



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
CAMPUS ARARAQUARA

ALINE LOPES MOREIRA

Compostos bioativos dos alimentos e atenção farmacêutica:  
uma revisão de literatura no quadro da osteoartrite.

Araraquara

2016



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
CAMPUS ARARAQUARA

ALINE LOPES MOREIRA

Compostos bioativos dos alimentos e atenção farmacêutica:  
uma revisão de literatura no quadro da osteoartrite.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Graduação em Farmácia-  
Bioquímica da Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas de Araraquara da Universidade  
Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" para  
obtenção do grau de Farmacêutica-Bioquímica.

Orientadora: Profa. Dra. Aureluce Demonte

Araraquara

2016

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus queridos pais, Rosa e José, por todo o amor e apoio que sempre dedicaram a mim e aos meus irmãos, Lopes e Witalo.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, acima de tudo, a Deus, pela minha vida, família e amigos. Pelas oportunidades a mim concedidas e por me guiar e abençoar provendo saúde, força, coragem e ânimo durante toda a graduação.

Aos meus pais, José e Rosa, referências fundamentais em minha vida, me ensinaram a importância dos estudos e de buscar crescimento pessoal e profissional. Por todos os esforços e sacrifícios feitos para que eu pudesse concluir um dos projetos mais importantes da minha vida, a minha eterna gratidão e admiração.

Aos meus irmãos, Lopes e Witalo, minhas cunhadas, Luciana e Esther e meus sobrinhos Isabela, Anthony, Melissa, Iasmin e Nicolas, por todo carinho, apoio e disposição em ajudar no que fosse necessário.

A todos os meus familiares que sempre demonstraram amor e admiração por mim.

À minha orientadora Profa. Dra. Aureluce Demonte, por seus ensinamentos, carinho, incentivo, dedicação e orientação que tornaram possíveis não somente a conclusão deste trabalho, mas também a minha formação profissional.

A todos os professores que me acompanharam durante a graduação pelo conhecimento transmitido e pelo papel fundamental no processo da minha formação profissional.

Aos meus amigos, Diego, Stefane, Virgínia, Beatriz, Juliana, Isabela e Nayara, minha família do coração, por estarem sempre ao meu lado, compartilhando todos os momentos comigo.

E a todos aqueles que estiveram na torcida pelo meu sucesso e que direta ou indiretamente fizeram parte da minha vida nesses anos de graduação.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Articulação normal.....	13
Figura 2: Articulação com osteoartrite avançada .....	14
Figura 3: Articulações mais afetadas pela osteoartrite.....	16
Figura 4: Ácido ascórbico .....	25
Figura 5: Vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalciferol) .....	28
Figura 6: Ômega 3 .....	32
Figura 7: Eicosanoides provenientes dos ácidos graxos ômega 3 e ômega 6 .....	33

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1: Compostos bioativos e suas contribuições para o quadro osteoartrítico..35

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	9
2 O QUADRO CLÍNICO DA OSTEOARTRITE.....	13
3 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS MAIS UTILIZADOS EM OSTEOARTRITE .....	19
3.1 Anti-inflamatórios .....	19
3.2 Glicosamina e Condroitina .....	21
4 NUTRACÊUTICOS: DEFINIÇÃO .....	23
5 NUTRACÊUTICOS NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE.....	25
5.1 Ácido ascórbico.....	25
5.2 Vitamina D.....	27
5.3 Insaponificáveis de abacate e soja .....	30
5.4 Ômega 3 .....	31
6 A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA.....	36
7 CONCLUSÃO .....	39
CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	43

## RESUMO

O Brasil tem passado por uma revolução demográfica importante e, com o crescente número de adultos e idosos, há também o aumento do aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis relacionadas ao envelhecimento. Um exemplo é a osteoartrite, uma doença degenerativa, que acomete diferentes articulações do corpo e atinge com mais frequência a população acima de 50 anos de idade. O tratamento farmacológico da doença visa aliviar os sintomas de dor e inflamação com a administração de anti-inflamatórios e analgésicos que apresentam muitos efeitos adversos. Como alternativa para auxiliar o tratamento da osteoartrite, podem ser utilizados compostos bioativos dos alimentos, também chamados nutracêuticos. É reconhecido cientificamente que alguns compostos bioativos presentes nos alimentos possuem, além de sua capacidade nutricional, um papel importante para a prevenção e tratamento de alguns estados clínicos. Este estudo busca analisar, por meio de uma revisão bibliográfica, os benefícios de quatro nutracêuticos, quando utilizados no tratamento da osteoartrite. Dentre os nutracêuticos pesquisados, estão o ácido ascórbico, os insaponificáveis de abacate e soja, a vitamina D e o ômega 3, que auxiliam no tratamento do quadro inflamatório e na reparação da cartilagem danificada. Uma nova perspectiva no auxílio do tratamento da osteoartrite impõe ao farmacêutico adquirir um conhecimento interdisciplinar que possa contribuir para a orientação e informação de pacientes no exercício da atenção farmacêutica, a fim de sanar possíveis dúvidas dos pacientes sobre tais compostos e melhorar o aproveitamento do tratamento na melhoria de sua qualidade de vida.

Palavras-chave: Nutracêuticos; compostos bioativos; alimentos; osteoartrite; atenção farmacêutica.

## 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos 100 anos, o Brasil passou por uma importante revolução demográfica. A esperança de vida ao nascer no país no início do século XX era em torno de 30 anos (MINAYO, 2012). Novas pesquisas apontam para uma esperança de vida maior.

De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a esperança de vida ao nascer no início do século XXI era de 70 anos. Em 2015, a esperança de vida chegou a 74 anos. Os números tendem a aumentar ao longo dos anos, chegando a 81 anos em 2050, segundo as projeções (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2015).

Esses dados do IBGE apontam grandes desafios e oportunidades para o planejamento e gestão de políticas públicas, além da necessidade de investimento na estruturação de serviços e de programas de saúde que possam responder às demandas desse grupo social crescente que é a população idosa (MENDES et. al., 2012; MINAYO, 2012).

O envelhecimento está relacionado a aspectos biológicos, cognitivos e psicoafetivos e varia de indivíduo para indivíduo dependendo de fatores como estilo de vida, condições socioeconômicas e doenças crônicas (FECHINE e TROMPIERI, 2012).

Sob o aspecto biológico do envelhecimento, ocorrem alterações nos sistemas nervoso, cardiovascular, respiratório e musculoesquelético (FECHINE e TROMPIERI, 2012).

O envelhecimento musculoesquelético é caracterizado pela diminuição da massa muscular e pela perda da elasticidade de tendões e ligamentos, além da alteração da viscosidade dos fluidos sinoviais (FECHINE e TROMPIERI, 2012).

Com o aumento da esperança de vida ao nascer e conseqüente avanço do número de idosos na sociedade moderna, há também o aumento da incidência de doenças crônicas não transmissíveis relacionadas ao processo de envelhecimento (FISBERG et. al., 2013).

Nesse sentido, é crescente o número de evidências científicas que apontam a importância dos nutrientes da dieta na etiologia e progressão das doenças crônicas, como os nutrientes antioxidantes (as vitaminas C e E), os nutrientes relacionados ao metabolismo ósseo (a vitamina D e cálcio) e os nutrientes envolvidos nas funções cognitivas como a tiamina, a riboflavina, a niacina e a piridoxina (FISBERG et. al., 2013).

A osteoartrite é uma condição de origem multifatorial que se manifesta clinicamente de maneira diferente em todo o mundo devido a diferenças étnico-geográficas, estilo de vida, nutrição e genética (DAS e FAROOQI, 2008).

Devido a sua origem multifatorial, não há a evidência de que um único gene seja responsável pela ocorrência da osteoartrite. Pesquisadores apontam que genes relacionados com a produção de colágeno e desenvolvimento de vasos sanguíneos podem ter papéis importantes na patogênese da doença (DAS e FAROOQI, 2008; RAO; WANG, S. e WANG, J., 2014).

Estudos demonstram que, em relação ao gênero, a osteoartrite acomete homens e mulheres praticamente na mesma proporção (DAS e FAROOQI, 2008).

Por se tratar de um quadro degenerativo acompanhado de dor e inflamação, é habitual o uso crônico de analgésicos e anti-inflamatórios que, muitas vezes, apresentam efeitos adversos e contraindicações.

Desse modo, surge a necessidade de se procurar alternativas para auxiliar o tratamento, como a utilização de compostos bioativos dos alimentos, também chamados nutraceuticos, que podem representar um bom recurso terapêutico, por não apresentarem efeitos adversos severos quanto os medicamentos habitualmente utilizados.

Hipócrates, o mais famoso médico da Grécia Antiga, filho do médico Heráclides, com quem aprendeu a como cuidar de enfermos, teve muitos discípulos e criou a escola de Cós, ilha onde nasceu em 460 a. C. (BEZERRA, VIANNA e BACELAR, 2012).

Respeitado até os dias de hoje, Hipócrates afirmava: “Deixe o alimento ser o seu remédio e o remédio seu alimento”. E defendia que repouso, higiene, ar puro e luz solar eram bons para a manutenção da saúde (BEZERRA, VIANNA e BACELAR, 2012; COZZOLINO, 2012).

Atualmente, com o avanço das pesquisas sobre alimentação, prevenção e tratamento de doenças, a questão tem sido novamente trazida à tona, com a elucidação das ações de uma série de compostos bioativos presentes em diversos

alimentos capazes de oferecer benefícios à saúde na prevenção e tratamento de doenças (COZZOLINO, 2012).

Nutracêutico é um termo utilizado para classificar compostos bioativos presentes em alimentos que podem ser isolados, combinados ou sintetizados, com a capacidade de fornecer benefícios à saúde na prevenção e tratamento de doenças.

Como são obtidos através de fontes alimentícias, os nutracêuticos geram bastante interesse na comunidade científica e na população, uma vez que são capazes de influenciar positivamente quadros clínicos na melhoria da qualidade de vida, sem apresentar grandes efeitos adversos, como os observados com o uso de medicamentos alopáticos.

Assim, o principal objetivo deste trabalho é buscar conhecer as características, os benefícios e a eficiência de alguns nutracêuticos, quando utilizados no auxílio do tratamento da osteoartrite, a fim de que tais conhecimentos possam contribuir para a atenção farmacêutica, especialmente para atender políticas públicas do SUS no acompanhamento de pacientes que fazem ou farão uso de medicamentos que contenham tais compostos.

Ao conhecer as características, os benefícios e os efeitos de tais compostos no auxílio do tratamento da osteoartrite, o farmacêutico será capaz de promover um melhor acompanhamento do tratamento, de forma a trazer informação e orientação ao paciente para que tenha melhorias em sua qualidade de vida.

## 2 O QUADRO CLÍNICO DA OSTEOARTRITE

Os termos osteoartrite, osteoartrose e artrose referem-se a uma mesma doença articular que afeta principalmente a população idosa. (REZENDE, CAMPOS e PAILO, 2013; SILVA, MONTANDON e CABRAL, 2008).

Embora faça parte do processo de envelhecimento, a osteoartrite pode surgir como consequência de lesões articulares ou doenças autoimunes, sendo que alguns indivíduos têm maior probabilidade de desenvolver osteoartrite devido a fatores hereditários (HUGHES, 2008).

Em uma articulação normal, as extremidades dos ossos são envolvidas em cartilagem lisa e por uma cápsula articular revestida por uma membrana sinovial que produz o líquido sinovial, as quais protegem a cartilagem, músculo e tecido conjuntivo (NATIONAL INSTITUTE OF ARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL AND SKIN DISEASES, 2015), conforme a Figura 1:

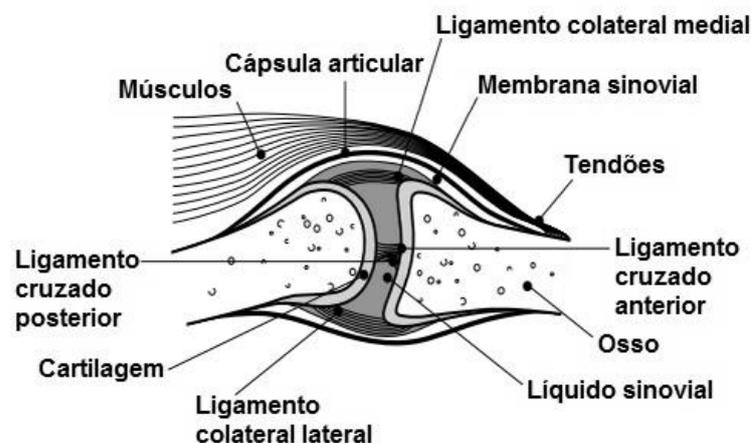


Figura 1: Articulação normal

Fonte: National Institute Of Arthritis And Musculoskeletal And Skin Diseases, Handout on Health: Osteoarthritis, 2015.

A osteoartrite é caracterizada pelo dano à cartilagem, ao osso e ao líquido sinovial (Figura 2), resultante do desequilíbrio metabólico e surgimento de sinalizadores de degradação, estimulados por cascatas de citocinas com a produção de mediadores inflamatórios (HENROTIN et. al., 2011; REZENDE, CAMPOS e PAILO, 2013).

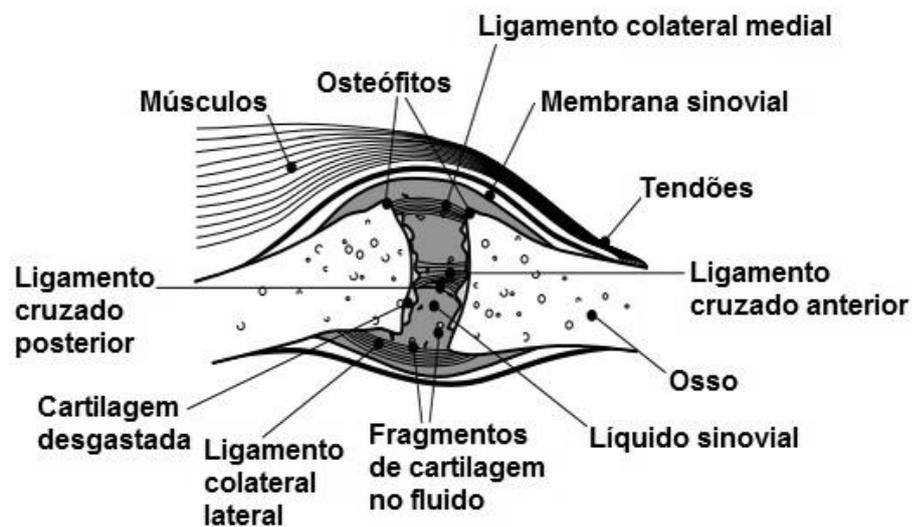


Figura 2: Articulação com osteoartrite avançada

Fonte: National Institute Of Arthritis And Musculoskeletal And Skin Diseases, Handout on Health: Osteoarthritis, 2015.

A Figura 2 mostra o desgaste da cartilagem, a formação de protuberâncias ósseas (osteófitos) e aumento do fluido sinovial (NATIONAL INSTITUTE OF ARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL AND SKIN DISEASES, 2015).

O processo fisiopatológico da osteoartrite ocorre por meio de dano oxidativo (MCALINDON, 2006) e produção de níveis aumentados de mediadores inflamatórios, tais como a interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e o fator de necrose tumoral alfa

(TNF- $\alpha$ ) produzidos nos condrócitos e nas células sinoviais (REZENDE, CAMPOS e PAILO, 2013).

Essa produção de mediadores inflamatórios diminui a síntese de colágeno e aumenta a produção de mediadores catabólicos, além de outras substâncias inflamatórias como metaloproteinases (MMP), interleucina 8 (IL-8), interleucina 6 (IL-6), prostaglandina E2 (PGE2) e óxido nítrico (NO), substância com poder oxidante (REZENDE, CAMPOS e PAILO, 2013).

Os processos mencionados danificam a estrutura do colágeno e contribuem para o dano aos condrócitos, cuja função é produzir e manter a matriz cartilaginosa (MCALINDON, 2006), além de provocar o envelhecimento prematuro das articulações (REZENDE, CAMPOS e PAILO, 2013).

Os agentes oxidantes, tais como o óxido nítrico e as espécies reativas de oxigênio em geral, são capazes de promover apoptose de condrócitos, inibição da síntese de componentes da cartilagem e degeneração da matriz cartilaginosa (REZENDE, CAMPOS e PAILO, 2013).

Em estágios mais avançados da doença, a cartilagem é perdida. A perda resulta em formação de osteófitos (protuberâncias ósseas) e alterações do osso subcondral, que podem alterar a anatomia de certas áreas do osso, provocar deformações e baixa mobilidade (HUGHES, 2008).

Dentre os fatores de risco, destacam-se: gênero, idade acima de 50 anos, impacto de exercícios repetitivos em longo prazo e genética. Porém, o risco varia de pessoa para pessoa, e pode aumentar em função de fraturas e traumas articulares ou doença reumatoide (HUGHES, 2008; REZENDE, CAMPOS e PAILO, 2013).

Os principais sintomas da osteoartrite são: dor nas articulações, rigidez e deformidade (causados pela perda da cartilagem), além de má adaptação da remodelação óssea que caracteriza a doença (HUGHES, 2008).

Mãos, joelhos, quadris e coluna vertebral são as áreas mais frequentemente afetadas pela osteoartrite (figura 3) (NATIONAL INSTITUTE OF ARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL AND SKIN DISEASES, 2015).

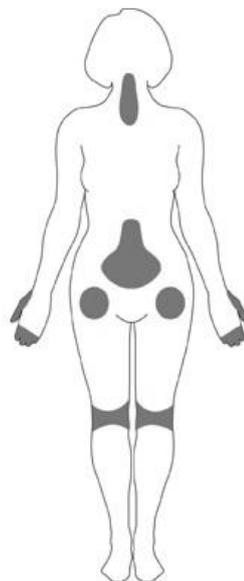


Figura 3: Articulações mais afetadas pela osteoartrite

Fonte: National Institute Of Arthritis And Musculoskeletal And Skin Diseases, Handout on Health: Osteoarthritis, 2015.

Os tratamentos farmacológicos disponíveis visam a controlar a dor e a inflamação com a utilização de anti-inflamatórios não-esteroidais, sulfato de glicosamina e condroitina (componentes da matriz extracelular da cartilagem) ou injeções intra-articulares de corticosteroides e hialuronatos, a fim de evitar a degradação da articulação para a manutenção da função articular (HENROTIN et. al., 2011; HUGHES, 2008; MCALINDON, 2006).

Além dos tratamentos farmacológicos, intervenções não-farmacológicas também são utilizadas no auxílio do tratamento, como a fisioterapia, a realização de exercícios aquáticos moderados, a redução de peso e a acupuntura (HENROTIN et. al., 2011).

A osteoartrite implica no consumo crônico de tais medicamentos, o que aumenta o risco de eventos adversos graves, como problemas gastrointestinais e cardiovasculares causados principalmente pelos anti-inflamatórios não esteroidais e a incidência de fatores de co-morbidade (HENROTIN et. al., 2011).

Assim, há a necessidade de novos agentes terapêuticos que sejam eficazes, porém seguros (LAEV e SALAKHUTDINOV, 2015), uma vez que um tratamento eficiente e ideal para a osteoartrite não seria apenas capaz de aliviar a dor e a inflamação como a ação dos fármacos disponíveis no mercado, mas também de retardar, parar ou prevenir a progressão da doença, de modo a manter a função da articulação (HENROTIN et. al., 2011).

Diante desses fatos, existe uma forte necessidade para a prevenção da osteoartrite com medidas como a adoção de um estilo de vida mais saudável, a perda de peso e

a alimentação com nutrientes específicos que possam ajudar a alcançar tal objetivo (HENROTIN et. al., 2011).

Desse modo, os nutracêuticos são bons candidatos para auxiliar na prevenção e no tratamento em longo prazo de doenças crônicas, como a osteoartrite, uma vez que há crescentes evidências de que esses compostos promovem a manutenção e a integridade do osso e das articulações, o que contribui para a melhora da flexibilidade articular, redução da inflamação e uma possível redução da administração de analgésicos e anti-inflamatórios convencionais (LAEV e SALAKHUTDINOV, 2015; MÉVEL et. al., 2014).

### **3 TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS MAIS UTILIZADOS EM OSTEOARTRITE**

A abordagem terapêutica para o tratamento da osteoartrite visa a aliviar os sintomas, deter a progressão da doença e preservar a função das áreas articulares afetadas pela doença (FRECH e CLEGG, 2007; SILVA, MONTANDON e CABRAL, 2008), geralmente com a combinação de medidas não farmacológicas e farmacológicas que auxiliem em seu tratamento (ZHANG et. al., 2008).

#### **3.1 Anti-inflamatórios**

Em se tratando de uma doença crônica, é habitual o uso de analgésicos e anti-inflamatórios de modo contínuo (COIMBRA et. al., 2002).

Dentre os fármacos mais utilizados para o controle da dor, o paracetamol (ou acetaminofen) é o fármaco de primeira escolha em doses de até 4 g/dia para pacientes com osteoartrite que apresentem dor leve ou moderada (ZHANG et. al., 2008).

Inibidores específicos da ciclo-oxigenase 2 ou anti-inflamatórios não esteroidais não seletivos também são utilizados, normalmente associados a um inibidor de bomba de prótons ou famotidina para minimizar efeitos adversos no trato gastrointestinal, e são indicados quando o paciente apresenta quadro inflamatório evidente (COIMBRA et. al., 2002; ZHANG et. al., 2008).

Em casos em que os fatores de risco para efeitos adversos no trato gastrointestinal, como idade igual ou superior a 65 anos, uso de glicocorticoides orais ou

anticoagulantes, história de úlcera péptica ou sangramento gastrointestinal e outras condições médicas estão presentes, devem ser utilizados os inibidores específicos da ciclo-oxigenase 2 (COIMBRA et. al., 2002).

Quando a resposta terapêutica aos fármacos mencionados não é satisfatória ou quando há contra indicação para o uso de tais fármacos, pode-se utilizar opioides naturais ou sintéticos em casos de dor moderada ou intensa e, em alguns casos, injeções intra-articulares de corticoesteroides e hialuronato (COIMBRA et. al., 2002; ZHANG et. al., 2008).

A terapia intra-articular com infiltração de ácido hialurônico (hialuronato), chamada de viscosuplementação, é utilizada a fim de restaurar as propriedades reológicas do líquido sinovial. Com suas propriedades anti-inflamatórias, o ácido hialurônico promove analgesia e proteção da cartilagem osteoartrítica (REZENDE e CAMPOS, 2012).

Agentes tópicos como a capsaicina e anti-inflamatórios de uso tópico também são utilizados como adjuvantes para o alívio da dor (ZHANG et. al., 2008). Porém, efeitos adversos, como irritabilidade cutânea decorrente do uso da capsaicina acabam limitando sua utilização (COIMBRA et. al., 2002).

### 3.2 Glicosamina e Condroitina

O uso de fármacos de ação duradoura também é comum, assim como o sulfato de glicosamina e a diacereína, que prolongam a analgesia, devido ao fato de seu efeito terapêutico persistir após a suspensão do uso (COIMBRA et. al., 2002).

O sulfato de glicosamina, o sulfato de condroitina e a diacereína são fármacos que apresentam efeitos modificadores da estrutura da articulação (ZHANG et. al., 2008) e, por isso, são considerados modificadores da osteoartrite, capazes de retardar, reverter ou estabilizar o curso da doença (REZENDE, CAMPOS e PAILO, 2013).

Amplamente utilizadas para o tratamento da osteoartrite, a glicosamina e a condroitina são componentes da matriz extracelular da cartilagem (MCALINDON, 2006), sendo muitas vezes classificadas controversamente como nutracêuticos, apesar do fato de não serem obtidas por meio de algum alimento, mas por meio de tecidos cartilagosos de animais.

Acredita-se que as formas exógenas de glicosamina possam fornecer substratos para a biossíntese de glicosaminoglicanos, proteoglicanos e ácido hialurônico, compostos capazes de promover o reparo da matriz extracelular da cartilagem por mecanismos ainda não totalmente elucidados (LAUDER, 2009; MCALINDON, 2006).

A glicosamina também possui efeito protetor nas estruturas da cartilagem porque além de estimular a síntese de glicosaminoglicanos, é capaz de reduzir seu catabolismo (HÄUSELMANN, 2001; GUPTA E PRAKASH, 2015).

Além de fornecer substrato para biossíntese de componentes essenciais à cartilagem, a glicosamina e a condroitina apresentam potencial anti-inflamatório por meio da inibição de mediadores inflamatórios (HÄUSELMANN, 2001; LAUDER, 2009), e redução da dor (GUPTA E PRAKASH, 2015).

Outro fármaco utilizado com bons resultados é a cloroquina, também um modificador da osteoartrite (REZENDE, CAMPOS e PAILO, 2013), recomendada apenas por reumatologistas por se tratar de um fármaco de estreita faixa terapêutica, com muitos efeitos colaterais, e que requer acompanhamento profilático, a fim de se evitar efeitos indesejados (COIMBRA et. al., 2002).

#### **4 NUTRACÊUTICOS: DEFINIÇÃO**

O termo “nutracêutico” foi primeiramente citado em 1989 por um médico americano, chamado Stephen L. DeFelice, fundador e presidente da Fundação para a Inovação em Medicina, uma fundação educacional sem fins lucrativos em Mountainside, Nova Jersey, criada para incentivar descobertas na área da medicina (ANDLAUER e FÜRST, 2002; FIM The Foundation for Innovation in Medicine, 2015).

Nutracêuticos podem ser definidos como compostos presentes em alimentos, capazes de fornecer benefícios à saúde, prevenir e/ou tratar doenças. Os nutracêuticos abrangem uma série de compostos que podem ser isolados, combinados em suplementos dietéticos e, até mesmo, sintetizados para compor diversos medicamentos (ANDLAUER e FÜRST, 2002; COZZOLINO, 2012; ESPÍN et. al., 2007; MORAES e COLLA, 2006).

Para que um composto presente em algum alimento possa ser considerado nutracêutico, ele deve apresentar evidências científicas comprovadas, além de seu papel nutricional na manutenção do corpo humano (NOGUEIRA, 2015).

Os nutracêuticos representam várias linhas de pesquisa e abrangem uma série de compostos bioativos com propriedades interessantes como: o betacaroteno, o licopeno e o ácido ascórbico com atividades antioxidantes; o resveratrol e o ômega 3 que contribuem para o equilíbrio do perfil lipídico sanguíneo; o ácido linoleico e curcumina que apresentam atividade anti-inflamatória; o limoneno e o alfa tocoferol que apresentam propriedades anticarcinogênicas, entre outros (NOGUEIRA, 2015).

Esses compostos apresentam-se como bons candidatos para a prevenção e tratamento de doenças crônicas, como a osteoartrite, pois há evidências de que alguns nutracêuticos possam ajudar a manter a saúde óssea e a articular (HENROTIN et. al., 2011), além de apresentar baixa incidência de efeitos adversos (ANDRADE, CAMPOS e SILVA, 2015).

## 5 NUTRACÊUTICOS NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE

### 5.1 Ácido ascórbico

O ácido ascórbico (vitamina C) é um composto hidrossolúvel com potencial antioxidante, que corresponde a uma forma oxidada da glicose. Embora seja sintetizado pela maioria das plantas e por alguns animais a partir da D-glicose ou D-galactose, via ácido glucurônico, o ácido ascórbico não é capaz de ser sintetizado por humanos ou primatas, sendo sua obtenção tida a partir da alimentação (VANNUCCHI e ROCHA, 2012).

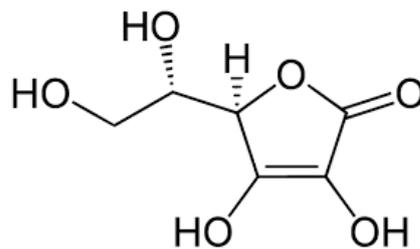


Figura 4: Ácido ascórbico

Fonte: Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes – Ácido ascórbico (Vitamina C), 2012.

Os antioxidantes são compostos que possuem a capacidade de prevenir ou diminuir os danos oxidativos causados por espécies reativas de oxigênio, como os radicais livres, por exemplo, por meio de sua reação com tais compostos (COUTO e CANNIATTI-BRAZACA, 2010).

O ácido ascórbico, além de sua propriedade antioxidante que combate as espécies reativas de oxigênio e impede o dano oxidativo para a progressão da osteoartrite, é responsável pela produção e qualidade da cartilagem, capaz de exercer diversas

funções na biossíntese de moléculas que a compõem, principalmente por meio da estimulação da produção de colágeno (FRECH e CLEGG, 2007; MCALINDON, 2006).

O ácido ascórbico atua como cofator na hidroxilação de lisina e prolina para a formação de hidroxiprolina pela ação da enzima prolina-lisil hidroxilase no pró-colágeno. A hidroxiprolina é essencial para a constituição do tecido conjuntivo.

Portanto, a vitamina C desempenha papel importante na estimulação da formação do colágeno e manutenção de ligações cruzadas entre suas fibras (MUZITANO et. al., 2014).

Dessa forma, o consumo de vitamina C é benéfico no que diz respeito à prevenção do desenvolvimento da osteoartrite (GREEN et. al., 2014), devido a seu importante papel na biossíntese de muitos componentes do tecido conjuntivo, como elastina, fibronectina e proteoglicanos (VANNUCCHI e ROCHA, 2012).

Todavia, ainda que o ácido ascórbico contribua positivamente para a formação do colágeno e auxilie na manutenção da cartilagem, seu uso deve ser cauteloso (VANNUCCHI e ROCHA, 2012).

A necessidade diária de vitamina C é estimada entre 25 mg e 30 mg por 1000 kcal, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), e deve ser obtida por meio da ingestão de alimentos frescos de origem vegetal. As necessidades alimentares

do ácido ascórbico são aumentadas nos idosos, na gestação e na lactação (VANNUCCHI e ROCHA, 2012).

Doses de 1 g de ácido ascórbico podem ser consumidas sem efeitos adversos conhecidos. Porém, doses de 2 g ou mais podem afetar a disponibilidade de vitamina B12 de alimentos e causar distúrbios gastrointestinais, cálculos renais e absorção excessiva de ferro (VANNUCCHI e ROCHA, 2012).

Embora as evidências clínicas da utilização da vitamina C para o tratamento da osteoartrite em humanos sejam limitadas, estudos *in vitro* indicam que a vitamina C estimula o metabolismo de colágeno e dos condrócitos, a síntese de proteoglicanos e confere proteção do tecido cartilaginoso em modelos animais (LOPEZ, 2012a).

## **5.2 Vitamina D**

A vitamina D é encontrada sob a forma de ergocalciferol (vitamina D2), produzida pelas plantas e sob a forma de colecalciferol (vitamina D3), produzida nos tecidos animais pela ação da radiação ultravioleta, obtida também, em menor escala, por meio da dieta (MARQUES et. al., 2010; MCALINDON, 2006; PETERS e MARTINI, 2014).

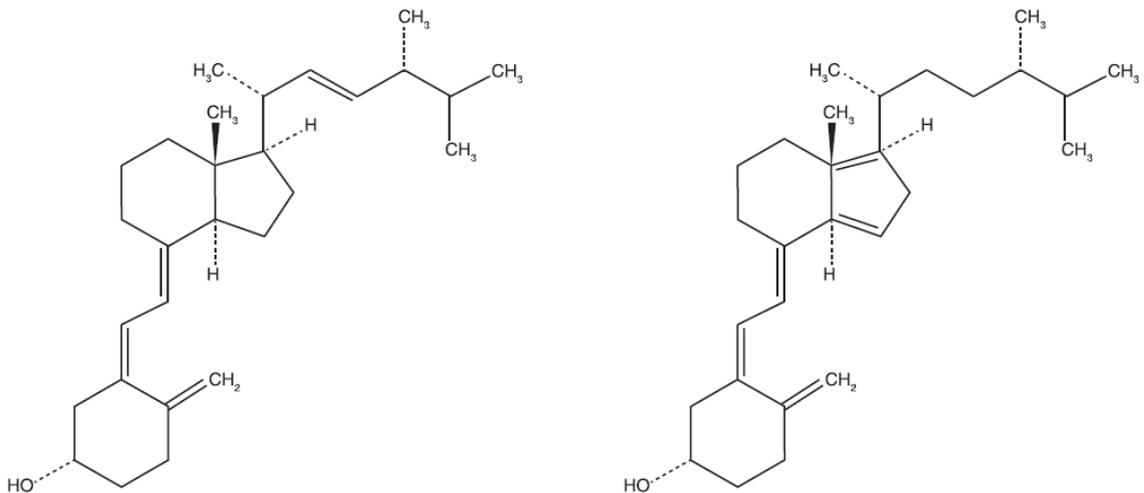


Figura 5: Vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalciferol)

Fonte: Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes – Vitamina D, 2014.

Na forma natural, há poucas fontes alimentares de vitamina D, sendo encontrada em gemas de ovos, óleo de fígado de peixe e peixes como sardinha, salmão, arenque e atum (PETERS e MARTINI, 2014).

A vitamina D é essencial para a regulação da homeostase de cálcio. Uma vez no organismo, ela passa por sucessivas hidroxilações no fígado e nos rins para tornar-se ativa na forma 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (GRÜDTNER, WEINGRILL e FERNANDES, 1997; MARQUES et. al., 2010; MCALINDON, 2006; PETERS e MARTINI, 2014).

A vitamina D exerce sobre as células ósseas aumento da expressão de proteínas como a osteopontina e a osteocalcina nos osteoblastos que regulam positivamente a formação do osso e possibilitam a remodelação óssea adequada (BELLAN, PIRISI e SAINAGHI, 2015; PETERS e MARTINI, 2014).

Acredita-se que a vitamina D, além de prevenir o desenvolvimento de doenças autoimunes, também é capaz de auxiliar no tratamento da osteoartrite (MARQUES et. al., 2010), devido a sua participação na absorção de cálcio, com ação na deposição e absorção óssea (GUYTON e HALL, 2006).

É bastante comum a deficiência de vitamina D em idosos. Essa deficiência está relacionada à incidência de quedas, devido à diminuição da força muscular e falta de equilíbrio (PEDROSA e CASTRO, 2005), pois há evidências de que a vitamina D participa de maneira importante na função neuromuscular, uma vez que atua na cinética de contração muscular, conferindo a capacidade de realizar movimentos rápidos e equilíbrio (PETERS e MARTINI, 2014).

Desse modo, a suplementação com vitamina D contribui para melhoria dos aspectos da função neuromuscular e é capaz de diminuir as chances de quedas e fraturas (PEDROSA e CASTRO, 2005), evitando também complicações nas áreas já afetadas pela osteoartrite.

Para indivíduos acima de 50 anos de idade, a necessidade diária de vitamina D é estimada em torno de 10 µg/dia e a ingestão diária recomendada é estimada em torno de 15 µg/dia (PETERS e MARTINI, 2014).

Os principais indicadores das reservas corporais de vitamina D são os níveis plasmáticos de 25(OH)D. Após o início da suplementação com a vitamina D, é necessário verificar os níveis séricos de 25(OH)D, a fim de evitar o risco de

toxicidade com níveis acima de 150 ng/ml (PEDROSA e CASTRO, 2005; PETERS e MARTINI, 2014).

### **5.3 Insaponificáveis de abacate e soja**

Óleos de alguns vegetais, como o óleo de abacate, apresentam em sua composição um teor de compostos chamados insaponificáveis, que são substâncias oleosas que não apresentam solubilidade em água e não sofrem transformações após hidrólise alcalina (saponificação) (DANIELI, 2006; U.S. PHARMACIST, 2015).

O composto chamado de insaponificáveis de abacate e soja é produzido por meio da mistura de óleo de abacate e de óleo de soja, normalmente na proporção de um terço de óleo de abacate para dois terços de óleo de soja (CHRISTENSEN et. al., 2007; U.S. PHARMACIST, 2015).

Estudos *in vitro* mostraram que os insaponificáveis de abacate e soja apresentam efeito inibitório sobre mediadores inflamatórios e efeito estimulante sobre a síntese de colágeno em culturas de condrócitos articulares (CHRISTENSEN et. al., 2007; GABAY et. al., 2008).

Os mecanismos pelos quais os insaponificáveis de abacate e soja são eficazes no tratamento dos sintomas da osteoartrite não são muito conhecidos. Contudo, seus benefícios podem ser atribuídos à presença de fitoesteróis, como beta-sitosterol, campesterol e estigmasterol, que possuem efeitos anti-inflamatórios, propriedades

antioxidantes, analgésicas (U.S. PHARMACIST, 2015) e à capacidade do composto de produzir fatores de crescimento associados à homeostase da cartilagem para promover sua reparação (CHRISTENSEN et. al., 2007).

Estudos também sugerem que a vitamina E, presente em tal composto, proveniente do óleo de abacate, auxilia na proteção dos componentes da cartilagem contra danos causados pelos radicais livres (GABAY et. al., 2008), além de bloquear a formação de mediadores inflamatórios (MCALINDON, 2006).

#### **5.4 Ômega 3**

As gorduras são utilizadas como fonte de energia pelos organismos vivos e derivam dos ácidos graxos que são ácidos carboxílicos com cadeias de comprimento variando entre 4 e 36 carbonos (NELSON e COX, 2011).

Em alguns desses ácidos graxos, a cadeia é totalmente saturada (não possui ligações duplas na molécula) e não ramificada. Os ácidos graxos insaturados e poli-insaturados possuem em sua cadeia uma ou mais ligações duplas (NELSON e COX, 2011).

O papel fisiológico dos ácidos graxos poli-insaturados está relacionado à posição da primeira ligação dupla próxima à extremidade da cadeia com o grupo metil, em vez da extremidade com o grupo carboxil (NELSON e COX, 2011).

O carbono do grupo metil, ou seja, o carbono mais distante do grupo carboxil, é chamado de carbono  $\omega$  (ômega) e recebe o número 1. Nessa convenção, os ácidos graxos poli-insaturados com uma ligação dupla entre os carbonos 3 e 4 são chamados de ácidos graxos ômega 3 e aqueles com ligação dupla entre os carbonos 6 e 7 são ácidos graxos ômega 6 (NELSON e COX, 2011).

Os ácidos graxos ômega 3 e ômega 6 são obtidos por meio da dieta ou produzidos pelo organismo a partir dos ácidos linoleico e alfa-linolênico respectivamente (MARTIN et. al., 2006).

O ácido alfa-linolênico e o ácido graxo ômega 3 estão presentes em alimentos de origem animal, como peixes e aves, mas a quantidade desses compostos em tais alimentos depende da dieta desses animais. O ácido alfa-linolênico também é encontrado em feijão, aveia, arroz, soja e ervilha (MARTIN et. al., 2006).

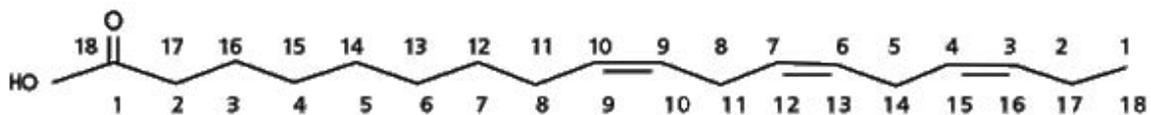


Figura 6: Ômega 3

Fonte: Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos, 2006.

Estudos clínicos sobre a suplementação dietética com ômega 3 demonstraram capacidade de modulação da inflamação envolvida na patogênese de doenças de origem inflamatória, como a osteoartrite (CURTIS et. al., 2004).

Quando as células são ativadas por estímulos inflamatórios, o ácido araquidônico da membrana, que é um ácido graxo poli-insaturado derivado de fontes da dieta ou pela conversão a partir do ácido linoleico, é convertido por diversas enzimas a fim de produzir prostaglandinas e leucotrienos (mediadores lipídicos), cuja atuação intra ou extracelular pode afetar uma série de processos biológicos, como a inflamação (KUMAR et. al., 2010).

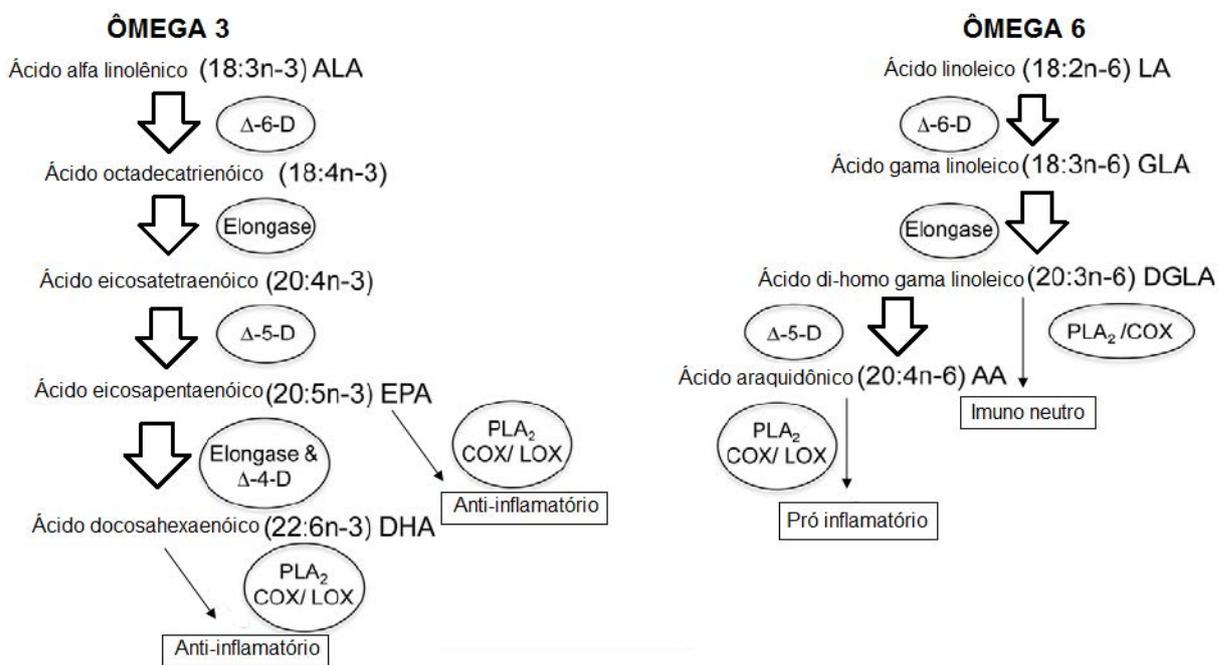


Figura 7: Eicosanoides provenientes dos ácidos graxos ômega 3 e ômega 6

Fonte: Nutritional Interventions to Prevent and Treat Osteoarthritis. Part I: Focus on Fatty Acids and Macronutrients, 2012.

As prostaglandinas são produzidas pelos mastócitos, macrófagos e outros diversos tipos celulares por meio das ações de duas ciclo-oxigenases: a ciclo-oxigenase-1 constitutivamente expressa e a enzima induzida ciclo-oxigenase-2. Ambas são envolvidas na patogênica da dor e da febre (KUMAR et. al., 2010).

O potencial do ômega 3 em prevenir ou retardar o aparecimento da osteoartrite, assim como em reduzir a sua progressão, reside no fato de que, além de combater a inflamação no tecido articular por meio da produção de moduladores inflamatórios, o ômega 3 também atua na fisiologia da cartilagem pela contribuição na formação de glicosaminoglicanos e colágeno (KNOTT et. al., 2011).

Um dos mecanismos pelos quais o ômega 3 apresenta potencial para diminuir a inflamação é a modificação de mediadores químicos para a redução da produção excessiva de eicosanoides pró inflamatórios e estimulação da síntese de mediadores anti-inflamatórios (LOPEZ, 2012b; VAZ et. al., 2014).

Demonstrou-se que a suplementação dietética com ômega 3 produz efeitos anti-inflamatórios por meio da inibição da 5-lipoxigenase, via responsável pelo metabolismo do ácido araquidônico (CURTIS et. al., 2004).

É estimado que, para indivíduos acima de 50 anos de idade, a ingestão recomendada de ácido graxo poli-insaturado ômega 3 é de 1,6 g/dia para homens e 1,1 g/dia para mulheres (Institute of Medicine, 2015).

A proporção balanceada entre ômega 3 e 6 no organismo auxilia o controle dos sintomas, uma vez que o ômega 6 é precursor de mediadores inflamatórios gerados a partir do ácido araquidônico (KNOTT et. al., 2011).

Embora evidências clínicas apontem que o consumo de ômega 3 pode ser benéfico para o alívio dos sintomas da osteoartrite, é possível que sua ingestão agrave o

quadro da doença, devido ao potencial que esse composto tem para o aumento da formação óssea, que está relacionada com a progressão da doença (KNOTT et. al., 2011).

Apesar da possibilidade de aumentar a formação óssea, podendo agravar a osteoartrite, o ômega 3 apresenta um potencial anti-inflamatório muito interessante. Dessa forma, é necessário avaliar o risco-benefício de sua utilização no quadro osteoartrítico.

Os compostos aqui estudados, de forma geral, contribuem para a homeostase articular e/ou combate ao dano oxidativo.

O quadro a seguir apresenta os compostos aqui analisados e suas principais contribuições para o quadro osteoartrítico:

<b>COMPOSTO BIOATIVO</b>	<b>ATUAÇÃO</b>
Ácido ascórbico (vitamina C)	Combate os radicais livres. Participa da biossíntese do colágeno através de várias vias.
Vitamina D (colecalfiferol)	Regula homeostase de cálcio. Atua na formação e reabsorção óssea. Atua na cinética de contração muscular.
Insaponificáveis de abacate e soja	Inibe a atuação de mediadores inflamatórios. Estimula a biossíntese de colágeno. A vitamina E presente no óleo de abacate ajuda a combater os radicais livres.
Ômega 3	Inibe a atuação de mediadores inflamatórios. Contribui para a formação de componentes que constituem a cartilagem.

Quadro 1: Compostos bioativos e suas contribuições para o quadro osteoartrítico

## **6 A IMPORTÂNCIA DA ATENÇÃO FARMACÊUTICA**

A atenção farmacêutica é uma das práticas da profissão farmacêutica, desenvolvida no contexto da assistência farmacêutica, que compreendem atitudes, valores éticos, habilidades, compromissos e responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação da saúde, de modo a proporcionar ao paciente uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados voltados para a melhoria de sua qualidade de vida (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014; OLIVEIRA et. al., 2005).

A prática da atenção farmacêutica envolve o atendimento direto do paciente e demanda do profissional conhecimento, empenho e responsabilidade, obtidos por meio da formação acadêmica e da vivência profissional, a fim de avaliar a farmacoterapia prescrita pelo médico, para orientar corretamente o paciente e acompanhar seu tratamento (OLIVEIRA et. al., 2005).

Em muitos países desenvolvidos, a prática da atenção farmacêutica já é realidade e tem se mostrado eficaz na redução de agravamentos de portadores de doenças crônicas e também na diminuição de custos para o sistema de saúde (PEREIRA e FREITAS, 2008).

No Brasil, essa atribuição ainda está no estágio inicial e, na maioria dos casos, vinculada às Universidades e a seus docentes (PEREIRA e FREITAS, 2008).

Além disso, a implantação da atenção farmacêutica pode vir a ser dificultada pela ausência de documentação científica que auxilie na demonstração aos gestores do sistema público e privado que a implantação de tal prática não representa um custo, mas um investimento que proporciona melhora na qualidade de vida dos usuários de medicamentos, e até contribui para a fidelidade do cliente, devido ao diferencial de atendimento quando realizada no setor privado (PEREIRA e FREITAS, 2008).

Frente ao quadro descrito neste trabalho, que é o da osteoartrite, o farmacêutico, juntamente com a equipe multidisciplinar, por meio do acompanhamento do paciente, é capaz de orientá-lo acerca de seu tratamento farmacológico e esclarecer suas dúvidas.

Ampliando o conhecimento do paciente sobre sua patologia e condição de saúde, o tratamento utilizado e as metas pretendidas, os resultados obtidos por meio do acompanhamento do paciente podem ser ainda mais satisfatórios. A observação desses resultados pelo paciente é capaz de estimulá-lo, gerar melhora na adesão de seu tratamento e, conseqüentemente, em sua qualidade de vida.

A população idosa, como os pacientes acometidos pela osteoartrite, tem bastante interesse em tratamentos naturais e sente-se mais estimulada a buscar informações e a dar continuidade ao tratamento.

Diante das evidências científicas já apresentadas, as terapias complementares, principalmente as que incluem o uso de nutracêuticos, podem ter maior utilização. É importante que os profissionais de saúde conheçam os benefícios e limitações que

tais terapias apresentam para orientar corretamente o paciente com osteoartrite (CHRISTENSEN et. al., 2007).

## 7 CONCLUSÃO

Os compostos estudados neste trabalho apresentam propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Tais propriedades são interessantes para o controle do quadro osteoartrítico, além de representar boas opções de tratamento, o que sugere uma maior utilização desses compostos.

O ácido ascórbico contribui para a diminuição do dano oxidativo através do combate aos radicais livres, além de participar da formação do colágeno, componente essencial do tecido conjuntivo, por meio de diversas vias biossintéticas.

A vitamina D atua na absorção de cálcio, regula a reabsorção e a remodelação óssea, o que confere ao sistema neuromuscular força e equilíbrio.

O composto formado por insaponificáveis de abacate e soja apresenta a capacidade de combater os radicais livres, diminuir a inflamação pela inibição da atuação de mediadores inflamatórios e, assim como o ácido ascórbico, é capaz de estimular a biossíntese de colágeno.

O ácido graxo ômega 3 contribui para a formação de glicosaminoglicanos, constituinte importante da cartilagem, e inibe a atuação de mediadores inflamatórios.

Apesar dos benefícios que os compostos apresentam, ainda não estão totalmente elucidados os mecanismos pelos quais esses compostos atuam na prevenção e/ou

tratamento da osteoartrite, bem como outros efeitos que podem também estar associados ao seu uso.

Porém, tais compostos representam uma estratégia com menos efeitos adversos e contraindicações de tratamento, uma vez que são obtidos através de fontes alimentares e podem diminuir a administração de medicamentos alopáticos extensivamente utilizados.

Tal fato representa um campo interessante para adicionais pesquisas, pois os alimentos contêm diversos compostos bioativos que podem apresentar propriedades benéficas na prevenção e alívio de quadros clínicos crônicos como a osteoartrite.

O farmacêutico, ao obter familiaridade com os nutracêuticos e suas propriedades, torna-se apto a orientar adequadamente os pacientes que fazem uso desses compostos e de medicamentos que os contenham. É possível orientar sobre seus benefícios e efeitos, especialmente em relação a quadros clínicos crônicos, como a osteoartrite, os quais tendem a aumentar com o crescente envelhecimento da população.

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

O desenvolvimento deste trabalho foi extremamente interessante e proveitoso, uma vez que a busca de informações aumentou o conhecimento e o interesse pelos compostos que são utilizados como alternativas no tratamento da osteoartrite.

Ao mesmo tempo em que a escrita do trabalho foi estimulante, a tarefa mostrou-se bastante desafiadora pelo fato de haver poucos estudos sobre o tema, além de as informações serem pouco conclusivas e controversas.

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a osteoartrite e os compostos bioativos utilizados em seu tratamento, a fim de se fazer um levantamento de informações relevantes sobre a utilização de nutracêuticos e sua relação com o tratamento da osteoartrite.

A revisão bibliográfica permitiu uma análise das informações e a ampliação do conhecimento sobre o tema, de maneira que este estudo possa constituir-se como uma ferramenta útil no acompanhamento e na orientação de pacientes que fazem uso dos compostos bioativos aqui comentados.

A coleta e a análise de dados foram feitas por meio de documentação indireta, ou seja, feita a partir da leitura de artigos científicos sobre o tema (DIAS e SILVA, 2009), pesquisados em bancos de dados científicos, tais como LILACS, Scopus, PubMed e SciELO.

A realização de uma revisão bibliográfica tem a limitação de não produzir novos dados, mas possibilita a análise crítica de um tema e a ampliação de conhecimento sobre ele. O trabalho é útil não apenas para o pesquisador, mas também para o leitor que poderá fazer uso da revisão em busca de aprofundar e/ou atualizar seus conhecimentos sobre o assunto.

Apesar das dificuldades em encontrar estudos que correlacionam a osteoartrite com a utilização de nutracêuticos, este trabalho traz a oportunidade de utilização dos conceitos aprendidos durante o curso para a análise das informações de forma técnica e crítica.

O processo de escrita do trabalho permitiu o aprimoramento de habilidades de pesquisa, leitura e compreensão de artigos e dados que serão importantes e úteis na profissão farmacêutica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Glossário de Definições Legais**. [Internet]. Brasília, DF, 2014. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/glossario\\_a.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/glossario_a.htm)>. Acesso em: 26 nov. 2014.

ANDLAUER, W.; FÜRST, P. Nutraceuticals: a piece of history, present status and outlook. **Food Research International**, Stuttgart, n. 35, p. 171-176, 2002.

ANDRADE, M. A. P.; CAMPOS, T. V. O.; SILVA, G. M. A. Supplementary methods in the nonsurgical treatment of osteoarthritis. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery**, [S.l.], v. 31, n. 4, p. 785-792, 2015.

BELLAN, M.; PIRISI, M.; SAINAGHI, P. P. Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireóideo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.l.], v. 55, n. 3, p. 256-263, 2015.

BEZERRA, A. J. C.; VIANNA L. G.; BACELAR, S. S. O pai da medicina. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, Brasília, v. 1, n. 2, p. 113-118, 2012.

CHRISTENSEN, R. et. al. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S.l.], v. 16, n. 4, p. 399-408, 2007.

COIMBRA, I. B. et. al. Consenso brasileiro para o tratamento de osteoartrite (artrose). **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.l.], v. 42, n. 6, p. 371-374, 2002.

COUTO, M. A. L.; CANNIATTI-BRAZACA, S. G. Quantificação de vitamina C e capacidade antioxidante de variedades cítricas. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 30, n. 1, p. 15-19, 2010.

COZZOLINO, S. Nutracêuticos: o que significa? **ABESO**, [S. l.], n. 55, p. 5-7, 2012.

CURTIS, C. L. et. al. Biological basis for the benefit os nutraceutical supplementation in arthritis. **DDT**, [S.l.], v. 9, n. 4, p. 165-172, 2004.

DANIELI, F. **O óleo de abacate (*Persea americana Mill*) como matéria prima para a indústria alimentícia**. 2006. 48 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) – Escola Superior de Agricultura “Luiz de Queiroz”, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

DAS, S. K.; FAROOQI, A. Osteoarthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, [S.l.], v. 22, n. 4, p. 657-675, 2008.

DIAS, D. S.; SILVA, M. F. **Como escrever uma monografia: manual de elaboração com exemplos e exercícios**. 1. ed. São Paulo: Atlas, 2009.

ESPÍN, J. C.; GARCÍA-CONESA, M. T.; TOMÁS-BARBERÁN, F. A. Nutraceuticals: facts and fiction. **Phytochemistry**, Murcia, v. 68, p. 22-24, 2007.

FIM The Foundation for Innovation in Medicine. Disponível em: <<http://www.fimdefelice.org/index.html>>. Acesso em: 08 jul. 2015.

FISBERG, R. M. et. al. Ingestão inadequada de nutrientes na população de idosos do Brasil: inquérito nacional de alimentação 2008-2009. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 47, (supl. 1), p. 222S-230S, 2013.

FRECH, T. M.; CLEGG, D. O. The utility of nutraceuticals in the treatment of osteoarthritis. **Current Rheumatology Reports**, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 25-30, 2007.

GABAY, O. et. al. Stress-induced signaling pathways in hyalin chondrocytes: inhibition by avocadosoybean unsaponifiables (ASU). **Osteoarthritis and Cartilage**, [S.l.], v. 16, n. 3, p. 373-384, 2008.

GREEN, J. A. et. al. The potential for dietary factors to prevent or treat osteoarthritis. **Proceedings of the Nutrition Society**, Norwich, v.73, n.1, p. 278-288, 2014.

GRÜDTNER, V. S.; WEINGRILL, P.; FERNANDES, A. L. Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.l.], v. 37, n. 3, p. 143-151, 1997.

GUPTA, C.; PRAKASH D. Nutraceuticals for geriatrics. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, [S.l.], v. 5, p. 5-14, 2015.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HÄUSELMANN, H. J. Nutraceuticals for osteoarthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, Zürich, v. 15, n. 4, p. 595-607, 2001.

HUGHES, D. Osteoarthritis and inflammatory arthritis. **Surgery – Oxford International Edition**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 75-79, 2008.

HENROTIN, Y. et al. Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? - narrative review from the lessons taken with five products. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], n. 19, p. 1-21, 2011.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **População – estimativa e projeções**. [Internet]. Brasília, DF, 2015. Disponível em: <[http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/lista\\_tema.aspx?op=0&de=35&no=10](http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/lista_tema.aspx?op=0&de=35&no=10)>. Acesso em: 08. jul. 2015.

Institute of Medicine. **Dietary Reference Intakes: Macronutrients**. [Internet]. Washington, D.C., 2015. Disponível em: <[http://iom.nationalacademies.org/~media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/New%20Material/8\\_Macronutrient%20Summary.pdf](http://iom.nationalacademies.org/~media/Files/Activity%20Files/Nutrition/DRIs/New%20Material/8_Macronutrient%20Summary.pdf)>. Acesso em: 05 out. 2015.

KNOTT, L. et. al. Regulation of osteoarthritis by omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acids in a naturally occurring model of disease. **Osteoarthritis and Cartilage**, Bristol, n. 19, p. 1150-1157, 2011.

KUMAR, V. et. al. **Robbins e Cotran, bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LAEV, S. S.; SALAKHUTDINOV, N. F. Anti-arthritic agents: progress and potential. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [S.l.], v. 23, p. 3059–3080, 2015.

LAUDER, R. M. Chondroitin sulphate: A complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. **Complementary Therapies in Medicine**, Lancaster, v. 17, p. 56-62, 2009.

LOPEZ, H. L. Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part I: focus on fatty acids and macronutrients. **PM&R**, [S.l.], v. 4, n. S5, p. S145-154, 2012b.  
LOPEZ, H. L. nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part II: focus on micronutrients and supportive nutraceuticals. **PM&R**, [S.l.], v. 4, n. S5, p. S155-168, 2012a.

MARQUES, C. D. L. et. al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S.l.], v. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.

MARTIN, C. A. et. al. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: importância e ocorrência em alimentos. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 6, p. 761-770, 2006.

MCALINDON, T. E. Nutraceuticals: do they work and when should we use them? **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, Boston, v. 20, n. 1, p. 99-115, 2006.

MÉVEL, E. et. al. Nutraceuticals in joint health: animal models as instrumental tools. **Drug Discovery Today**, [S.l.], v. 19, n. 10, p. 1649-1658, 2014.

MORAES, F. P.; COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [S.l.] v. 3, n. 2, p. 99-112, 2006.

MUZITANO, I. S. et. al. Suplementação de vitamina C na estruturação do tecido conjuntivo de melanotênia-maçã. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.l.], v. 34, n. 8, p. 780-784, 2014.

NATIONAL INSTITUTE OF ARTHRITIS AND MUSCULOSKELETAL AND SKIN DISEASES. **Handout on Health: Osteoarthritis**. [Internet]. Disponível em: <[http://www.niams.nih.gov/Health\\_Info/Osteoarthritis/default.asp](http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Osteoarthritis/default.asp)>. Acesso em: 20 mai. 2015.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

NOGUEIRA, C. Funcionais e Nutracêuticos. Funcionais e Nutracêuticos: uma breve introdução. **Funcionais & Nutracêuticos**, [Internet]. Disponível em: <[http://www.insumos.com.br/funcionais\\_e\\_nutraceuticos/materias/77.pdf](http://www.insumos.com.br/funcionais_e_nutraceuticos/materias/77.pdf)>. Acesso em: 19 mai. 2015.

NOVAES, G. M. et. al. Compostos antioxidantes e sua importância nos organismos. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 11, n. 2, p. 535-539, 2013.

OLIVEIRA, A. B. et. al. Obstáculos da atenção farmacêutica no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Curitiba, v. 41, n. 4, p. 409-413, 2005.

PEDROSA, M. A. C.; CASTRO, M. L. Papel da vitamina D na função neuromuscular. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 495-502, 2005.

PEREIRA, L. R. L.; FREITAS, O. A evolução da atenção farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n. 4, p. 601-612, 2008.

PETERS, B. S. E.; MARTINI, L. A. Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes – Vitamina D. **ILSI Brasil - International Life Sciences Institute do Brasil**. [Internet]. São Paulo, 2014. Disponível em: <[http://www.ilsil.org/Brasil/Documents/artigo\\_vitamina\\_d.pdf](http://www.ilsil.org/Brasil/Documents/artigo_vitamina_d.pdf)>. Acesso em: 19 set. 2015.

RAO, Z. T.; WANG, S. Q.; WANG, J. Q. Exploring the osteoarthritis-related genes by gene expression analysis. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Shangai, v. 18, n.1, p. 3056-3062, 2014.

REZENDE, M. U.; CAMPOS, G. C. Viscosuplementação. **Revista Brasileira de Ortopedia**, [S.l.], v. 44, n. 2, p. 160-164, 2012.

REZENDE, M. U.; CAMPOS, G. C.; PAILO, A. F. Conceitos atuais em osteoartrite. **Acta Ortopédica Brasileira**, [S.l.], v. 21, n. 2, p. 120-122, 2013.

SILVA, N. A.; MONTANDON, A. C. O. S.; CABRAL, M. V. S. P. Doenças osteoarticulares degenerativas periféricas. **Einstein**, São Paulo, v. 6, (supl. 1), p. S21-S28, 2008.

U.S. PHARMACIST. **Managing osteoarthritis with nutritional supplements containing glucosamine, chondroitin sulfate, and avocado/soybean unsaponifiables**. [Internet]. Disponível em: <<http://www.uspharmacist.com/CMSDocuments/2011/10/Joint%20Health%20Supplement%20Review%20October%202011.pdf>>. Acesso em: 20 mai. 2015.

VANNUCCHI, H.; ROCHA, M. M. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes – ácido ascórbico (vitamina C). **ILSI Brasil - International Life Sciences Institute do Brasil**. [Internet]. São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://www.ilsil.org/Brasil/Documents/21%20-%20Vitamina%20C.pdf>>. Acesso em: 19 mai. 2015.

VAZ, D. S. S. et. al. A importância do ômega 3 para a saúde humana: um estudo de revisão. **Revista Uningá**, Maringá, v. 20, n. 2, p. 48-54, 2014.

ZHANG, W. et. al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. **Osteoarthritis and Cartilage**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 137-162, 2008.

## **DADOS FINAIS**

Araraquara, 11 de janeiro de 2016.

---

**Aline Lopes Moreira**

De acordo:

---

**Profa. Dra. Aureluce Demonte**