguns e da resistência dos microrganismos cada vez maior aos antibióticos, surge a necessidade de encontrar terapêuticas alternativas utilizando produtos naturais eventualmente menos nocivos e mais resistentes à ação dos microrganismos. Atualmente, a fitoterapia constitui um ramo da terapêutica relevante visto que hoje em dia, o conhecimento técnico-científico permite demonstrar a segurança e o perfil terapêutico de várias plantas medicinais, possibilitando a preparação galénica de extratos padronizados. O ramo da fitoterapia tem vindo a permutar o seu conteúdo tradicional por conhecimento técnico-científico assegurando qualidade, eficácia e segurança das plantas medicinais.⁶²

Em Portugal, de acordo com o Decreto-Lei 196/2006 redigido no Estatuto do Medicamento, um medicamento à base de plantas é definido como: *“qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas.”*⁶³

As preparações à base de plantas consistem em preparações obtidas através do tratamento de substâncias derivadas de plantas através de processos como a extração, destilação, fracionamento, purificação, fermentação, etc. Existem na forma de pós, tinturas, extratos, óleos essenciais, sucos e exsudados transformados. A administração é realizada em concordância com dosagem, posologia, e via de administração específica, garantindo eficácia terapêutica e segurança.⁶²

5. Aplicação da fitoterapia na Osteoartrose

O uso de tratamentos complementares e alternativos (TCA) tem vindo a aumentar em reumatologia. Num estudo longitudinal de Jaya K. *et al*, numa amostra de 232 doentes reumáticos, inferiu que cerca de 47% dos indivíduos com OA recorre a este tipo de tratamento, em que os tratamentos que utilizam produtos à base de plantas representam 17% das TCA na área das DR, sendo a restante fração atribuída a terapia de massagem e quiroprática. Dentro da categoria dos TCA, os medicamentos à base de plantas são vulgarmente utilizados, pois, apresentam fácil acessibilidade e reivindicam uma longa história de qualidade, segurança e eficácia.^{8,64}

Embora os reumatologistas demonstrem ceticismo relativamente ao uso de TCA, os doentes parecem estar satisfeitos com os resultados. Um estudo de coorte americano realizado no início da década com o objetivo de avaliar o impacto do uso de TCA em DR concluiu que aproximadamente 34% dos doentes recorriam a TCA, 12% começaram a utilizar durante o período de estudo e 22% abandonaram as TCA, essencialmente por motivos económicos. Também se verificou que os doentes raramente assumem perante o médico a utilização de medicamentos à base de plantas, negligenciando a sua possível interação com a terapêutica farmacológica.⁶⁵

É importante considerar a interação entre medicamentos à base de plantas e a terapêutica convencional tanto a nível farmacodinâmico como a nível farmacocinético, por exemplo, alterando os efeitos terapêuticos e induzindo ou inibindo o citocromo P₄₅₀, respetivamente. O uso de terapias à base de plantas concomitantemente com a medicina convencional, demonstra diversos benefícios, mas necessita de ser monitorizado de forma a impedir consequências indesejadas.⁷

A intervenção farmacológica convencional da OA inclui o paracetamol, AINEs, analgésicos tópicos, analgésicos opioides e injetáveis intra-articulares de corticosteróides. No entanto, estes tratamentos mostram-se ineficazes, e em alguns doentes, os AINEs apresentam numerosos efeitos adversos. Complicações gastrointestinais são frequentemente relatadas com o uso de AINEs, contabilizam-se 12000 hospitalizações e cerca de 2000 mortes atribuídas ao uso destes fármacos no Reino Unido, todos os anos. Perante este panorama surge a necessidade de encontrar uma terapêutica segura e eficaz para doentes que não respondem bem ao tratamento farmacológico convencional.^{64,66}

A aplicação da fitoterapia como terapia coadjuvante e preventiva da OA tem sido revista pela comunidade científica. Os artigos de revisão em fitoterapia aplicada à reumatologia focam-se essencialmente nas seguintes plantas: *Harpagophytum procumbens* DC, *Salix* spp., *Uncaria tomentosa* (Willd.), *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel., *Borago officinalis* L., *Urtica dioica* L., entre outras.^{64,66,67}

6. Plantas com potencial terapêutico no tratamento da OA aprovadas pela Comissão Europeia (CE)

Organismos como a CE, a *European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ESCOP), o *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) e a OMS assumem um papel importante na implementação e legalização da Fitoterapia. Estas entidades responsabilizam-se pela definição dos critérios de seleção e registo oficial das plantas medicinais, dando a conhecer a lista de plantas seguras, eficazes, cientificamente reconhecidas e aprovadas, para fins terapêuticos.

No que se refere à AO, até à data foram somente aprovadas três plantas, o *Harpagophytum procumbens* D.C, o extrato lipídico dos frutos de *Capsicum annum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser e das variedades de frutos pequenos de *C. frutescens* L. e *Urtica dioica* L. e *Urtica urens* L.

6.1. *Harpagophytum procumbens* D.C. (Garra-do-diabo)

Vulgarmente apelidado de garra-do-diabo, *Harpagophytum procumbens* D.C. pertence à família das Pedaliáceas e é uma planta rastejante perene originária das savanas do Kalahari, Namíbia, Botswana e África do Sul. Utilizam-se, geralmente, as suas raízes secundárias tuberizadas.⁶²

Os seus constituintes compreendem iridóides muito amargos, especialmente o harpágósido, com 0.1 a 2% de harpágido, procumbido e procombósido. Também estão presentes nesta planta flavonoides, fitosteróis, ácido cinâmico, ceras e diversos glúcidos. A Farmacopeia Portuguesa (F.P.) IX exige no mínimo 1,2% de harpágósido, em relação ao fármaco seco.⁶²

A sua atividade farmacológica é essencialmente atribuída ao harpagósido e compreende redução da inflamação e da dor sobre o sistema locomotor, verificando-se intervenção no processo inflamatório através da inibição da prostaglandina-sintetase. O harpagósido intervém na biossíntese de eicosanoides e na produção de NO (monóxido de azoto).⁶⁸ Num estudo em que se objetivou analisar a eficácia e segurança deste fármaco vegetal, 122 doentes com OA no joelho e na anca foram tratados com cápsulas de 433 mg de *H. procumbens* seis vezes ao dia, durante 16 semanas enquanto que o grupo de controlo foi tratado com Diacereína. Os resultados determinaram uma melhoria dos doentes evidenciada pela escala visual e analógica da dor e pelo índice de Lequesne.⁶⁸

Outro estudo de larga escala com uma amostra de 250 doentes com OA do joelho (n=61), da anca (n=61) ou dor lombar inespecífica (n=104) decorreu ao longo de seis semanas administrando-se diariamente 60 mg de harpagósido aos doentes. Após 8 semanas verificou-se melhoria de 35 e 37% avaliada pelo índice WOMAC nos doentes com OA da anca e do joelho, respetivamente. Ao calcular a média de todos os índices de dor, os doentes com OA na anca apresentavam uma melhoria de 54% enquanto que os que detinham OA no joelho demonstraram melhoria de 38%. Apesar das limitações deste estudo, especialmente do facto de não existir um grupo de controle, verificou-se um benefício significativo de *H. procumbens* na dor artrítica.⁶⁸

Estudos clínicos realizados, *in vitro*, em modelos experimentais de inflamação também confirmaram os efeitos analgésico e anti-inflamatório de *H. procumbens*. Por sua vez, em cultura de condrócitos de coelhos observou-se o efeito condoprotetor do harpagósido por inibição da MMP-2 (metaloproteinase da matriz).⁶⁸

Por analogia, pode comparar-se os mecanismos de *H. procumbens* aos dos AINEs, devido à semelhança das interações com os mediadores das vias metabólicas da COX, da lipoxigenase (LOX) e do ácido araquidónico (AA), na produção de NO e libertação de citocinas.⁶⁸

Estas propriedades favorecem o uso de extrato de garra-do-diabo em DR, AR, OA, bursites, fibromialgias, fibrosites, epicondilites e traumatismos. A sua utilização prolongada em DR inflamatórias, permite reduzir a dosagem de AINEs e corticosteróides.^{62,68}

O seu uso é aprovado pela CE em diversas situações patológicas, inclusive em processos degenerativos e inflamatórios do aparelho locomotor como é o caso da OA. Por sua vez, esta espécie está contraindicado em situações de úlceras gástricas e duodenais, em casos de obstrução das vias biliares.⁶² Os efeitos secundários incluem essencialmente perturbações gástricas devido ao sabor amargo e que são mais acentuados em preparações líquidas.⁶⁹

Quanto à forma de administração e posologia é variável consoante a preparação galénica. No caso de preparações líquidas na forma de macerado, a preparação é a seguinte: 3 colheres de sobremesa de raízes secundárias trituradas em 750 ml de água, deverá ser macerado durante 8 horas sendo a toma aconselhada 3 vezes ao dia, adoçado, antes das refeições. No caso de tintura, a proporção aconselhada é 1:10, sendo a posologia 50 a 100 gotas duas a quatro vezes ao dia. O extrato seco é administrado na porção de 3:1, de 1 a 2 g por dia. Quanto ao pó em cápsulas recomenda-se a toma de 2 a 3 g por dia, durante 2 meses com intervalos de 1 a 2 semanas.⁶²

6.2. Pimento de caiena (Extrato lipídico dos frutos de *Capsicum annum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser e das variedades de frutos pequenos de *C. frutescens* L.)

São várias as designações atribuídas aos frutos de *Capsicum annum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser e das variedades de frutos pequenos de *C. frutescens* L, destacam-se, cápsico, malagueta, pimentão, pimento-de-caiena, pimenta-encarnada, entre outros. Esta planta perene é originária das regiões da América Tropical mas atualmente é cultivada a nível mundial, essencialmente, em zonas quentes.⁶²

Os frutos são constituídos maioritariamente por alcalóide-amidas, destacando-se a capsaïcina (0,5-1%), di-hidrocapsaïcina, nor-hidrocapsaïcina e homocapsaïcina, caratenoides (capsantina e capsorrubina), flavonoides, óleo essencial (0,5%) e vitaminas B1, B2 e C.⁷⁰

A F.P. IX refere que o teor mínimo em capsaicinoides totais expressos em capsaïcina é de 0,4% na forma de fármaco seco (frutos). O teor é mais elevado (6,5-8%, m/m) no óleo-resina refinada e titulada de pimento de caiena.⁷¹

Pimento-de-caiena, em afeções reumáticas, osteoarticulares, espasmos e neuralgias é utilizado topicamente devido à sua ação rubefaciente e carminativa com efeito analgésico. A CE aprova o seu uso externo em crianças a partir dos 6 anos de idade.^{62,72}

A capsaïcina possui vastas propriedades farmacológicas. É o principal componente ativo do pimento de caiena, sendo também o princípio ativo responsável por atribuir a característica picante da espécie. O potencial anti-inflamatório da malagueta é também atribuído aos metabolitos fenólicos incluindo os flavonóides.^{70,72}

De Silva *et al*, num estudo clínico randomizado em doentes com OA comparou o uso de TCA com placebos ou tratamentos convencionais. No que respeita à eficácia do gel de capsaïcina, em quatro estudos foi realizada uma avaliação comparando-se os resultados com o placebo e, por sua vez, um quinto grupo foi comparado com o placebo e com um gel de gliceril trinitrato. Em três ensaios, os doentes aplicaram 0,025% de capsaïcina quatro vezes ao dia, realizando um tratamento que durou entre 4 e 12 semanas. Nos restantes ensaios, utilizou-se 0,015% de capsaïcina uma vez por dia, durante 6 semanas e 0,075% de capsaïcina, quatro vezes ao dia, durante 4 semanas. Em todos os ensaios, o gel de capsaïcina demonstrou ser significativamente mais eficaz na melhoria da dor do que o placebo e uma eficácia comparável à do gel gliceril trinitrato no ensaio único. No estudo de 12 semanas, no final do tratamento, houve uma redução de dor de 53% em comparação com 27% do placebo, enquanto que no estudo de 4 semanas com as reduções comparáveis foi de 33 e 20%. Os ensaios também relataram melhoria significativa, comparado com o placebo, a nível da dor sentida no movimento e avaliação global do doente. Os efeitos adversos comumente relatados pelos doentes incluíram sensação de vermelhidão e ardor.⁷³

Cameron M. *et al.*, na sua revisão ao tema relata vários estudos randomizados que avaliaram *in vivo* a eficácia de capsaïcina em gel. Numa amostra de 456 doentes com OA que aplicou topicamente 0,025% ou 0,075% de gel de pimento-de-caiena, quatro vezes ao dia, comparada com doentes que realizaram tratamento placebo durante três a quatro semanas, inferiu-se, essencialmente através da escala visual analógica da dor, que a capsaïcina tópica reduziu significativamente a dor de OA em várias articulações. O estudo duplo cego associado foi comprometido devido à sensação de queimadura no local de aplicação do gel.⁷⁴

Relativamente ao mecanismo de ação, a capsaïcina, é um agonista seletivo para o recetor de potencial transitório do tipo vanilóide 1 (TRPV-1), expressado maioritariamente nas fibras C e em menor extensão fibras A δ . Quando se expõe a lesão a elevadas concentrações de capsaïcina este provoca uma despolarização reversível dos nociceptores hiperativos TRPV-1.⁷⁰

Apesar de só estar aprovado pela CE o uso externo, alguns estudos clínicos evidenciam a sua administração via oral. A administração poderá ser na forma de tintura numa porção 1:10, sendo a posologia 10 gotas no início da manhã, ou em cápsulas, sendo a dose recomendada de 10 g, no início das refeições.⁶²

Este produto natural está contraindicado em situações de gastrite, úlceras gastroduodenais e não deve ser administrado concomitantemente com inibidores da monoamina oxidase (IMAO) nem com anti-hipertensivos.⁶²

Quando aplicado externamente, pode causar irritação, sensação de queimadura e eritema, originando, por vezes dermatite de contacto. Por estes motivos deve ser usado com precaução, de forma a evitar a sua ação vesicante, deverá ser aplicado na pele intacta e evitar-se o contacto com os olhos. Tópicamente usa-se o óleo-resina de pimento de caiena (extrato lipídico dos frutos) em gel ou em creme titulado a 8% capsaïcina.⁶²

6.3. Urtiga (*Urtica dioica* L. e *Urtica urens* L.)

Urtica dioica L., urtiga-maior, e *Urtica urens* L., são plantas pertencentes à Família das Urticáceas. Popularmente estas plantas são designadas de ortiga, urtigão ou urtiga.⁶²

Esta é uma planta vivaz das regiões temperadas da Europa, África, Andes e Austrália, presente em locais cultivados, húmidos e sombrios fora das zonas da planície.⁶²

Utilizam-se as partes aéreas floridas e raízes. Nas partes aéreas podem ser encontrados os flavonoides (0,7 a 1,8%) derivados dos quercetol, campferol e ramnetol; carotenoides (β -caroteno e xantofila); clorofila; sais minerais; ácidos orgânicos; provitamina A; mucilagens; β -sitosterol; vitaminas C e do complexo B e nitratos. Nos tricomas estão presentes, acetilcolina, histamina, serotonina e ácido fórmico.⁶²

Por sua vez, nas raízes podem ser encontrados taninos; linhanos; fitosteróis; ceramidas; fenilpropanos; polifenóis, monoterpénóides, lectinas; polissacáridos e sais minerais.⁶²

Quanto à ação farmacológica, as partes aéreas possuem ação diurética, anti-inflamatória, remineralizante, ligeiramente hipotensora e hipoglicemiante. As folhas aplicadas topicamente têm ação rubefaciente devido à composição dos tricomas.^{62,75}

Estudos clínicos demonstraram a ação anti-inflamatória de *U. dioica*, esta atividade remete para a utilização desta espécie em doenças inflamatórias crónicas como é o caso da OA. Os flavonoides e compostos fenólicos presentes no extrato de *U. dioica* parecem ser os responsáveis pela sua ação terapêutica, visto que, modulam as atividades dos mastócitos, macrófagos, linfócitos e neutrófilos e a atividade do metabolismo enzimático do AA, interferindo na síntese de prostaglandinas, leucotrienos e NO.^{76,77} Hajhashemi *et al.* estudou em modelos animais a eficácia de *U. dioica*, preparando um extrato hidroalcoólico das suas folhas que posteriormente foi liofilizado e administrado à população da amostra em estudo. Distribuiu-se a amostra em seis grupos e avaliou-se a atividade anti-inflamatória e antinociceptiva dos extratos, dose-dependente, após ter sido induzida na amostra edema e inflamação. Os resultados confirmam que o uso do extrato vegetal em situações de dor e inflamação apresentam eficácia terapêutica.⁷⁶

A CE aprova o uso das partes aéreas floridas e folhas administrado internamente e aplicado topicamente na terapêutica de suporte a DR. O uso da ortiga está contraindicado em situações de edema provocados por insuficiência cardíaca ou renal.⁷⁸

Relativamente aos efeitos secundários, destaca-se por via interna a irritação da mucosa gástrica e a nível tópico a irritação cutânea. Em doentes hipertensos, com cardiopatias, insuficiência renal e diabéticos o seu uso deverá ser ponderado.⁶²

As partes aéreas floridas são administradas numa dose média diária de 8 a 12 g, na forma de cozimento, tintura, extrato seco ou suco de planta recente. Quanto à aplicação externa pode ser aplicado cozimento (de raízes) sendo a dose média diária 4 a 6 g.⁶²

7. Plantas de uso tradicional com ação anti-inflamatória usadas na OA

Existem várias plantas de uso tradicional com ação anti-inflamatória, que parecem ser úteis no tratamento da OA, contudo, a CE não aprovou o seu uso terapêutico pela insuficiência de ensaios clínicos realizados até à data. Destacam-se o choupo, freixo, salgueiro e o incenso indiano.

7.1. Anti-inflamatórios com salicilatos

7.1.1.1. *Populus tremuloides* Michx, sin. *P.tremula* L. (Choupo-tremedor)

O choupo-tremedor pertence à família das Salicáceas e é uma árvore nativa da América do Norte, que cresce ao longo de rios e vales, cultivado em regiões temperadas. As partes utilizadas da planta são as cascas dos ramos, folhas, e as gemas foliares.^{62,79}

Dos seus constituintes, destacam-se os glucósidos salicílicos, como a salicina, salicortina, alguns derivados do ácido benzóico como a populina, tremuloidina e tremulacina. Também estão presentes flavonoides, taninos, amirinas, ceras, glúcidos, zinco e linhanos.⁷⁹

O choupo-tremedor possui atividade anti-inflamatória, antibacteriana, antipirética, espasmolítica e uricosúrica. Quanto ao mecanismo de ação, os derivados salicílicos atuam como profármacos convertendo-se, em última instância, em ácido salicílico.^{62,79}

As folhas desta espécie vegetal estão indicadas em situações de dores reumáticas. Contudo, outras aplicações têm sido também descritas: disúria por adenoma prostático. As gemas podem ser aplicadas no tratamento de hemorroidas, feridas e queimaduras.⁷⁹

Os salicilatos apresentam toxicidade a nível gástrico e renal, podendo também causar náuseas e vômitos. O seu uso está contraindicado em grávidas e na amamentação.

A administração deverá corresponder, no máximo, a 10 g de fármaco. Utiliza-se cozimento a 3% em que devem ser tomadas várias chávenas por dia e extrato fluido (1:1

em álcool a 25%) em que devem ser administrados 1 a 4 ml, 3 vezes ao dia. O chuponegro (*Populus nigra* L.) e o choupo-branco (*Populus alba* L.), possuem as mesmas características e indicações terapêuticas que o choupo-tremedor.^{62,79}

7.1.1.2. Salgueiro (*Salix spp.*)

O salgueiro, vulgarmente designado como salgueiro branco, sinceiro, ou vimeiro-branco é uma árvore originária da Europa que se encontra no Norte de África e da Ásia junto aos cursos de água e zonas húmidas. Cresce espontaneamente na margem dos rios, valas e lugares húmidos do continente.⁶²

Utilizam-se maioritariamente as cascas dos ramos jovens e com menos frequência as folhas por terem um menor teor em salicina. Os seus constituintes maioritários são: glicósidos e esteres salicílicos, nomeadamente salicina e salicortina; taninos catéquicos, heterósidos de fenóis, ácidos fenólicos; flavonóides.^{62,79}

Mecanicamente, a salicina origina por hidrólise o álcool salicílico que, por oxidação metabólica, origina o ácido salicílico. A atividade biológica dos derivados do ácido salicílico consiste na inibição da síntese das prostaglandinas por inibição da COX.⁸⁰

O salgueiro é utilizado como analgésico antipirético e anti-inflamatório nas DR, nomeadamente em tratamentos de mialgias, artralgias e na OA.

De acordo com a FP IX, o teor em derivados salicílicos expressos em salicilina não deve ser inferior a 1,5%. Esta planta está contraindicada em doentes com hipersensibilidade aos derivados salicílicos ou quando há úlceras gastrointestinais.⁷¹

Deverá ser considerada a possível interação com medicamentos antiagregantes plaquetários ou anti-inflamatórios.⁶²

7.2. Anti-inflamatórios com cumarinas e iridoides

7.2.1.1. *Fraxinus excelsior* L. (freixo europeu) ou *Fraxinus oxyphylla* M. Bieb

O freixo-europeu também denominado quinda-da-europa é uma árvore da Europa não mediterrânica geralmente presente em bosques húmidos, solos férteis e calcáricos. Em Portugal, esta planta é cultivada ao longo os cursos de água e em vales. Geralmente utilizam-se as folhas, folíolos e, por vezes, a casca.^{79,81}

Nas folhas encontram-se taninos, iridoides e, em menor quantidade, cumarinas, flavonóides, derivados hidroxicinâmicos, glúcidos e mucilagens. As cascas por sua vez, possuem maiores quantidades de heterósidos cumarínicos, taninos e iridoides monoterpénicos.^{62,79}

A FP IX descreve que as folhas devem conter no mínimo 2,5 % de derivados hidroxinâmicos expressos em ácido clorogénico em relação ao fármaco seco.⁶²

A atividade farmacológica do freixo é distinta considerando as folhas e as cascas. As folhas possuem ação diurética, uricosúrica e anti-inflamatória devido aos compostos cumarínicos e aos flavonoides. A atividade vasoprotetora, venotónica e laxante também está associada às folhas. As cascas, possuem ação antipirética, analgésica, adstringente, anti-inflamatória e antioxidante.⁶²

Devido às propriedades acima referidas a espécie vegetal pode ser utilizada em DR, processos inflamatórios, gota, edema, retenção de líquidos, circulação venosa, gripe e obstipação, e as cascas são utilizadas como terapêutica em casos febris como cicatrizante e em úlceras cutâneas.^{62,79,81}

Apesar de não serem conhecidos efeitos secundários desta espécie vegetal deverá ser evitado em situações de gastrites e em doentes medicados com anti-hipertensores ou cardiotónicos.⁶²

7.3. Anti-inflamatórios com outros constituintes

7.3.1.1. *Boswellia serrata* Triana & Planch (Incenso Indiano)

O incenso indiano, *Boswellia serrata* tem ganho destaque terapêutico nos últimos anos, esta planta da família das Burseráceas, é originária das zonas tropicais da Índia.⁸² É vastamente usada no sistema médico Ayurvedic, sendo o seu uso europeu ainda pouco considerável visto que a sua ação terapêutica não está claramente evidenciada em ensaios clínicos.⁶⁵

Boswellia serrata é constituída por óleo essencial (5 a 10%) com α -pineno, felandreno, α -tuieno, cadineno, sesquiterpenos como principais constituintes; resina (cerca de 60%) com ácidos bosvélicos livres e combinados, e gomas e mucilagens (10 a 15%).^{62,79}

Este composto caracteriza-se pela sua atividade farmacológica antisséptica, anti-inflamatória, mucolítica e expetorante atribuída pelos ácidos bosvélicos e ao óleo essencial. *B. serrata* atua em duas vias inflamatórias na OA. A nível da inibição da 5-lipoxigenase e consecutivamente a produção de leucotrienos, controlando a inflamação e inibindo o TNF- α , impedido libertação de enzimas proteolíticas pelos macrófagos e a produção de outras citocinas, como a IL-6 e IL-13.^{62,82}

Foi realizado um estudo, duplamente cego, randomizado, controlado por placebo para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do extrato *Boswellia serrata* em 30 doentes com OA no joelho realizado durante oito semanas. Os resultados determinaram que o grupo que foi tratado com o extrato relatava diminuição da dor no joelho, aumento da flexão do joelho e da resistência em caminhadas a pé comparativamente com o grupo de controle. Também se verificou a diminuição de frequência de edema naquela articulação apesar de não serem visíveis alterações a nível radiológico. As diferenças observadas entre os doentes tratados com o extrato e o placebo sendo estatisticamente significativas, são clinicamente relevantes. Considerando a amostra, verificou-se que o extrato foi bem tolerado na população em geral. Surgiram queixas gastrointestinais de pouca relevância pelo que se pode inferir que *Boswellia serrata* está recomendada nos doentes com OA e possivelmente com outra forma de DR.⁸³

Internamente é amplamente usada em casos de DR, AR, como também em infecções respiratórias e urinárias. Externamente é utilizada em dermatites, mialgias e em dores articulares. A aplicação de *Boswellia serrata* está contraindicada na gravidez, durante a amamentação e em crianças com idade inferior a 6 anos. O óleo essencial é neurotóxico e possui efeito teratogénico e abortivo.^{62,82}

A administração oral é feita por cápsulas contendo 150 mg de ácidos bosvélicos, três vezes ao dia. Externamente usam-se emplastos e linimentos com 2 a 3% de incenso indiano. A nível cutâneo este produto natural poderá causar irritação.⁶²

8. Importância do Farmacêutico no tratamento da OA

Segundo a OMS, o farmacêutico é uma fração fundamental na promoção da saúde pública e no uso racional do medicamento. É da responsabilidade do farmacêutico, transmitir ao doente toda a informação relevante sobre o medicamento e a sua utilização.⁸⁴

No que concerne aos suplementos alimentares e aos medicamentos à base de plantas o cenário é semelhante, o farmacêutico deve informar o doente sobre as condições de utilização e administração do produto assim como, elucidar o doente das circunstâncias em que deverá recorrer a consulta médica. O farmacêutico tem autonomia de proceder, ou não, à dispensa resultando esta decisão de uma avaliação global da situação. No ato de aconselhamento, é fulcral transmitir ao doente que tanto os suplementos alimentares como os medicamentos à base plantas possuem compostos bioativos passíveis de alterar a farmacocinética e farmacodinâmica de outros medicamentos que o doente esteja a tomar simultaneamente.⁸⁴

No mercado existem vários suplementos alimentares que possuem fármacos sintomáticos de ação lenta na OA, que demonstraram, em estudos clínicos, a importância da nutrição da cartilagem e das articulações destacando-se sulfato de glucosamina e sulfato de condroitina geralmente associados a HA. No que concerne aos medicamentos à base de plantas, o extrato resina Incenso Indiano, Garra-do-Diabo, Urtiga Branca, na forma de cápsulas, e Cápsico, em gel, estão disponíveis no mercado com vista à manutenção das articulações, redução da dor e da inflamação aquando uma toma prolongada.⁸⁵⁻⁸⁷

O tratamento da OA possui uma componente farmacológica e outra não-farmacológica associadas na íntegra, sendo que, caso não sejam efetivas o doente deverá ser submetido a cirurgia. Nesta patologia extremamente prevalente, as principais intervenções do farmacêutico, profissional de saúde que lida de forma muito próxima com o doente, consistem na identificação precoce da doença, na educação para a saúde do doente, atuando essencialmente nos fatores de risco modificáveis. O acompanhamento farmacêutico é de extrema relevância, para que se garanta a adesão à terapêutica, a efetividade e segurança do tratamento e deverá ser realizado sempre de forma personalizada envolvendo e responsabilizando o doente pela gestão da patologia e da terapêutica.^{9,55,88}

9. Conclusões Finais

As DR representam um importante problema médico, social e económico nos países desenvolvidos, a OA é a mais prevalente das DR.

A OA sofreu nos últimos anos alguns desenvolvimentos relevantes no seu conhecimento modificando de forma considerável a sua abordagem clínica e terapêutica. Esta patologia deixou de ser vista como “a doença dos idosos”, e passou a ser considerada uma “uma doença eminentemente inflamatória”.

A OA possui uma etiologia multifatorial que resulta da interação de vários fatores de risco modificáveis e não modificáveis. A compreensão de todos os aspetos que envolvem esta condição permite prevenir e diagnosticar precocemente a doença, identificando os doentes com OA e permitindo estratégias de tratamento precoce, assim como medidas de saúde pública.

O tratamento farmacológico da OA inclui essencialmente o paracetamol, os AINEs e os inibidores da COX₂. Desfavoravelmente, os AINEs apresentam pouca tolerância a nível gástrico e os inibidores seletivos da COX₂, apesar da menor agressividade gastroduodenal, causam complicações renais e cardiovasculares.

A fitoterapia surge como um complemento sinérgico promissor com vista a impedir a progressão da doença e a reduzir a incidência de efeitos secundários resultantes do tratamento farmacológico.

Muitas plantas apresentam potencial terapêutico para tratamento coadjuvante e preventivo da OA, no entanto, é necessário basear a sua aplicação em evidência. É imperativo realizar estudos clínicos com uma amostra representativa, definindo de dose-resposta, avaliar de efeitos secundários e adversos associados aos tratamentos prolongados com fitoterápicos. Até à data, apenas três plantas estão aprovadas para uso na OA.

10. Referências Bibliográficas

1. Saúde D. Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas. Direção Geral de Saúde. 2005;
2. World Health Organization. The Burden Of Musculoskeletal Conditions at the start of the new millenium. 2003.
3. Lidgren L. The Bone and Joint Decade 2000–2010 An update. *Acta Orthop Scand.* 2000;71(1):3–6.
4. Branco JC. EpiReumaPt Reuma Census: Um projeto indispensável e singular EpiReumaPt Reuma Census: A unique and indispensable project. *EpiReumaPT.* 2011;
5. Hügle T, Geurts J, Nüesch C, Müller-Gerbl M, Valderrabano V. Aging and Osteoarthritis: An Inevitable Encounter? *J. Aging Res.* 2012;7.
6. David T Felson. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2009;11.
7. Antonio GD. Phytotherapy in primary health care Fitoterapia na atenção primária à saúde. *Rev Saúde Pública.* 2014;48(3):541–553.
8. Barnes PM, Powell-Griner E, Mcfann K, Nahin RL. Complementary and Alternative Medicine Use Among Adults: United States, 2002. *Natl. Cent. Complement. Altern. Med. Natl. Institutes Heal. Abstr.* 2002;343:2–20.
9. Cardoso Jaime Branco José António P Silva Margarida Cruz Maria Manuela Costa AC, Anabela Cardoso Assistente Hospitalar de Reumatologia Jaime Branco AC, António Silva JP, Cruz Assistente Hospitalar de Reumatologia – Caldas da Rainha Maria Manuela Costa MH, Vítor Alves Apoio informático Luciano Chastre Impressão Europress C. Regras de ouro em reumatologia. *Liga contra as Doenças Reumáticas.* 2005;
10. Direção-Geral da Saúde - Divisão das Doenças Genéticas C e G. Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas. 2004.

11. Moskowitz RW. The burden of osteoarthritis: clinical and quality-of-life issues. *Am. J. Manag. Care.* 2009;15(8):S223-229.
12. Albino A, Carlos J, Filipa R, José M, Gomes M, Ramos F, et al. *Acta Reumatológica Portuguesa. Soc. Port. Reumatol.* 2011;36.
13. Branco JC, Canhão H. EpiReumaPt – desenvolvimento e consequências. *Acta Reum. Port.* 2015;40:106–109.
14. EpiReumaPt Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal. *EpiReumaPT.* 2013;
15. Branco J, Rodrigues A. Prevalence, physical and mental health patterns of rheumatic and musculoskeletal diseases in Portugal: results from a national survey.
16. Health EATBM. European Action Towards Better Musculoskeletal Health A Guide to the Prevention and Treatment of Musculoskeletal Conditions for the Healthcare Practitioner and Policy Maker A Bone and Joint Decade Report 2005. *Eur. Action Towar. Better Musculoskelet. Heal.* 2005;
17. Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res. Ther.* 2009;11(3):229.
18. David F. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2009;
19. Donnelly ES, Connolly M, Donnelly S, Eggleton P, Kavanagh E, Last J, et al. *Basic Science for Rheumatology.* 2011.
20. Michael JW, Schluter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(9):152–162.
21. Eriksson M, Taskinen M, Leppä S. Osteoarthritis. *J. Cell. Physiol.* 2006;207(1):12–22.
22. Rosis RG De, Massabki PS, Kairalla M, Original A. Osteoarthritis: clinical and epidemiological assessment of elderly patients in institution of long-stay. *Rev*

- Bras Clin Med. 2010.
23. Chalovich JM, Eisenberg E. A Painful Interface Between Normal Aging and Disease. *Biophys. Chem.* 2012;257(5):2432–2437.
 24. Aigner T, Fundel K, Saas J, Gebhard PM, Haag J, Weiss T, et al. Large-scale gene expression profiling reveals major pathogenetic pathways of cartilage degeneration in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3533–3544.
 25. Martel-Pelletier J. Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthr. Res. Soc. Int.* 2004;12:31–33.
 26. Rheumatology Network. Identifying and managing hemochromatosis arthropathy | Rheumatology Network. *Rheumatol. Net Work.* 2009;1–11.
 27. Zlateva G, Diazaraque R, Viala-Danten M, Niculescu L. Burden of anemia in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in French secondary care. *BMC Geriatr.* 2010;10:2–10.
 28. Callan M. *The Rheumatology Handbook.* IMPERIAL COLLEGE PRESS; 2011.
 29. Javaid A. What is the Etiopathogenesis of OA. *Indian J. Clin. Pract.* 2013;23(11):748–749.
 30. Traumantologia Desportiva I de cirurgia ortopédica e. Osteoartrose do Joelho [Internet]. ICOTE. 2016 [citado 2017 Set 26]; Available from: <http://icote.com.br/>
 31. Mobasher A, Kalamegam G, Musumeci G, Batt ME. Chondrocyte and mesenchymal stem cell-based therapies for cartilage repair in osteoarthritis and related orthopaedic conditions. *Maturitas.* 2014;78:188–198.
 32. Roach HI, Tilley S. *Bone and Osteoarthritis.* 2007.
 33. Roughley PJ, Mort JS. The role of aggrecan in normal and osteoarthritic cartilage. *J. Exp. Orthop.* 2014;1:2–11.
 34. Kim H, Kang D, Cho Y, Kim J-H. Epigenetic Regulation of Chondrocyte Catabolism and Anabolism in Osteoarthritis. *Mol. Cells.* 2015;38(8):677–684.
 35. Goldring SR, Goldring MB. Clinical aspects, pathology and pathophysiology of osteoarthritis. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 2006;6(4):376–378.

36. Schütze N. Angiogenesis in Osteoarthritis. *Curr. Rheumatol. Rev.* 2008;4:1–4.
37. Tikly M, Makda MA. A diagnostic approach to the common arthritic conditions. *South African Fam. Pract.* 2009;51(3):188–193.
38. Hunter DJ, Mcdougall JJ, Keefe FJ. The Symptoms of Osteoarthritis and the Genesis of Pain. *Med. Clin. NA.* 2009;93:83–100.
39. Ghilardi JR, Freeman KT, Jimenez-Andrade JM, Coughlin K, Kaczmariska MJ, Castaneda-Corral G, et al. Neuroplasticity of Sensory and Sympathetic Nerve Fibers in the Painful Arthritic Joint. *Arthritis Rheum.* 2013;7:2223–2232.
40. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth.* 2001;87:3–11.
41. Queiroz MV de. *Doenças Reumáticas - Manual de Auto-Ajuda para Adultos.* 2015.
42. Jammu A. Osteoarthritis , classification , prevalence and risk factors. *J. Nat. Sci.* 2016;(January).
43. Chapter 332. Osteoarthritis | *Harrison’s Principles of Internal Medicine, 18e* | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical [Internet]. [citado 2017 Ago 16];Available from: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=331§ionid=40727135>
44. Hunter DJ. Focusing osteoarthritis management on modifiable risk factors and future therapeutic prospects.
45. Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, Bijlsma JWJ, Boyesen P, D ’agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis.
46. Bernstorff Maximilian, Feirtabend Martina, Glatzel Christopher OI. *Radiographic Hip or Knee Osteoarthritis and the Ability to Drive.* SLACK Inc. 2016;1.
47. Andre Rodrigues A, Consoli Karam F, Scorsatto C, Martins C, Antonio Simões Pires L. Análise da reprodutibilidade da classificação de Kellgren e Lawrence

- para osteoartrose do joelho. Rev. da AMRIGS. 2012;
48. Neu CP. Functional Imaging in OA: Role of Imaging in the Evaluation of Tissue Biomechanics. *Nac. Institutues Heal.* 2014;10:1349–1359.
 49. Consumera EA for H and. *Muscoloskeletal Health in Europe Report v5.0. Driv. Musculoskelet. Heal. Eur.* 2012;
 50. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62:1145–1155.
 51. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2012;64:465–474.
 52. Rheumatology AC. *ACR OA Guidelines Non-pharmacological -Knee and Hip. Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2009;4–117.
 53. Musumeci G, Aiello FC, Szychlińska MA, Rosa M Di, Castrogiovanni P, Mobasher A. Osteoarthritis in the XXIst century: Risk factors and behaviours that influence disease onset and progression. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;
 54. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JWJ, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;64:1–11.
 55. Canas J, Silva D, Las V, Em D, Biblioteca R, Coordenador D, et al. *Dor em Reumatologia. Bibl. da Dor.* 2008;
 56. Infarmed. Resumo das características do medicamento, Ben-u-ron. [Internet]. 2014 [citado 2017 Set 20];1–9. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38279&tipo_documento=rcm
 57. Rang H, Dale M, Ritter J, Flower R. *Rang & Dale Farmacologia.* 6.^a ed. London:

- Elsavier; 2007.
58. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther K-P, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2005;64:669–681.
 59. Infarmed. Resumo das características do medicamento, Dolenio [Internet]. Infarmed. 2012 [citado 2017 Set 20];Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47832&tipo_documento=rcm
 60. Infarmed. Resumo das características do medicamento, Structum [Internet]. 2011 [citado 2017 Set 20];Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31468&tipo_documento=rcm
 61. Sotres J, Arnebrant T. Experimental Investigations of Biological Lubrication at the Nanoscale: The Cases of Synovial Joints and the Oral Cavity. *Lubricants.* 2013;1(4):102–131.
 62. Cunha P, Silva AP, Roque OR. *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia.* Lisboa: 2003.
 63. República D da. Decreto-Lei 176/2006. *Diário da República.* 2006;
 64. Long L, Soeken K, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(7):779–93.
 65. Rao JK, Kroenke K, Mihaliak KA, Grambow SC, Weinberger M. Rheumatology patients' use of complementary therapies: Results from a one-year longitudinal study. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct 15;49(5):619–625.
 66. Setty AR, Sigal LH. Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: Mechanisms of action, efficacy, and side effects. *Semin. Arthritis Rheum.* 2005;34(6):773–784.
 67. Arthritis Research UK. Complementary and alternative medicines for the

- treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. A Rep. by Arthritis Res. UK. 2012;
68. Research T. *Harpagophytum procumbens* (Devil's Claw) Monograph. *Altern. Med. Rev.* 2008;13(3).
 69. Setty AR, Sigal LH, 3100 J. Herbal Medications Commonly Used in the Practice of Rheumatology: Mechanisms of Action, Efficacy, and Side Effects.
 70. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br. Journal Anaesth.* 2011;107:590–502.
 71. Infarmed edição oficial. *Farmacopeia portuguesa IX*. 9.^a ed. Lisboa: : INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento; 2009.
 72. Committee on Herbal Medicinal Products. European Union herbal monograph on *Capsicum annum* L. var. *minimum* (Miller) Heiser and small fruited varieties of *Capsicum frutescens* L., fructus. *Eur. Med. Agency.* 2015;44(May).
 73. Silva V de, El-Metwally A, Ernst E, Lewith G, Macfarlane GJ. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of osteoarthritis: A systematic review. *Rheumatology.* 2011;50(5):911–920.
 74. Cameron M, Gagnier JJ, Little C V, Parsons TJ, Blümle A, Chrubasik S. Evidence of Effectiveness of Herbal Medicinal Products in the Treatment of Arthritis Part 1: Osteoarthritis. *Phyther. Res.* 2009;23:1497–1515.
 75. Arthritis Research UK. Complementary and alternative medicines for the treatment of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Complement. Altern. Med.* 2012;
 76. Hajhashemi V, Klooshani V. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Urtica dioica* leaf extract in animal models. *Avicenna J. Phytomedicine.* 2013;3(2):193–200.
 77. Johnson TA, Sohn J, Inman WD, Bjeldanes LF, Rayburn K. Lipophilic stinging nettle extracts possess potent anti-inflammatory activity, are not cytotoxic and may be superior to traditional tinctures for treating inflammatory disorders.

- Phytomedicine January. 2013;15(202):143–147.
78. European Medicines Agency. Assessment report on *Urtica dioica* L., *Urtica urens* L., their hybrids or their mixtures, radix. Based Artic. 16d(1), Artic. 16f Artic. 16h Dir. 2001/83/EC. 2012;44(September).
 79. Costa AF. Farmacognosia. 2.^a ed. Lisboa: 2002.
 80. Torfs S, Delesalle C, Vanschandevijl K, Clercq D De, Loon G Van, Nollet H, et al. Anti-inflammatory phytotherapeutics: a valuable alternative to NSAID treatment in horses? *Vlaams Diergeneeskd. Tijdschr.* 2008;78:78–78.
 81. Dezsó R, Assessor C, Tóth N, Botond /, Borcsa L. Assessment report on *Fraxinus excelsior* L. or *Fraxinus angustifolia* Vahl, folium. Eur. Med. Agency. 2011;2–16.
 82. Sengupta K, Jayaprakash @bullet, Kolla N, Krishnaraju A V, Nandini @bullet, @bullet Y, et al. Cellular and molecular mechanisms of anti-inflammatory effect of Aflapin: a novel *Boswellia serrata* extract. *Springer Sci.* 2010;1:189–196.
 83. Kimmattkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee – A randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine.* 2003;10(1):3–7.
 84. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M. Developing pharmacy practice A focus on patient care. *World Heal. Organ. Int. Pharm. Fed.* 2006;(5).
 85. Pharma Nord. Dois milhões de Portugueses sofrem de osteoartrose [Internet]. [citado 2017 Set 30];Available from: <https://www.pharmanord.pt/news/dois-milhoes-de-portugueses-sofrem-de-osteoartrose1>
 86. Solgar. Extrato Estandarizado Resina Incenso Indiano (*Boswellia*) Solgar Vitamins, Minerals, and Herbs. [Internet]. [citado 2017 Set 30];Available from: <http://www.solgar.pt/SolgarProducts/Extrato-Resina-Incenso-Indiano-Capsulas-Vegetais.htm>
 87. Arkopharma L. Arkocápsulas, Arkocápsulas Unha de Gato - Arkopharma [Internet]. [citado 2017 Set 30];Available from:

<http://www.arkopharma.pt/productos/ficha-arkocaps-una-de-gato.html>

88. Ferreira P. Diagnóstico e abordagem terapêutica da Osteoartrite. Pharmacol. Transl. Res. (iMED.UL). Fac. Farmácia da. 2012;15–28.