

O uso de produtos naturais como adjuvante ao tratamento da Osteonecrose: uma revisão da literatura

Gabrielle Pereira^{1,†}, Rubens Araújo^{1,‡} and Adriano Alves^{2,*}

¹ Universidade Federal da Paraíba 1; gabriellhfp@gmail.com

Universidade Federal da Paraíba 1; Rubens._araujo@live.com

² Universidade Federal da Paraíba 2; adrianoalves@gmail.com

* Correspondência: Departamento de Fisiologia e Patologia - DFP - CCS
Campus - I Cidade Universitária - João Pessoa - PB - Brasil CEP: 58051-900 ;
Tel.: +55 (83) 3216-7175

† Endereço atual: João Pessoa - PB - Brasil

‡ Esses autores contribuíram igualmente para esse trabalho.

1 Abstract:

(1) Background: Osteonecrosis is a rare disease, characterized by the death of bone components and that has as a primary characteristic the considerable reduction in the quality of life of the affected patient, usually young adults. In this context, the purpose of this study is a literature review to evaluate natural products as adjuvants in the treatment of osteonecrosis, their efficacy and main results;

(2) Methods: A search was made in three bibliographic platforms, and the works that addressed the efficacy of natural products as adjuvants in the treatment of osteonecrosis were selected;

(3) Results: Three main natural products showed results of great impact, ratifying the need for further studies on the subject;

(4) Conclusion: The use of natural products presented itself as a promising alternative to be employed as adjuvant to the treatment of osteonecrosis. Therefore, the need for further studies is identified, with the purpose of other natural products that play similar and/or superior roles to those currently known regarding the treatment of osteonecrosis and its adjuvants.

Keywords: Osteonecrosis, natural products, adjuvants for the treatment of osteonecrosis

Citation: Pereira, G.; Araújo, R.; O uso de produtos naturais como adjuvante ao tratamento da Osteonecrose: uma revisão da literatura. *Journal Not Specified* **2021**, *1*, 0. <https://doi.org/>

Received:

Accepted:

Published:

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2021 by the authors. Submitted to *Journal Not Specified* for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introdução

A osteonecrose (ON) é uma doença caracterizada pela morte dos componentes ósseos decorrente da irrigação sanguínea inadequada com causas multifatoriais. A maioria dos casos acontece em pacientes abaixo dos 50 anos de idade. A incidência anual da osteonecrose na população geral é estimada entre 0,01 a 1,35%.^[1]

A ON é desencadeada, principalmente, pelo tratamento com fármacos como os bifosfanatos, os corticoides e o denosumabe^[2] Acomete diversas regiões, como a Cabeça do Fêmur (ONCF), a mandíbula, o quadril, entre outros. No que tange à clínica, os sinais e sintomas da ON enquadram a doença na categoria de "Erosão Óssea". Assim, a estase sanguínea desempenha um papel indispensável no mecanismo patológico da osteonecrose, posto que a doença é decorrente da redução do fluxo sanguíneo em meio ósseo.^{[3] [4] [5] [6]}

2. Materiais e Métodos

O presente estudo caracteriza-se como um estudo qualitativo de revisão de literatura. As buscas foram realizadas em três diferentes bases de dados bibliográficos – Pubmed, BVS e Crochane Library – sem predileção de idioma e sem restrições de ano de publicação. Foram selecionados artigos que abordassem o uso de produtos naturais como adjuvantes ao tratamento da ON.

36 3. Resultados

37 Dentre os artigos analisados, são citados produtos naturais de grande relevância
38 quanto à perspectiva de tratamento adjuvante da ON.

Table 1. Correlação dos produtos naturais mais relevantes apresentado e respectivos efeitos observados.

Produto Natural	Efeitos Observados
<i>Psorslea corylifolia</i> L (PCL)	Estimula a proliferação de osteoblastos e protege as células sanguíneas da oxidação hemolítica
<i>Angelica sinensis</i>	Promove a secreção de colágeno, a formação de tecido de granulação e angiogênese
<i>Curcumina</i>	Inibe a apoptose de osteócitos, alivia a osteonecrose, reduz infiltrações M1 e mediadores pró-inflamatórios, regula a polarização de macrófagos e inibe significativamente a polarização de M1 <i>in vitro</i> .

39 4. Discussão

40 Os estudos incluídos nesse trabalho apontaram resultados significativos de produtos
41 naturais como adjuvantes ao tratamento da ON. Observou-se que tratamentos de Medicina
42 Chinesa a base de ervas para Osteonecrose da Cabeça do Fêmur (ONCF) apresentaram
43 respostas relevantes.^[7] Dentre as análises, constatou-se que a *Psorslea corylifolia* L
44 (PCL), amplamente empregada como planta medicinal, possui bioativos eficazes no
45 tratamento de enfermidades ósseas, a exemplo das fraturas ósseas. Wang e
46 colaboradores (2001) evidenciam que esses bioativos estimulam a proliferação de
47 osteoblastos e protegem as células sanguíneas da oxidação hemolítica. Assim, a PCL
48 desempenha papel preventivo da estase sanguínea e de estimulante da regeneração óssea,
49 importantes no tratamento da ON.^[8] Também foi observado que a *Angelica sinensis* tem
50 efetividade comprovada na cicatrização tecidual, fundamental no processo de reparo e
51 regeneração do tecido necrosado.^[9] ^[10] Zhang e colaboradores (2018) comparam
52 abordagens de terapêuticas mais evidentes no que tange à ONCF. A A descompressão
53 é apresentada como método clássico de preservação articular e quando eleita em
54 associação à terapia adjuvante apresenta resultados positivos superiores, incluindo os
55 resultados radiográficos, aos expressos quando a DC é utilizada sem associações. ^[3]

56 Ademais, provou-se que ao empregar curcumina, substância natural que tem
57 capacidade de regular a imunidade e de inibir o processo inflamatório, para tratar
58 experimentalmente animais com ON estabelecida nota-se a redução de macrófagos do tipo
59 M1 nos locais afetados, bem como inibiu a polarização de M1 em experimentos *in vitro* e
60 regulou a polarização de macrófagos. Somado a isso, o número de células do sistema imune
61 aumentou e os níveis de citocinas pró-inflamatórias reduziram proporcionalmente à dose
62 de curcumina administrada. ^[11]

63 O tratamento com curcumina também apresentou como resposta a redução da taxa de
64 apoptose de osteócitos em animais previamente tratados com curcumina, ou seja, animais
65 que já tinha contato contínuo com a substância, e ao tratarem a ON com curcumina
66 apresentaram redução significativa das taxas de apoptose quando em comparação com os
67 resultados obtidos com o grupo de animais não previamente tratados. Assim, os resultados
68 obtidos revelam que a intervenção com curcumina é capaz de inibir o processo de
69 poptose de forma indireta, pela regulação de macrófagos, presente na ON. Constatou-se
70 que a efetividade como tratamento preventivo é proporcional à concentração de
71 curcumina administrada e ao tempo de tratamento, porém não sendo capaz de

72 sozinha e completamente o desenvolvimento da ONCF. [11]
73 Somado a isso, G. Zhang e colaboradores (2007) apresentam o uso de
74 fitoestrogênio derivado de *Epimedium* (PE) como adjuvante ao tratamento da
75 osteonecrose associada ao uso de esteroides por um longo prazo. Verificou-se funcional e
76 estruturalmente que a administração diária, por via oral, do fitoestrogênio reduziu
77 significativamente a incidência da ON. Tal circunstância dá-se pelo fato de que os animais
78 experimentalmente tratados com o PE não apresentaram troncos vasculares bloqueados,
79 condição determinante que se instala antes da ON propriamente dita.
80 Nesse contexto, observa-se que a administração do PE é capaz de inibir a trombose
intravascular e a deposição lipídica extravascular, evidenciando assim a redução significativa
da incidência da trombose e, conseqüentemente da ON. [12]

81 5. Conclusão

82 A osteonecrose é uma enfermidade que impacto significativo na qualidade de vida do
83 paciente acometido e está associada ao uso prolongado de medicamentos, a exemplo dos
84 bifosfanatos e dos corticoides.

85 O uso de produtos naturais apresentou-se como uma alternativa promissora a ser
86 empregada como adjuvante ao tratamento da ON. Dessa forma, mais estudos devem ser
87 realizados com o fito de identificar os produtos naturais com potencial terapêutico
88 promissor para esse tipo de enfermidade, posto que ainda são escassos e precisam ser
89 fomentados. Tal necessidade de ampliar os estudos desse viés-terapêutico dá-se
90 principalmente pela acessibilidade, baixo custo e de fácil obtenção de insumos que
91 apresentam um perfil terapêutico favorável como adjuvante ao tratamento da ON.

92 6. Patentes

93 **Conflitos de Interesse:** Os autores declaram que não há conflitos de interesses.

94 Abreviações

95 As seguintes abreviações são utilizadas no presente trabalho:

96 ON	Osteonecrose
97 ONCF	Osteonecrose da Cabeça do Fêmur
PCL	<i>Psorslea corylifolia</i> L
DC	Descompressão Central
PE	Fitoestrogênio Derivado de <i>Epimedium</i>

Referências

1. Borjaille, Brunela P. et al. Osteonecrose e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Revista Brasileira de Reumatologia [online]. 2006, v. 46, suppl 1 [Acessado 12 Novembro 2021], pp. 36-44. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0482-50042006000700007>>. Epub 20 Jul 2006. ISSN 1809-4570. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042006000700007>.
2. Querrer, R., Ferrare, N., Melo, N. et al. Differences between bisphosphonate-related and denosumab-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *Support Care Cancer* 29, 2811–2820 (2021). Disponível em <<https://doi.org/10.1007/s00520-020-05855-6>>
3. Zhang Q, Yang F, Chen Y, Wang H, Chen D, He W, Chen P. Chinese herbal medicine formulas as adjuvant therapy for osteonecrosis of the femoral head: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e12196. doi: 10.1097/MD.00000000000012196. PMID: 30200126; PMCID: PMC6133442.
4. Wang ZQ, Li JL, Sun YL, et al. Chinese herbal medicine for osteoporosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:356260.
5. Li WF, Jiang JG, Chen J. Chinese medicine and its modernization demands. *Arch Med Res* 2008;39:246–51.
6. Pan SY, Chen SB, Dong HG, et al. New perspectives on Chinese herbal medicine (Zhong-Yao) research and development. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;2011:403709.

7. Chen, LI, Wei HE, Zhang QW, et al. Systematic review on Chinese medicine for Osteonecrosis of the femoral head. *China J Traditional Chin Med Pharm* 2012; 27:710-5
8. Wang D, Li F, Jiang Z. Osteoblastic proliferation stimulating activity of *Psoralea corylifolia* extracts and two of its flavonoids. *Planta Med* 2001;67:748-9.
9. Lim SH, Ha TY, Kim SR, et al. Ethanol extract of *Psoralea corylifolia* L. and its main constituent, bakuchiol, reduce bone loss in ovariectomised Sprague–Dawley rats. *Br J Nutr* 2009;101:1031-9.
10. Hsiao CY, Hung CY, Tsai TH, et al. A study of the wound healing mechanism of a traditional Chinese medicine, *Angelica sinensis*, using a proteomic approach. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:467531.
11. Jin S, Meng C, He Y, Wang X, Zhang Q, Wang Z, Huang W, Wang H. Curcumin prevents osteocyte apoptosis by inhibiting M1-type macrophage polarization in mice model of glucocorticoid-associated osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Res*. 2020 Sep;38(9):2020-2030. doi: 10.1002/jor.24619. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32009245; PMCID: PMC7496963.
12. Zhang, G., Qin, L., Sheng, H., Yeung, K.W., Yeung, H.Y., Cheung, W.H., Griffith, J., Chan, C.W., Lee, K.M. and Leung, K.S., 2007. Epimedium-derived phytoestrogen exerts beneficial effect on preventing steroid-associated osteonecrosis in rabbits with inhibition of both thrombosis and lipid-deposition. *Bone*, 40(3), pp.685-692