




## CAPÍTULO 15

# EGLATES VISCOSA (L.) LESS.: UMA FONTE PROMISSORA DE METABÓLITOS BIOATIVOS PARA A SAÚDE ÓSSEA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.93825170915>

Aridênio Dayvid da Silva

Francisco Carlos do Nascimento Melo

Carlos Vinicius Fiuza Olivindo

Gilberto Loiola de Vasconcelos

Jordânia Marques de Oliveira Freire

Iracema Matos de Melo

Antônia Torres Ávila Pimenta

Hellíada Vasconcelos Chaves

Paula Goes Pinheiro Dutra

Mirna Marques Bezerra

**RESUMO:** Os distúrbios do metabolismo ósseo constituem importante afecção da saúde global, sendo causa frequente de morbidade e alteração na qualidade de vida da população. Embora apresentem alta prevalência, a abordagem farmacológica desses distúrbios ainda enfrenta desafios relacionados a efeitos colaterais consideráveis que afetam diretamente a aderência e efetividade do tratamento. Nessa perspectiva, a prospecção de novos fármacos a partir de metabólitos bioativos de plantas medicinais emerge como alternativa a este cenário conflituoso. A investigação dos efeitos osteoprotetores de derivados de plantas medicinais como a *Egletes viscosa* Less, popularmente conhecida como “macela” representa uma possibilidade de tratamento. Assim, este capítulo discorrerá sobre o panorama atual de investigação

dos efeitos farmacológicos dos metabólitos da *Egletes Viscosa* Less e sua possível eficácia antirreabsortiva.

## EGLATES VISCOSA (L.) LESS.: A PROMISING SOURCE OF BIOACTIVE METABOLITES FOR BONE HEALTH

**ABSTRACT:** Bone metabolism disorders are a major global health problem, frequently causing morbidity and altering the population's quality of life. Although they are highly prevalent, the pharmacological approach to these disorders still faces challenges related to considerable side effects that directly affect treatment adherence and effectiveness. In this perspective, the prospecting of new drugs from bioactive metabolites of medicinal plants emerges as an alternative to this conflicting scenario. The investigation of the osteoprotective effects promoted by derivatives of medicinal plants such as *Egletes viscosa* Less, popularly known as "macela", represents a possibility for a more effective and biologically safe treatment. Thus, this chapter will discuss the current panorama of investigation of the pharmacological effects of *Egletes Viscosa* Less metabolites and their possible applications for the pharmacological treatment of bone metabolism disorders.

## SAÚDE ÓSSEA: AS CÉLULAS DO TECIDO ÓSSEO E SEUS PAPÉIS

O sistema esquelético é constituído por ossos, cartilagens e articulações. Os ossos configuram-se como estruturas vivas, formadas por componentes orgânicos - como fibras colágenas, proteoglicanos, glicoproteínas e células ósseas - e por componentes inorgânicos, representados pela matriz mineralizada, predominantemente composta por cristais de hidroxiapatita.<sup>1</sup>

O tecido ósseo é o principal componente do esqueleto humano, proporcionando suporte às estruturas moles e proteção aos órgãos vitais. Ele desempenha um papel fundamental na saúde e no bem-estar, indo além da simples sustentação do corpo. Suas funções incluem o alojamento e a proteção da medula óssea (responsável pela formação das células sanguíneas), suporte aos músculos esqueléticos e o armazenamento de nutrientes essenciais, como cálcio, fósforo e outros íons. Além disso, o tecido ósseo tem a capacidade de absorver toxinas e metais pesados, minimizando seus efeitos prejudiciais no organismo.<sup>2,3</sup>

Esse tecido é classificado como um tecido conjuntivo especializado, caracterizado por sua matriz óssea calcificada, composta predominantemente por material inorgânico, mas também contendo uma fração orgânica e água. Apesar de sua aparência rígida e inerte, o osso é um tecido dinâmico, constantemente remodelado ao longo da vida. Fatores como demanda nutricional, processos de lesão e reparo,

além de estímulos mecânicos, regulam o metabolismo ósseo, promovendo um equilíbrio entre síntese e degradação da matriz. Esse dinamismo confere ao tecido ósseo rigidez e resistência, além de sua notável capacidade de auto-regeneração conforme as exigências mecânicas impostas ao esqueleto. Essas propriedades resultam da deposição de sais minerais em uma matriz rica em fibras de colágeno e outras proteínas estruturais.<sup>2,4</sup>

O tecido ósseo vivo é constituído, predominantemente, por quatro tipos celulares: osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e células osteoprogenitoras ou mesenquimais, estas últimas caracterizadas por seu estado indiferenciado. A interação contínua entre esses elementos celulares mantém um equilíbrio dinâmico entre os processos de formação e reabsorção óssea. Ao longo do ciclo vital, os ossos se desenvolvem em diferentes contextos. Durante o período embrionário, a formação óssea ocorre por meio dos processos de ossificação intramembranosa e endocondral. Já na infância e adolescência, persiste o crescimento tanto longitudinal quanto em espessura, com destaque para os ossos longos.<sup>1</sup>

A comunicação intercelular é fundamental para a remodelação óssea. Uma via de sinalização, chamada via Wnt, é essencial para o desenvolvimento embrionário ósseo. Ela regula a proliferação, diferenciação, migração e sobrevivência celular. No caso do tecido ósseo, sua ativação promove osteogênese com a ativação de osteoblastos.<sup>5</sup>

Os osteoblastos são as células responsáveis pela formação óssea, sendo derivados de células-tronco mesenquimais. Sua diferenciação ocorre por meio da ativação da via de sinalização Wnt/ $\beta$ -Catenina, enquanto fatores de crescimento, como TGF- $\beta$  e IGF-1, liberados durante a reabsorção óssea, recrutam seus precursores. Quando maduros, os osteoblastos se organizam em uma monocamada na superfície do osso, semelhante a um epitélio simples. Eles sintetizam a matriz osteoide, uma matriz recém-formada e não mineralizada, composta principalmente por colágeno tipo I, proteoglicanos e glicoproteínas. A mineralização ocorre devido à ativação da fosfatase alcalina, levando à formação de cristais de hidroxiapatita ao redor da matriz. Após esse processo, os osteoblastos podem migrar e se aprisionar na matriz recém sintetizada, diferenciando-se em osteócitos, ou sofrer apoptose.<sup>2,6</sup>

Os osteócitos são osteoblastos diferenciados, localizados no interior da matriz óssea e ocupando pequenas cavidades chamadas lacunas, que se comunicam por meio de canálculos. Embora historicamente considerados células com baixa atividade sintética, estudos recentes indicam que os osteócitos desempenham um papel fundamental na manutenção do tecido ósseo e na regulação da osteoclastogênese.<sup>1</sup> Essas células são a principal fonte de fatores de crescimento que induzem a diferenciação dos osteoclastos, regulando assim o equilíbrio entre formação e

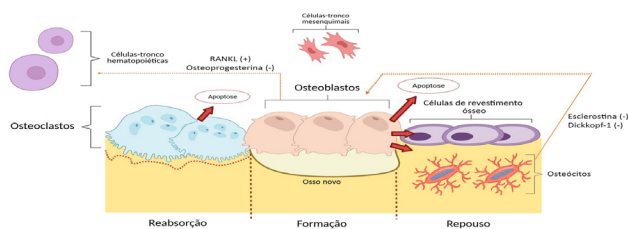
reabsorção óssea. A morte dos osteócitos geralmente precede a reabsorção da matriz óssea, indicando sua importância na remodelação esquelética.<sup>7,8,9</sup>

Essas células secretam esclerostina, proteína que inibe a via Wnt e, consequentemente, a atividade osteoblástica. Em conjunto com os osteoblastos, também podem produzir DKK1, outro inibidor da via Wnt. Esses mecanismos funcionam como feedback negativo, modulados por fatores como o paratormônio (PTH) e estímulos mecânicos — que reduzem a produção de esclerostina — ou pela imobilização e envelhecimento — que a aumentam. Assim, forças de tração e carga aplicadas sobre o esqueleto influenciam o metabolismo ósseo, direcionando a deposição ou reabsorção de cálcio conforme as demandas mecânicas.<sup>5</sup>

Os osteoclastos, por sua vez, são células gigantes e multinucleadas, especializadas na degradação da matriz óssea. Sua formação ocorre a partir da fusão de precursores mononucleares derivados da medula óssea (linhagem monocítica), um processo mediado pelos fatores RANKL (ativador do receptor do ligante NF- $\kappa$ B) e M-CSF (fator estimulador de colônias de macrófagos), fornecidos por células estromais, como os osteoblastos.<sup>10,11,12,13</sup>

Uma vez ativados, os osteoclastos aderem à superfície óssea e liberam enzimas lisossômicas dissolvendo os componentes minerais e degradando a matriz orgânica. O conjunto desse processo - envolvendo as fases de ativação, reabsorção, formação e fase de repouso celular - é essencial para a remodelação óssea e a homeostase mineral.<sup>2,12,13,14</sup>

O processo de remodelamento ósseo, que envolve a ação coordenada de osteoblastos, osteoclastos e osteócitos está ilustrado na Figura 1.



**Figura 1. Ciclo de remodelamento ósseo.** Representação esquemática do processo de remodelamento ósseo, evidenciando a interação funcional entre osteoclastos, osteoblastos e osteócitos na dinâmica de reabsorção e formação da matriz mineralizada.

**Fonte:** Figura adaptada de Chin et al. (2022). J Clin Med. 11(21):6434. doi:10.3390/jcm11216434. Licença Creative Commons Attribution (CC BY 4.0).

A atividade anormal dessas células pode levar ao desenvolvimento de doenças ósseas, como osteoporose (perda de massa óssea), osteopetrose (excesso de densidade óssea), osteólise induzida por tumores e perda óssea em condições inflamatórias como a artrite.<sup>7,11,12</sup>

| Célula                                     | Função  | Origem / Características  |
|--|---|---|
| <b>Osteoblasto</b>                         | Formação da matriz óssea e mineralização                              | Derivado de células-tronco mesenquimais; ativa via Wnt/ $\beta$ -Catenina                     |
| <b>Osteócito</b>                           | Manutenção da matriz óssea; regulação da osteoclastogênese            | Osteoblastos incorporados na matriz óssea   |
| <b>Osteoclasto</b>                         | Reabsorção óssea  | Derivado de precursores da medula óssea via RANKL e M-CSF                                     |
| <b>Células Mesenquimais / Progenitoras</b> | Diferenciação em osteoblastos, condrócitos, adipócitos e fibroblastos | Células-tronco multipotentes da medula óssea e periósteo; responsáveis pela renovação celular |

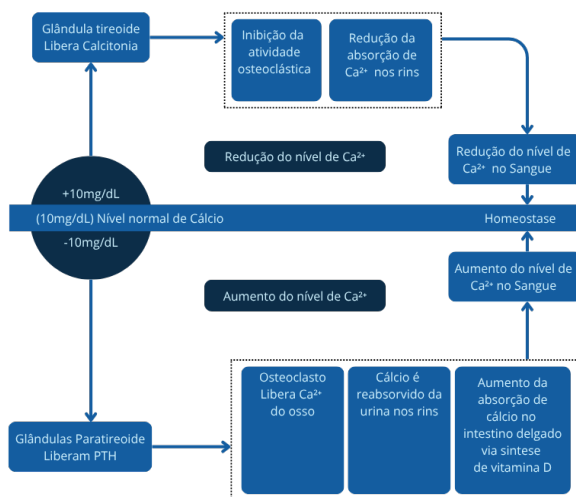
**Tabela 1: Células ósseas e suas funções no metabolismo ósseo.**

**Fonte:** Adaptado de Histologia Básica, Junqueira e Carneiro.<sup>2</sup>

O sistema esquelético também desempenha funções sistêmicas, especialmente como reservatório de íons e regulador do metabolismo do cálcio. Esse mineral é essencial para processos como a contração muscular e a condução nervosa, sendo controlado por hormônios que atuam diretamente nas células ósseas. A calcitonina, produzida pela tireoide, inibe a atividade osteoclástica, enquanto o PTH, secretado pelas paratireoides, a estimula, promovendo aumento dos níveis séricos de cálcio.<sup>15</sup>

É importante salientar que o efeito do PTH depende de seu padrão de secreção: doses contínuas e elevadas induzem reabsorção óssea, enquanto doses baixas e intermitentes favorecem a formação. Outros hormônios, como GH (hormônio do crescimento) e testosterona, estimulam os osteoblastos e a síntese óssea, ao passo que o cortisol e o estrogênio podem suprimir a atividade osteoclástica. O metabolismo do cálcio também depende da função renal - responsável por sua excreção - e intestinal - responsável por sua absorção - processos estes modulados pela vitamina D em sua forma ativa, obtida após conversão hepática e renal.<sup>15</sup> A integração desses mecanismos está ilustrada na Figura 2.

Dessa forma, o equilíbrio ósseo resulta da interação complexa entre fatores mecânicos, hormonais e metabólicos, sendo influenciado por diversas condições sistêmicas, como fatores nutricionais, doenças renais, doenças gastrointestinais, dentre outras, que podem comprometer a saúde do esqueleto.<sup>15</sup>



**Figura 2.** Esquema representativo do metabolismo do cálcio e principais mecanismos de regulação hormonal.

**Fonte:** Figura adaptada de Schatz P. Pathways in Calcium Homeostasis [imagem na internet]. OpenStax; 2025. Disponível em: <https://philtschatz.com/anatomy-book/contents/m46295.html>. Licença Creative Commons Attribution (CC BY 4.0).

Apesar dos avanços na compreensão do metabolismo ósseo, ainda existem muitas lacunas sobre os mecanismos envolvidos na homeostase esquelética e nas patologias associadas. A investigação contínua sobre a fisiologia óssea é essencial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que promovam a saúde óssea e previnam doenças relacionadas ao esqueleto.<sup>15,17</sup>

## DOENÇAS ÓSSEAS: PREVALÊNCIA, FATORES DE RISCO E IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA

As doenças ósseas constituem um conjunto de enfermidades que comprometem a estrutura e a função do sistema esquelético, impactando diretamente a saúde e a qualidade de vida dos indivíduos. Do ponto de vista de doenças de origem metabólica, o grupo inclui, entre outras: osteoporose, osteomalácia, raquitismo, doença de Paget e osteopetrose.

A incidência dessas patologias tem aumentado nas últimas décadas, impulsionada pelo envelhecimento populacional, pelas mudanças nos estilos de vida, pelos avanços

nos métodos diagnósticos e pela maior conscientização sobre essas condições. O conhecimento das doenças ósseas é essencial para compreender seu impacto na saúde pública e subsidiar a formulação de políticas de saúde eficazes.<sup>18</sup> Dessa forma, a seguir são sintetizadas as principais informações sobre essas doenças ósseas, com vistas a contextualizar sua relevância em saúde pública.

## Osteoporose

A osteoporose é uma doença óssea caracterizada pela diminuição da massa mineral e pela deterioração da microarquitetura do tecido ósseo, resultando em maior fragilidade e risco elevado de fraturas — principal e mais temido desfecho da doença<sup>18</sup>. A fisiopatologia envolve desequilíbrio entre formação e reabsorção óssea. Alterações hormonais, inflamatórias e nutricionais podem favorecer o aumento da atividade osteoclástica em relação à osteoblástica, promovendo perda de massa óssea e fragilidade estrutural<sup>18,19</sup>.

Diversos fatores estão associados ao risco de desenvolvimento da osteoporose e podem ser agrupados em três categorias principais: fatores hereditários ou não modificáveis (idade avançada, sexo feminino, predisposição genética, menopausa precoce), fatores não hereditários ou modificáveis (tabagismo, sedentarismo, baixa ingestão de cálcio e vitamina D, consumo excessivo de álcool, uso crônico de corticoides) e fatores relacionados ao envelhecimento (deficiência de esteroides sexuais, inflamação crônica de baixo grau ou *inflammaging*)<sup>18,20,21</sup>. Entre os fatores do envelhecimento, a deficiência de estrógeno em mulheres pós-menopausa é especialmente relevante, pois aumenta a osteoclastogênese por diminuição da produção de osteoprotegerina (OPG), que bloqueia a interação entre RANK e RANKL<sup>21,22</sup>.

O diagnóstico da osteoporose baseia-se principalmente na densitometria óssea, que mede a densidade mineral óssea e compara com valores de referência de adultos jovens saudáveis. Essa comparação é expressa pelo T-score, que indica quantos desvios padrão o paciente está acima ou abaixo da média de densidade óssea de um adulto jovem. Valores de T-score  $\leq -2,5$  caracterizam osteoporose, enquanto valores entre -1,0 e -2,5 definem osteopenia, condição que indica perda óssea intermediária e risco aumentado de fraturas<sup>19,23</sup>.

A epidemiologia indica aumento crescente da prevalência de fraturas osteoporóticas no mundo e no Brasil, especialmente em mulheres pós-menopausa e idosos<sup>18,20,21,24</sup>. Estudos nacionais apontam que idade avançada, sexo feminino, baixo índice de massa corporal, histórico de fratura prévia, tabagismo, uso crônico de corticoides e comorbidades elevam significativamente o risco de fratura<sup>20,21,24</sup>.

Este cenário transforma a osteoporose em um problema relevante de saúde pública, com impacto clínico, social e econômico <sup>23,24</sup>.

O tratamento combina medidas não farmacológicas — exercício físico regular, ingestão adequada de cálcio e vitamina D, cessação de tabagismo e prevenção de quedas — com terapias farmacológicas individualizadas <sup>19,23</sup>.

## Raquitismo e osteomalácia

O raquitismo e a osteomalácia são distúrbios do metabolismo ósseo caracterizados por falhas na mineralização da matriz óssea. O raquitismo ocorre em crianças, afetando a placa de crescimento, o que resulta em deformidades esqueléticas clássicas, enquanto a osteomalácia acomete adultos, manifestando-se como mineralização inadequada do osteoide em locais de remodelação óssea, incluindo regiões periosteais e endosteais <sup>19</sup>.

O mecanismo central dessas doenças é a deficiência de vitamina D, que compromete a absorção intestinal de cálcio e fósforo, essenciais para a mineralização óssea adequada <sup>25</sup>. Em casos graves, ocorre hiperparatireoidismo secundário, aumentando a reabsorção óssea e contribuindo para fragilidade esquelética <sup>25,26</sup>. Outras causas incluem hipofosfatemia, distúrbios genéticos e condições que afetam a síntese ou ativação da vitamina D <sup>19</sup>.

No raquitismo, a matriz osteoide recém-formada não mineraliza adequadamente na placa de crescimento, levando a deformidades como genu varum, genu valgum e alargamento metafisário. Na osteomalácia adulta, a falha na mineralização provoca dor óssea difusa, fraqueza muscular e maior predisposição a fraturas por fragilidade <sup>19,25</sup>.

O tratamento dessas condições visa corrigir a deficiência de vitamina D e de minerais essenciais, incluindo a suplementação de vitamina D (D2 ou D3) ou calcitriol em casos de falha na conversão, suplementação de cálcio e fósforo quando indicada, exposição solar controlada e dieta balanceada <sup>25</sup>. O acompanhamento clínico e laboratorial é fundamental para ajustar a terapia e prevenir complicações. <sup>19</sup> A hipovitaminose D apresenta alta prevalência no Brasil, afetando aproximadamente 42% da população, o que reforça a importância da prevenção, do diagnóstico precoce e do tratamento adequado dessas doenças. <sup>26</sup>

## Doença de Paget

A doença de Paget dos ossos é a segunda doença metabólica óssea mais prevalente no mundo, atrás apenas da osteoporose. Caracterizada por remodelamento ósseo desordenado, com aumento da atividade osteoclástica seguido de formação osteoblástica irregular, resultando em ossos frágeis, deformados e estruturalmente mal organizados <sup>19,27</sup>.



Sua prevalência aumenta com a idade, sendo mais comum em indivíduos acima de 55 anos, especialmente homens. Estudos europeus indicam que entre 2% e 5% dessa população é afetada, enquanto no Brasil a doença parece ser menos frequente, possivelmente subdiagnosticada devido à apresentação assintomática em muitos casos.<sup>19,27</sup>

Trata-se de uma doença de caráter multigênico, frequentemente associada a mutações no gene SQSTM1, e apresenta maior prevalência em indivíduos idosos, com predomínio no sexo masculino.<sup>27</sup> Embora fatores ambientais, como infecções virais, possam influenciar o surgimento da doença, a relação precisa entre esses fatores e a patogênese ainda não está completamente elucidada.<sup>19,27</sup>

Clinicamente, a doença pode ser assintomática ou manifestar-se por dor óssea, deformidades esqueléticas, fraturas patológicas e, em casos avançados, compressão de nervos adjacentes, especialmente quando o crânio ou coluna estão envolvidos.<sup>19</sup> O diagnóstico baseia-se na combinação de achados laboratoriais, como elevação da fosfatase alcalina sérica, e imagens radiográficas ou cintilográficas, que evidenciam áreas de remodelamento ósseo ativo.<sup>27</sup>

O tratamento tem como objetivo controlar a atividade da doença e prevenir complicações. Os bisfosfonatos, em especial o zolendronato, são a terapia de escolha, pois inibem a reabsorção óssea e normalizam a remodelação. Analgésicos podem ser utilizados para manejo da dor, e intervenções cirúrgicas são reservadas para correção de deformidades ou fraturas graves.<sup>19,27</sup>

## Osteopetrose

A osteopetrose é um grupo raro de doenças esqueléticas hereditárias caracterizadas pela disfunção dos osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea, resultando em ossos densos, porém estruturalmente frágeis e propensos a fraturas mesmo após traumas leves.<sup>19,28</sup>

A doença apresenta diversas formas clínicas, dependendo do padrão de herança e da gravidade. A forma autossômica recessiva, geralmente manifestada na infância, é mais grave e associada a mutações nos genes TCIRG1, CLCN7, CA2 e OSTM1, podendo levar a fraturas frequentes, deformidades ósseas, compressão de nervos cranianos e falência medular. Já a forma autossômica dominante, mais branda e comum em adultos, está frequentemente relacionada a mutações no gene CLCN7, apresentando aumento da densidade óssea, dor óssea e risco moderado de fraturas. Formas ligadas ao X também foram descritas, sendo raras e geralmente graves.<sup>28</sup>

A forma autossômica recessiva grave, geralmente manifestada na infância, tem prevalência estimada entre 1 em 250.000 e 1 em 500.000 nascidos vivos, enquanto a

forma autossômica dominante adulta é mais branda e relativamente mais frequente, ocorrendo em aproximadamente 1 em 20.000 nascidos vivos. Apesar de rara, a forma infantil representa um desafio de saúde pública, devido à alta mortalidade.<sup>19,28</sup>

O diagnóstico da osteopetrose combina exames clínicos, laboratoriais e de imagem, incluindo radiografias que mostram aumento da densidade óssea e alterações na medula, elevação de fosfatase alcalina sérica e testes genéticos para identificação de mutações específicas.<sup>19,28</sup>

O tratamento depende da forma clínica: nas formas graves da infância, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é a única terapia capaz de restaurar a função osteoclástica e melhorar a sobrevivência, enquanto nas formas adultas mais benignas, a abordagem é sintomática, incluindo analgesia, bisfosfonatos e, em casos selecionados, intervenção cirúrgica para correção de deformidades ou fraturas.<sup>19,28</sup> O prognóstico varia conforme a gravidade, sendo reservado nas formas infantis graves sem tratamento, e geralmente favorável nas formas adultas com acompanhamento adequado.<sup>28</sup>

| Doença                           | Definição   | Fatores de Risco  | Destaques   |
|----------------------------------|---|---|---|
| <b>Osteoporose</b>               | Redução da densidade e microarquitetura óssea                         | Idade, menopausa, baixa ingestão de cálcio e vitamina D | Alto risco de fraturas                                      |
| <b>Raquitismo / Osteomalácia</b> | Defeito na mineralização óssea  | Deficiência de vitamina D, cálcio, fósforo              | Deformidades ósseas (infância/adulto)                       |
| <b>Doença de Paget</b>           | Remodelação óssea anormal e desorganizada                             | Genética, idade avançada, sexo masculino                | Ossos frágeis e mal formados                                |
| <b>Osteopetrose</b>              | Aumento da densidade óssea por falha na reabsorção pelos osteoclastos | Genética  | Ossos densos, porém, frágeis; anemia e compressões nervosas |

**Quadro 2: Características gerais das principais doenças ósseas.**

**Fonte:** Adaptado de Sociedade Brasileira de Reumatologia (2023)<sup>19</sup>.

## PERSPECTIVAS E DESAFIOS NA ABORDAGEM MEDICAMENTOSA DAS DOENÇAS ÓSSEAS

As doenças ósseas têm demonstrado cada vez maior potencial danoso à população mundial, especialmente em populações de base populacional de maior idade, grupo caracteristicamente mais exposto a fatores hormonais e ambientais considerados fatores de risco. A Densidade Mineral Óssea (DMO) diminuída dos

pacientes com doenças ósseas destaca-se como principal fator de risco para fraturas e comorbidades adjacentes à fratura óssea.<sup>29</sup>

No Brasil, registros nacionais de osteoporose indicam que a prevalência da doença em indivíduos idosos é significativa, afetando aproximadamente 15% das mulheres e 5% dos homens acima de 50 anos, sendo responsável por um número relevante de fraturas vertebrais e de quadril.<sup>30</sup>

Estudos internacionais mostram que a incidência de fraturas de quadril varia amplamente entre países; no Brasil, a incidência padronizada foi estimada em 95,1 por 100.000 indivíduos  $\geq 50$  anos, enquanto em países como Dinamarca chegou a 315,9 por 100.000. Embora a incidência tenha diminuído em várias regiões, o número absoluto de fraturas deve quase dobrar até 2050 devido ao envelhecimento populacional.<sup>31</sup>

Além disso, dados de adesão terapêutica mostram que menos de 25% dos pacientes iniciam medicação antiosteoporótica no primeiro ano após fratura, o que aumenta o risco de fraturas subsequentes e mortalidade, especialmente em homens, que apresentam maior risco relativo de desfechos adversos.<sup>31</sup>

Embora os avanços no tratamento e prevenção desses eventos tenham sido consideráveis nas últimas décadas, é necessário ressaltar que os medicamentos ideais para abordagem medicamentosa das doenças ósseas, chaves para o desenvolvimento de desfechos ruins (fraturas), representam objeto da pesquisa pré-clínica e clínica.<sup>32</sup>

Desse modo, agentes seguros, eficazes e com melhor relação custo-benefício continuam sendo tema atual dentro do contexto das doenças ósseas, posto que podem ser amplamente utilizados para prevenir fraturas e deformidades no enorme número de indivíduos que estarão em risco de doença óssea à medida que a população envelhece.

Atualmente, existem algumas classes de fármacos capazes de atuar dentro do contexto da saúde óssea. Em suma, elas podem exercer efeito anti-reabsortivo (impedindo o polo osteoclástico da remodelação) ou anabólico (estimulando o polo osteoblástico da remodelação), de tal forma a modular o metabolismo ósseo nas diferentes situações clínicas. Os principais exemplos são: bisfosfonatos, moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs), denosumabe, romosozumabe, teriparatida e calcitonina. É importante não esquecer que outras abordagens, como níveis suficientes de cálcio e vitamina D, bem como estratégias não farmacológicas, como exercício físico regular, devem ser asseguradas.<sup>23</sup>

## Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são análogos do pirofosfato, em que a ligação P-O-P foi substituída por uma ligação P-C-P não hidrolisável. Por isso, podem se ligar fortemente aos cristais de hidroxiapatita no osso. Inibem a atividade dos osteoclastos, promovendo apoptose dessas células, reduzindo a reabsorção óssea.<sup>15,32,33</sup> Seu principal efeito é anti-reabsorptivo.

Suas principais indicações são: osteoporose pós-menopausa, osteoporose em homens com risco elevado de fraturas e prevenção de fraturas em pacientes em uso prolongado de glicocorticoides.<sup>15,23,33</sup> Também podem ser utilizados na doença de Paget.<sup>19,34</sup>

Quanto à farmacocinética, esses medicamentos têm absorção oral limitada, reduzida pela presença de alimentos e minerais divalentes. Estima-se que apenas 10% da dose oral é absorvida. Além disso, fazem uma ligação óssea prolongada e têm eliminação renal. Algumas dessas características podem constituir importantes entraves ao seu uso.<sup>19,23,33,35</sup>

Reduzem significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril. Seu efeito máximo ocorre após 1-3 anos de uso contínuo.<sup>15,33</sup> As drogas disponíveis têm administração oral (semanal ou mensal) ou intravenosa (em regimes trimestrais ou anuais).<sup>32,33</sup> Os principais exemplos no Brasil são: Alendronato (oral semanal), Risedronato (oral semanal/mensal), Ibandronato (oral mensal ou IV trimestral) e Ácido Zoledrônico (IV anual).<sup>23</sup>

O custo é variável conforme país e formulação; geralmente considerados custo-efetivos por profilaxia de fraturas. A maioria está disponível gratuitamente, mediante critérios específicos, no sistema único de saúde.<sup>23</sup>

O uso dessas medicações pode acarretar efeitos colaterais como irritação do trato digestivo alto (irritação da mucosa esofágica e gástrica, nas formas de administração oral), osteonecrose da mandíbula (rara, mais comum com uso prolongado) e fraturas subtrocantéricas (chamadas também de fraturas atípicas do fêmur) (rara, geralmente associada ao uso > 5 anos). É importante também realizar o ajuste das doses em pacientes com disfunção renal grave.<sup>19,32,33,35</sup>

Embora esses efeitos colaterais possuam baixa incidência, sua ocorrência deve ser considerada. A ocorrência de fraturas “induzida” por esses medicamentos advém do fato que, embora esses fármacos contribuam para a preservação da microarquitetura óssea, também inibem a renovação do tecido ósseo, o que, a longo prazo, pode levar à fragilização do osso e aumentar a suscetibilidade a fraturas. Recomenda-se assim, a interrupção do uso dessas drogas após 5 anos (período chamado de “Holiday”).<sup>23,35</sup>

## Moduladores Seletivos do Receptor de Estrogênio (SERMs)

Os moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs) ligam-se aos receptores de estrogênio nos tecidos-alvo, exercendo efeitos agonistas no osso e no metabolismo lipídico, enquanto apresentam ação antagonista em tecidos como mama e endométrio. Dessa forma, promovem diminuição da reabsorção óssea sem os efeitos proliferativos do estrogênio em tecidos sensíveis.<sup>15,33,34</sup>

O principal efeito desses fármacos é anti-reabsortivo. Nos distúrbios do metabolismo parecem ter a capacidade de diminuir o risco de fraturas em até 3% segundo o estudo da Women's Health Initiative (WHI)<sup>18,35</sup>. São, portanto, indicados para o tratamento da osteoporose pós-menopausa em mulheres com risco de fraturas vertebrais e para a redução do risco de câncer de mama em mulheres selecionadas, dependendo do SERM utilizado.<sup>36</sup>

Em termos farmacocinéticos, os SERMs apresentam boa absorção oral, são metabolizados no fígado via citocromo P450 e têm excreção predominantemente fecal.<sup>35,36</sup> Quanto à eficácia, demonstram redução significativa de fraturas vertebrais, embora seu efeito sobre fraturas de quadril seja limitado. Estudos como o CORE (*Continuing Outcomes Relevant to Evista*) evidenciam manutenção da densidade óssea e prevenção de fraturas por até 8 anos.<sup>35</sup>

O principal exemplo de SERMs disponível no Brasil é o raloxifeno, administrado por via oral a 60 mg/dia.<sup>23</sup> Novos compostos têm sido estudados, como o lasoxifeno.<sup>34</sup> No entanto, apesar de seus benefícios demonstrados em estudos clínicos, o lasoxifeno não chegou a ser amplamente comercializado em muitos países, inclusive no Brasil, e não foi aprovado pelo FDA para uso clínico, principalmente devido a preocupações com efeitos adversos e risco-benefício em comparação com outros SERMs já aprovados.<sup>17</sup>

O custo geralmente é moderado, atualmente disponível no sistema único de saúde brasileiro.<sup>23</sup> Entre as principais limitações e efeitos adversos destacam-se o aumento do risco de tromboembolismo venoso, ondas de calor, câibras musculares e eficácia limitada na prevenção de fraturas não vertebrais. Além disso, há receio do uso pelo risco de aumento do câncer de mama e das doenças cardiovasculares.<sup>19,23,35,36</sup>

## Denosumabe

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano contra o RANKL, com mecanismo de ação baseado no bloqueio desse receptor, o que por sua vez causa a inibição da diferenciação, da atividade e da sobrevivência dos osteoclastos.<sup>19</sup> Seu principal efeito é anti-reabsortivo, podendo ser indicado para o tratamento da osteoporose (especialmente em pacientes com alto risco de fraturas ou com contraindicação aos bisfosfonatos), doença de Paget e alguns tumores ósseos. pós-menopausa em

mulheres com alto risco de fraturas, em homens com alto risco de fraturas e em pacientes com intolerância aos bisfosfonatos.<sup>19,23</sup>

Quanto à farmacocinética, o denosumabe é administrado por via subcutânea a cada seis meses, apresenta meia-vida prolongada e é eliminado pelo sistema reticuloendotelial. Não é excretado pelos rins, sendo considerado seguro em pacientes com insuficiência renal moderada. Em termos de eficácia, reduz significativamente fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril, com estudos mostrando aumento da densidade mineral óssea já nos primeiros meses de uso.<sup>37</sup>

O principal exemplo é o Prolia®, administrado como injeção subcutânea de 60 mg a cada seis meses. O custo do fármaco é relativamente elevado em comparação aos bisfosfonatos orais, não tendo fácil liberação no SUS.<sup>23,37</sup>

Dentre suas limitações e efeitos adversos destacam-se infecções leves do trato respiratório superior, hipocalcemia — especialmente em pacientes com insuficiência renal grave —, rara ocorrência de osteonecrose de mandíbula e fraturas atípicas do fêmur. O efeito mais temido são as fraturas de rebote com a rápida perda óssea que pode advir em situações de suspensão abrupta do tratamento, sendo recomendada a transição para outro anti-reabsortivo.<sup>37</sup>

## Romosozumabe

O romosozumabe é um anticorpo monoclonal que inibe a esclerostina, uma proteína que bloqueia a formação óssea. Ao neutralizar a esclerostina, o fármaco aumenta a formação óssea e reduz a reabsorção, exercendo um efeito dual, tanto anabólico quanto anti-reabsortivo.<sup>15</sup> Seu efeito principal é anabólico, com efeito anti-reabsortivo secundário, sendo indicado para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa com alto risco de fraturas, geralmente reservado para casos de falha ou contraindicação a outros tratamentos.<sup>23</sup>

Em termos farmacocinéticos, o romosozumabe é administrado por via subcutânea mensal, possui meia-vida aproximada de 12 dias, é metabolizado por degradação proteica e não é excretado pelos rins. Quanto à eficácia, estudos demonstram aumento significativo da densidade mineral óssea, principalmente na coluna lombar, e redução do risco de fraturas vertebrais e não vertebrais em até 12 meses de tratamento.<sup>19,23,38</sup>

O exemplo mais conhecido é o Evenity®, administrado como injeção subcutânea de 210 mg uma vez ao mês por 12 meses.<sup>38</sup> O custo do fármaco é elevado, devido à sua natureza biológica e uso restrito. No SUS, tem liberação gratuita mediante critérios específicos rigorosos. Entre as limitações e efeitos adversos destacam-se possível aumento do risco cardiovascular em pacientes com eventos prévios, reações no local da injeção e a necessidade de transição para outro anti-reabsortivo após o uso limitado de 1 ano.<sup>23,38</sup>

## Teriparatida

A teriparatida é um análogo recombinante do paratormônio (PTH), mais especificamente dos 34 primeiros aminoácidos do PTH humano, que correspondem à região biologicamente ativa. Quando administrada em doses intermitentes, a teriparatida estimula a atividade dos osteoblastos, aumentando a formação óssea, principalmente em osso trabecular, exercendo efeito anabólico. Em contraste, níveis elevados de PTH podem inibir a formação óssea, evidenciando a importância da dosagem e da frequência da administração.<sup>26,39</sup>

Seu efeito principal é anabólico, sendo indicada para osteoporose pós-menopausa em mulheres com alto risco de fraturas, osteoporose em homens com alto risco, casos graves ou falha terapêutica com anti-reabsortivos, doença de Paget, consolidação retardada de fraturas (off-label) e osteoporose induzida por glicocorticóides.<sup>23,26,39</sup>

A administração é realizada por via subcutânea diária, com dose de 20 µg/dia, apresentando meia-vida curta (aproximadamente 1 hora) e metabolismo renal e proteico. A eficácia se manifesta pelo aumento significativo da densidade mineral óssea na coluna lombar e no quadril, com redução de fraturas vertebrais e não vertebrais em pacientes de alto risco, sendo o efeito máximo observado geralmente após 18 a 24 meses de uso contínuo.<sup>39</sup>

Entre as limitações e efeitos adversos estão náusea, dor no local da injeção, cefaleia, tontura e hipercalcemia transitória. O uso é limitado a 24 meses, devendo-se iniciar posteriormente terapia anti-reabsortiva para manutenção dos ganhos de densidade óssea. O fármaco é contraindicado em pacientes com hipercalcemia, em situações de alta remodelação óssea como na fase de crescimento, na presença de metástases ósseas ou doença de Paget, bem como em pacientes com risco de osteossarcoma.<sup>19,39</sup> O custo elevado constitui atualmente uma das principais limitações do seu uso, com importante dificuldade de liberação a nível de SUS.<sup>23,39</sup>

## Calcitonina

A calcitonina é um hormônio produzido pelas células C da tireoide que inibe a atividade dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea. Apresenta efeito direto e rápido sobre o metabolismo ósseo, embora seja menos potente que outros anti-reabsortivos modernos.<sup>15</sup> Seu principal efeito é anti-reabsortivo, sendo indicada para o tratamento da osteoporose pós-menopausa, especialmente em casos de intolerância a outros tratamentos, e para alívio da dor em fraturas vertebrais agudas.<sup>23</sup>

Do ponto de vista farmacocinético, a calcitonina pode ser administrada por via subcutânea, intramuscular ou intranasal, possui meia-vida curta de aproximadamente 1 hora e é metabolizada por vias hepática e renal.<sup>23</sup> Em termos de eficácia, reduz o

risco de fraturas vertebrais, mas apresenta efeito limitado em fraturas de quadril ou não vertebrais, sendo sua eficácia inferior à dos bisfosfonatos e do denosumabe.<sup>19</sup>

O principal exemplo é a calcitonina de salmão, que pode ser administrada como injeção subcutânea ou intramuscular diária, ou como spray nasal na dose de 200 UI/dia. O custo é moderado, porém seu uso é limitado devido à menor eficácia comparada aos tratamentos modernos.<sup>19</sup>

Entre as limitações e efeitos adversos estão náusea, rubor facial, reações no local da injeção ou congestão nasal quando usado em spray. Além disso, o uso prolongado tem sido associado, de forma observacional e debatida, a um possível aumento do risco de câncer, e apresenta menor efeito anti-fratura em comparação com outros agentes disponíveis.<sup>15,19,23</sup>

## Novos fármacos e alvos terapêuticos

Conforme demonstrado anteriormente, a terapêutica medicamentosa dos distúrbios do metabolismo ósseo permanece bastante desafiadora, o que abre espaço para o desenvolvimento de novos fármacos. Nessa perspectiva, alvos como a catepsina K (Cat-K), uma proteinase indutora da atividade catabólica no osso desponta como potencial alvo terapêutico. Contudo, o desenvolvimento de fármacos como o odanacatibe, um inibidor da Cat-K, foi recentemente interrompido no estágio sofisticado de ensaios clínicos confirmatórios, devido a possíveis efeitos colaterais ligados ao sistema cardiovascular. Paralelamente, vários inibidores de Cat-K estão atualmente sendo estudados em ensaios clínicos. Vias clássicas como a via da Wnt/ $\beta$ -Catenina continuam sendo estudadas, com ampla pesquisa de fármacos de efeito similar aos inibidores de reabsorção óssea como os bisfosfonatos, mas que não possuam os efeitos colaterais destes.<sup>39,40,41</sup>

| Fármaco /Classe      | Mecanismo de Ação                               | Indicações                   | Limitações / Efeitos Adversos                                     |
|----------------------|---|------------------------------|---|
| <b>Bisfosfonatos</b> | Inibição da reabsorção óssea pelos osteoclastos | Osteoporose, Doença de Paget | Baixa absorção oral, osteonecrose da mandíbula, fraturas atípicas |
| <b>SERMs</b>         | Modulação seletiva do receptor de estrogênio    | Osteoporose pós-menopausa    | Risco aumentado de câncer de mama e eventos cardiovasculares      |
| <b>Denosumabe</b>    | Inibição do RANKL                               | Osteoporose, tumores ósseos  | Hipocalcemia, infecções, osteonecrose mandibular                  |



|                     |  |  |  |
|---------------------|--|--|--|
| <b>Romosozumabe</b> | Inibição da esclerostina<br>→ aumenta<br>formação óssea          | Osteoporose  | Risco de IAM,<br>contraindicado<br>em doenças<br>cardiovasculares<br>recentes  |
| <b>Teriparatida</b> | Estimula osteoblastos<br>(efeito anabólico<br>do PTH)            | Osteoporose<br>grave, uso de<br>glicocorticoides                         | Custo elevado,<br>contraindicado na<br>Doença de Paget<br>e metástases   |
| <b>Calcitonina</b>  | Inibe a atividade dos<br>osteoclastos; reduz<br>reabsorção óssea | Osteoporose<br>(menos usado),<br>hipercalcemia aguda,<br>Doença de Paget | Eficácia limitada, uso<br>restrito a curto prazo;<br>náuseas, rubor facial,<br>risco de malignidade<br>em uso prolongado |

**Quadro 3: Principais fármacos usados na terapia medicamentosa das doenças ósseas.**

**Fonte:** Adaptado da Sociedade Brasileira de Reumatologia (2023)<sup>19</sup>.

## POTENCIAL DE PLANTAS MEDICINAIS NA INOVAÇÃO TERAPÊUTICA PARA DISTÚRBIOS ÓSSEOS

As plantas medicinais representam um alvo importante de estudos no desenvolvimento de novos fármacos, em virtude da diversidade de compostos bioativos com reconhecido potencial terapêutico. De fato, o uso de plantas medicinais decorre de muito tempo e com diversas vias de administração vigentes. No Brasil, a prática de medicina alternativa envolve a utilização de plantas medicinais.

A introdução das plantas medicinais no SUS começou na década de 1980, quando algumas cidades brasileiras começaram a apresentar resultados positivos através da experiência local e do Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos.<sup>41</sup> As plantas medicinais são produtos naturais de uso para o tratamento da doença humana, que contém compostos orgânicos que produzem ação fisiológica definida. Dentre estes compostos bioativos destacam-se: taninos, alcalóides, carboidratos, flavonóides, terpenóides e esteróides.<sup>42</sup> O resultado de alguns trabalhos revela a presença de constituintes medicinalmente ativos e indica as potencialidades destas plantas para tratamento de doenças.

O uso de plantas medicinais, tradicionalmente fundamentado no conhecimento popular, quando articulado com a pesquisa científica, favorece o desenvolvimento coletivo e contribui para o aprimoramento de terapias inovadoras, com eficácia reconhecida no tratamento e na cura de diversas doenças. Auxilia também na indústria farmacêutica, na promoção da saúde e na restauração de conhecimentos adquiridos ao longo da história da humanidade, aliados à sustentabilidade e cuidado ambiental.<sup>43</sup>

As plantas medicinais utilizadas pela população nas suas necessidades básicas de saúde devem ter eficiência terapêutica comprovada e complementada por estudos toxicológicos, envolvendo pesquisas com equipes multidisciplinares.<sup>44</sup>

## **EGLETES VISCOSA LESS: COMPOSTOS BIOATIVOS, ATIVIDADES BIOLÓGICAS E EFEITO ANTIRREABSORTIVO**

Dentre a ampla diversidade de plantas medicinais, destaca-se a espécie *Egletes viscosa* (L.) Less, popularmente conhecida como Macela. Pertencente ao gênero *Egletes*, da família *Asteraceae* e tribo *Astereae*, esse grupo compreende aproximadamente 30 espécies<sup>45,46</sup>. A macela é uma planta herbácea anual, de pequeno porte, amarga e aromática. É nativa dos trópicos americanos e ocorre em diversos biomas brasileiros, incluindo Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica<sup>46,47</sup>. A planta apresenta folhas lanceoladas e pegajosas, e pequenas flores amarelas cujos botões florais são tradicionalmente utilizados em infusões<sup>45</sup>.

Historicamente, a macela tem sido utilizada na medicina tradicional do nordeste brasileiro para tratar distúrbios gastrointestinais e processos inflamatórios e infecciosos, bem como condições associadas à dor<sup>47,48</sup>.

Estudos fitoquímicos identificaram diversos compostos bioativos, incluindo diterpenos, flavonoides, cumarinas e esteroides, com destaque para o ácido centipédico, a lactona do ácido 12-acetoxi-hawtriwaico (LAH) e o flavonoide ternatina<sup>47,48,49</sup>. Esses constituintes parecem conferir à planta múltiplas atividades biológicas, como gastroprotetora, antinociceptiva, anti-inflamatória, antimicrobiana e antiespasmódica<sup>47,48,49</sup>.

Os diterpenos ácido centipédico e lactona do ácido 12-acetoxi-hawtriwaico reduziram significativamente a inflamação dérmica em modelos experimentais de dermatite aguda e crônica, ao reduzir o edema, a infiltração de neutrófilos e a produção de citocinas inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , sugerindo seu potencial como agentes anti-inflamatórios tópicos<sup>50</sup>.

A lectina isolada a partir de *E. viscosa* demonstrou atividade citotóxica contra células leucêmicas, induzindo apoptose, o que sugere seu potencial para aplicação em terapias contra o câncer<sup>51</sup>.

Os óleos essenciais da *E. viscosa* demonstraram um efeito acaricida significativo em fêmeas de *Rhipicephalus sanguineus*, reduzindo a produção de ovos e a viabilidade das larvas, com a maior eficácia observada na concentração de 50 mg/ml. Esses efeitos foram atribuídos ao componente principal do óleo, o acetato de cis-isopinocarveila, sugerindo um mecanismo de ação relacionado à alteração na morfologia e funcionalidade das células ovarianas<sup>52</sup>.

Na saúde óssea, a LAH tem se mostrado promissora quanto ao potencial antirreabsortivo. Em estudo recente, a lactona do ácido 12-acetoxi-hawtriwáico isolada de *E. viscosa* apresentou boas propriedades farmacocinéticas e afinidade de ligação com alvos moleculares associados à reabsorção óssea, como RANKL/OPG e catalase<sup>53</sup>. Ainda, no modelo de periodontite em camundongos, LAH reduziu a perda óssea alveolar, aumentou a atividade das enzimas antioxidantes (catalase e superóxido dismutase) e modulou positivamente a via RANKL/OPG, reduzindo a expressão de RANKL e elevando os níveis de OPG e catalase. Além disso, favoreceu o aumento de colágeno tipo I na região periodontal, sugerindo um papel no reparo tecidual<sup>53</sup>. Tais resultados tornam LAH uma candidata promissora para terapias contra osteoporose ou outras condições que afetem o metabolismo ósseo. Em relação à segurança, doses elevadas de LAH (25 e 50 mg/kg) foram associadas a alterações histológicas hepáticas e renais, o que ressalta a importância do uso cauteloso de plantas medicinais, uma vez que a origem natural não implica necessariamente ausência de toxicidade<sup>53</sup>.

A despeito desses achados, até o momento não existem estudos clínicos em humanos que validem os efeitos osteoprotetores, e *E. viscosa* não possui registro regulatório como medicamento, permanecendo seu uso restrito à medicina tradicional e pesquisas pré-clínicas<sup>46,47,49</sup>.

Por outro lado, os avanços na caracterização fitoquímica e farmacológica de *E. viscosa* têm ampliado significativamente a compreensão sobre o potencial terapêutico dessa espécie<sup>46,47,49</sup>. As evidências científicas, aliadas ao conhecimento tradicional, sustentam o interesse contínuo por essa planta como fonte de metabólitos secundários com múltiplas aplicações farmacológicas, particularmente no contexto de inflamações e distúrbios ósseos<sup>46,47,50</sup>. Os estudos apontam para a necessidade de mais pesquisas acerca das ações dos compostos bioativos e explorar novas aplicações.<sup>46,47,50</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

*E. viscosa* se consolida como uma planta medicinal de amplo espectro farmacológico, cujos compostos bioativos — especialmente diterpenos, flavonoides e componentes voláteis — têm demonstrado atividades terapêuticas promissoras, que vão desde ações anti-inflamatórias e gastroprotetoras até efeitos citotóxicos e anti-reabsortivos. A recente evidência do potencial da lactona do ácido 12-acetoxi-hawtriwáico no contexto da saúde óssea amplia significativamente as perspectivas de aplicação desta espécie na biotecnologia e na fitoterapia moderna. No entanto, os achados de toxicidade em doses mais elevadas ressaltam a necessidade de rigor na avaliação da segurança e na padronização dos extratos e compostos isolados.

Assim, o aprofundamento de pesquisas pré-clínicas e clínicas é fundamental para validar a eficácia, elucidar os mecanismos de ação e garantir o uso seguro e racional de *E. viscosa* como insumo farmacêutico ativo, especialmente em terapias inovadoras voltadas para doenças inflamatórias crônicas.

## REFERÊNCIAS

1. TORTORA, Gerard J.; DERRICKSON, Bryan H. Princípios de Anatomia e Fisiologia. 16. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2023. 1288 p. ISBN 978-85-277-3935-1
2. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. 14ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2023.
3. Choi, I.A., Umemoto, A., Mizuno, M. et al. Bone metabolism – an underappreciated player. *npj Metab Health Dis* 2, 12 (2024). <https://doi.org/10.1038/s44324-024-00010-9>
4. Florencio-Silva, R., Sasso, G. R., Sasso-Cerri, E., Simoes, M. J. & Cerri, P. S. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed. Res. Int.* 2015, 421746 (2015).
5. CHIN, K.-Y. et al. A mini review on osteoporosis: from biology to pharmacological management of bone loss. *Journal of Clinical Medicine*, v. 11, n. 21, p. 6434, 2022.
6. Bolamperti, S., Villa, I. & Rubinacci, A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. *Bone Res.* 10, 48 (2022).
7. O'Brien CA, Nakashima T, Takayanagi H. Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone*. 2013 Jun;54(2):258-63. doi: 10.1016/j.bone.2012.08.121. Epub 2012 Aug 23. PMID: 22939943; PMCID: PMC3538915.
8. Cao W, Helder MN, Bravenboer N, Wu G, Jin J, Ten Bruggenkate CM, et al. Is there a governing role of osteocytes in bone tissue regeneration? *Curr Osteoporos Rep.* 2020 Oct;18(5):541-50. doi:10.1007/s11914-020-00610-6. PMID: 32676786; PMCID: PMC7532966.
9. Intemann J, De Gorter DJJ, Naylor AJ, Dankbar B, Wehmeyer C. Importance of osteocyte-mediated regulation of bone remodelling in inflammatory bone disease. *Swiss Med Wkly.* 2020 Feb 7;150:w20187. doi:10.4414/smw.2020.20187. PMID: 32031236.
10. Park-Min, K. H. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. *Cell Mol Life Sci.* 75, 2519–2528 (2018).

11. Meng, X., Wielockx, B., Rauner, M. & Bozec, A. Hypoxia-Inducible Factors Regulate Osteoclasts in Health and Disease. *Front. Cell Dev. Biol.* 9, 658893 (2021).
12. Ikeda, K. & Takeshita, S. The role of osteoclast differentiation and function in skeletal homeostasis. *J. Biochem.* 159, 1–8 (2016).
13. Takegahara, N., Kim, H. & Choi, Y. Unraveling the intricacies of osteoclast differentiation and maturation: insight into novel therapeutic strategies for bone-destructive diseases. *Exp Mol Med* 56, 264–272 (2024). <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01157-7>
14. Xiang, Q., Li, L., Ji, W. et al. Beyond resorption: osteoclasts as drivers of bone formation. *Cell Regen* 13, 22 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13619-024-00205-x>
15. Barnsley J, et al. Pathophysiology and treatment of osteoporosis: challenges for clinical practice in older people. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33:759–773.
16. Schatz P. Pathways in Calcium Homeostasis [imagem na internet]. OpenStax; 2025 [acesso em 18 ago 2025]. Disponível em: <https://philsschatz.com/anatomy-book/contents/m46295.html>
17. Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, LaCroix AZ, Vukicevic S, Reid DM, et al. Lasofoxifene in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine.* 2010 Feb 25;362(8):686–96.
18. Ismail, M. (2024) Understanding Osteoporosis: Pathophysiology, Risk Factors, Diagnosis, and Management. *Advances in Aging Research*, 13, 25-40. doi: 10.4236/aar.2024.133003.
19. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. 3ª ed. Barueri: Manole; 2023. 1264 p. ISBN: 978-8520464540.
20. Costa-Paiva L, Horovitz AP, Santos AO, Fonsechi-Carvasan GA, Pinto-Neto AM. Prevalência de osteoporose em mulheres na pós-menopausa e associação com fatores clínicos e reprodutivos. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2003;25(7):507-12. Disponível em: [https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/35714/1/Daniela%20Almeida\\_TESE\\_15-07-2022\\_vers%C3%A3o%20final\\_com%20revis%C3%A3o%20PT%20e%20EN%20e%20normalizada.pdf](https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/35714/1/Daniela%20Almeida_TESE_15-07-2022_vers%C3%A3o%20final_com%20revis%C3%A3o%20PT%20e%20EN%20e%20normalizada.pdf)
21. Faisal-Cury A, Zacchello K. Osteoporose: prevalência e fatores de risco em mulheres de clínica privada maiores de 49 anos de idade. *Acta Ortop Bras.* 2007;15(1):35-9. Disponível em: [https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/35714/1/Daniela%20Almeida\\_TESE\\_15-07-2022\\_vers%C3%A3o%20final\\_com%20revis%C3%A3o%20PT%20e%20EN%20e%20normalizada.pdf](https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/35714/1/Daniela%20Almeida_TESE_15-07-2022_vers%C3%A3o%20final_com%20revis%C3%A3o%20PT%20e%20EN%20e%20normalizada.pdf)

22. Ramalho A, Marise Lazaretti-Castro, Cohen-Solal M, Marie-Christine de Vernejoul. Por que estrógeno e raloxifeno melhoram a densidade mineral óssea?: mecanismo de ação do estrógeno e de um modulador seletivo do receptor de estrógeno (SERM) no osso. 2000 Dec 1;44(6):471–82.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria conjunta nº 19, de 28 de setembro de 2023: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Brasília, DF, 2023.
24. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). Osteoporosis International. 2009;20(3):399–408. doi: 10.1007/s00198-008-0680-5
25. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(5):411-33. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/fddSYzjLXGxMnNHVbj68rYr/>
26. Nascimento DZ, Miguel KW, Francisco CG, Martins ALO, Marques GM. Pevalência de hipovitaminose D após alteração dos valores de referência para sua dosagem. Rev Bras Anal Clin. 2019;51(3):248-53. Disponível em: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/gqy95>
27. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, et al. Diagnosis and management of Paget's disease of bone in adults: a clinical guideline. Journal of Bone and Mineral Research. 2019;34(4):579–604. doi: 10.1002/jbmr.3657.
28. Teti A, Econs MJ. Osteopetroses, emphasizing potential approaches to treatment. Bone. 2017;102:50–59. doi: 10.1016/j.bone.2017.02.002.
29. Gabinete do Cirurgião Geral (EUA). Saúde óssea e osteoporose: um relatório do Cirurgião Geral. Rockville (MD): Gabinete do Cirurgião Geral (EUA); 2004. 9, Prevenção e tratamento para aqueles que têm doenças ósseas. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45501/>
30. MORIN, S.; et al. Osteoporosis: A Review. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 110, n. 2, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40587168/>. Acesso em: 15 ago. 2025.
31. SING, C.; et al. Global Epidemiology of Hip Fractures: Incidence, Treatment, and Mortality. Osteoporosis International, v. 34, n. 6, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37118993/>. Acesso em: 15 ago. 2025.

32. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis Patients After Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31(1):16-35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4906542/>
33. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-1622. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/104/5/1595/5418884>.
34. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results of the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(9):1514-24.
35. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010;25(11):2267-94. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3067639/>
36. Gennari L, Merlotti D, Nuti R. Selective estrogen receptor modulator (SERM) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women: focus on lasofoxifene. *Clin Interv Aging.* 2010 Feb 2;5:19-29. doi: 10.2147/cia.s6083. PMID: 20169039; PMCID: PMC2817938.
37. Amgen Inc. Prolia (denosumab) injection, for subcutaneous use. Highlights of prescribing information. 2020. Disponível em: [https://www.pi.amgen.com/united\\_states/prolia/prolia\\_isi\\_combined.pdf](https://www.pi.amgen.com/united_states/prolia/prolia_isi_combined.pdf).
38. Fabre S, Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. Anticorpos antiesclerostina na osteoporose e outras doenças ósseas. *J. Clin. Med.* 2020;9:3439. doi: 10.3390/jcm9113439.
39. Natesan V, Kim SJ. Metabolic Bone Diseases and New Drug Developments. *Biomol Ther (Seoul).* 2022 Jul 1;30(4):309-319. doi: 10.4062/biomolther.2022.007. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35342038; PMCID: PMC9252877.
40. Jiang M., Liu R., Liu L., Kot A., Liu X., Xiao W., Jia J., Li Y., Lam K., Yao W. Identificação de peptídeos direcionados a células progenitoras osteogênicas que aumentam a formação óssea. *Nat. Commun.* 2020;11:4278–4292. doi: 10.1038/s41467-020-17417-9.
41. Sousa HEF, Pereira JJIL. Fitoterapia e plantas medicinais no âmbito da atenção básica do Sistema Único de Saúde Brasileiro. *Rev Eletrônica Multidisc Investig Cient.* 2024;3(18):1-19. doi:10.56166/remici.v3n18474724.

42. Chibuzor JV, Onyegbule FA, Umeokoli B, Oyedemi BO, Lucky EI. Preliminary phytochemical, antioxidative and antibacterial screening of selected medicinal plants for possible use in the treatment of bacterial diseases. *J Pharm Res Int.* 2024;36(1):38-60. doi:10.9734/JPRI/2024/v36i17495.
43. Singh LJ, et al. Medicinal plants as sources of terpenoids and their impact on central nervous system disorders: A review. *J Phytopharmacol.* 2023;12(2):104-110.
44. Pedroso RS, Andrade G, Pires RH. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. *Physis: Rev Saúde Coletiva.* 2021;31(2):e310218. doi:10.1590/S0103-73312021310218.
45. Lorenzi H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. Nova Odessa: Instituto Plantarum; 2000. 370 p.
46. Borges RAX. Egletes in Flora do Brasil 2020 [Internet]. Rio de Janeiro: Jardim Botânico do Rio de Janeiro; 2020. Disponível em: <https://floradobrasil2020.jbrj.gov.br/FB16094>.
47. Lima MAS, Silveira ER, Marques MSL, Santos RHA, Gambardela MTP. Biologically active flavonoids and terpenoids from *Egletes viscosa*. *Phytochemistry.* 1996;41(1):217-223. doi:10.1016/0031-9422(95)00473-4.
48. Santos FA, Custódio Viana AF, Gomes Nunes PI, et al. UPLC-QTOF-MS/MS-based metabolomic approach and gastroprotective effect of two chemotypes of *Egletes viscosa* (L.) Less. against ethanol-induced gastric ulcer in mice. *J Ethnopharmacol.* 2023;309:116348. doi:10.1016/j.jep.2023.116348.
49. Carvalho KR, Zocolo GJ, de Brito ES, Silveira ER, Canuto KM. Chemotyping the medicinal herb *Egletes viscosa* through SPME-GC-MS. *Microchem J.* 2021;168:106434. doi:10.1016/j.microc.2021.106434.
50. Calou IBF, Sousa DIM, Cunha GMA, Brito GAC, Silveira ER, Rao VS, Santos FA. Topically applied diterpenoids from *Egletes viscosa* (Asteraceae) attenuate the dermal inflammation in mouse ear induced by tetradecanoylphorbol 13-acetate and oxazolone. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(8):1511-1516. doi:10.1248/bpb.31.1511.
51. Gomes DC, Barros MR, Menezes TM, et al. A new lectin from the floral capitula of *Egletes viscosa* (EgviL): Biochemical and biophysical characterization and cytotoxicity to human cancer cells. *Int J Biol Macromol.* 2021;168:676-685. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.11.124.
52. Pereira MC, Anholetto LA, Kasa GG, et al. Efficacy of essential oils of *Egletes viscosa* and *Lippia schaueriana* on the reproductive biology of *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato engorged females. *Exp Parasitol.* 2023;244:108423. doi:10.1016/j.



exppara.2022.108423.

53. de Sousa ILL, de Melo IM, de O Freire JM, et al. Exploring the Toxicity and Antiresorptive Activity of a Diterpene from *Egletes viscosa* in Mice: In Silico and In Vivo Studies. *Rev Bras Farmacogn*. 2025;35:382–396. <https://doi.org/10.1007/s43450-025-00626-y>