

**CENTRO UNIVERSITÁRIO BARÃO DE MAUÁ  
BIOMEDICINA**

**EDUARDA ZAMBONINI CORREIA  
FLAVIANA CARDOSO GREGGIO  
RAQUEL FORMIGA DOS SANTOS**

**EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO DA BOSWELLIA SERRATA**

**Ribeirão Preto**

**2020**

**EDUARDA ZAMBONINI CORREIA  
FLAVIANA CARDOSO GREGGIO  
RAQUEL FORMIGA DOS SANTOS**

**EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO DA BOSWELLIA SERRATA**

Trabalho de conclusão de curso de  
Biomedicina do Centro Universitário Barão  
de Mauá para obtenção do título de  
bacharel.

Orientadora: Me. Ana Rosa Crisci

**Ribeirão Preto  
2020**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

E27

Efeitos anti-inflamatório e analgésico da *Boswellia serrata*/ Eduarda Zambonini Correia; Flaviana Cardoso Greggio; Raquel Formiga dos Santos - Ribeirão Preto, 2020.

37p.il

Trabalho de conclusão do curso de Biomedicina do Centro Universitário Barão de Mauá

Orientador: Ana Rosa Crisci

1. *Boswellia serrata* 2. Anti-inflamatório 3. Fitoterápicos I. Correia, Eduarda Zambonini II. Greggio, Flaviana Cardoso III. Santos, Raquel Formiga dos IV. Crisci, Ana Rosa V. Título

CDU 615.83

Bibliotecária Responsável: Iandra M. H. Fernandes CRB8 9878

**EDUARDA ZAMBONINI CORREIA  
FLAVIANA CARDOSO GREGGIO  
RAQUEL FORMIGA DOS SANTOS**

**EFEITOS ANTI-INFLAMATÓRIO E ANALGÉSICO DA BOSWELLIA SERRATA**

Trabalho de conclusão de curso de  
Biomedicina do Centro Universitário Barão  
de Mauá para obtenção do título de  
bacharel.

Data de aprovação \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Me. Ana Rosa Crisci  
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

---

Examinador 2  
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

---

Examinador 3  
Centro Universitário Barão de Mauá – Ribeirão Preto

**Ribeirão Preto  
2020**

Dedico este trabalho aos meus pais.

**Eduarda Zambonini Correia**

Dedico este trabalho aos meus pais.

**Flaviana Cardoso Greggio**

Dedico este trabalho aos meus pais.

**Raquel Formiga dos Santos**

## AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus.

Agradeço a minha orientadora professora Ana Rosa Crisci que guiou este estudo mesmo em tempos difíceis.

***Eduarda Zambonini Correia***

Agradeço primeiramente a Deus.

Agradeço a minha orientadora professora Ana Rosa Crisci que me inspirou a realizar este trabalho.

***Flaviana Cardoso Greggio***

Agradeço primeiramente a Deus.

Agradeço a minha orientadora professora Ana Rosa Crisci que me apoiou na realização deste trabalho.

***Raquel Formiga dos Santos***

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”

**(Carl Gustav Jung)**

## RESUMO

O uso de produtos fitoterápicos no tratamento de doenças crônicas inflamatórias é crescente em todo mundo e tem surgido como alternativa aos tradicionais medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios. A *Boswellia serrata* (BS) é uma planta resinosa da qual são extraídos os ácidos boswélicos. Esses ácidos são substâncias com potencial efeito inibitório sobre as citocinas e as enzimas responsáveis pela cascata inflamatória nas doenças inflamatórias crônicas. O objetivo desse trabalho foi revisar os estudos clínicos que utilizaram formulações fitoterápicas que contém o extrato da BS no tratamento da osteoartrite e das doenças inflamatórias intestinais (colite ulcerativa, doença de Crohn e síndrome do intestino irritável). Para tal, estudos clínicos entre os anos de 2010 a 2020 que empregaram o extrato da BS no tratamento dessas doenças foram investigados na base de dados PubMed, e os principais achados foram relatados. A pesquisa encontrou 12 estudos combinando o uso da BS na osteoartrite, todos focados em osteoartrite de joelho. Bem como 4 estudos em doenças inflamatórias intestinais, sendo 1 artigo em doença de Crohn, 1 artigo em colite ulcerativa e 2 artigos na síndrome do intestino irritável. Embora o número de artigos que se encaixaram em nossos critérios de busca seja pequeno, é possível afirmar que o extrato de BS é promissor no alívio de dor, melhora da funcionalidade articular, e redução da necessidade de consultas médicas em curto prazo (4 semanas). Contudo, houve baixa qualidade metodológica entre os estudos, com baixo número amostral, ausência de grupo placebo em quase 60% dos estudos, e potencial viés entre os pesquisadores e os patrocinadores de pesquisa (indústria). Logo, essa revisão alerta para a urgente necessidade de estudos independentes, multicêntricos e randomizados que visem a validação do uso da BS no tratamento das doenças inflamatórias articulares e intestinais.

**Palavras-chave:** *Boswellia serrata*. Anti-inflamatório. Fitoterápicos.



## ABSTRACT

The use of herbal products in the treatment of chronic inflammatory diseases is increasing worldwide and has emerged as an alternative to traditional analgesic and anti-inflammatory drugs. *Boswellia serrata* (BS) is a resinous plant from which boswellic acids are obtained. These acids have a potential inhibitory effect on cytokines and the enzymes responsible for the inflammatory cascade in chronic inflammatory diseases. This work aimed to review clinical studies that use herbal formulations containing BS extract in the treatment of osteoarthritis and inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis, Crohn's disease and irritable bowel syndrome). To this, clinical studies published between 2010 to 2020 that used the BS extract in the treatment of these diseases were investigated in the PubMed database, and the main findings were reported. This research found 12 studies combining the use of BS in osteoarthritis, all focused on knee osteoarthritis. As well as 4 studies on inflammatory bowel diseases, 1 paper on Crohn's disease, 1 paper on ulcerative colitis and 2 papers on irritable bowel syndrome. Although the number of papers that fit our search criteria is small, it is possible to state that the BS extract is promising in relieving pain, improving joint functionality, and reducing the need for medical appointments in a short term (4 weeks). However, there was low methodological quality among the studies, with small sample size, absence of a placebo group in almost 60% of the studies, and potential bias between researchers and research sponsors (industry). Therefore, this review warns of the urgent need for independent, multicenter and randomized studies aimed at validating the use of BS in the treatment of inflammatory joint and intestinal diseases.

**Keywords:** *Boswellia serrata*. Anti-inflammatory. Phytotherapy.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1 - Planta <i>Boswellia serrata</i></b>	<b>14</b>
<b>Figura 2 – Fluxograma</b>	<b>21</b>

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 - Diferentes nomenclaturas da <i>Boswellia serrata</i></b>	<b>13</b>
<b>Tabela 2 - Palavras-chave utilizadas para a busca no PubMed</b>	<b>19</b>
<b>Tabela 3 – Resultados das buscas no PubMed</b>	<b>22</b>
<b>Tabela 4 – Principais informações dos artigos selecionados na busca A</b>	<b>22</b>
<b>Tabela 5 – Principais informações dos artigos selecionados na busca B</b>	<b>25</b>
<b>Tabela 6 – Nome comercial e formulação dos fitoterápicos contendo <i>Boswellia serrata</i></b>	<b>27</b>

## LISTA DE SIGLAS

<b>AC</b>	<b>Antes de Cristo</b>
<b>AKBA</b>	<b>Ácido acetil-11-ceto-<math>\beta</math>-boswélico</b>
<b>BA</b>	<b>Ácido <math>\beta</math>-boswélico</b>
<b>BBA</b>	<b>Ácido <math>\beta</math>-boswélico</b>
<b>BS</b>	<b><i>Boswellia serrata</i></b>
<b>KBA</b>	<b>Ácido 11-ceto-<math>\beta</math>-boswélico</b>
<b>NIH</b>	<b>Instituto Nacional de Saúde</b>
<b>NML</b>	<b>Biblioteca Nacional de Medicina</b>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
1.1	Os medicamentos fitoterápicos na medicina moderna .....	12
1.2	Histórico e origem da <i>Boswellia serrata</i> .....	13
1.3	Atividade farmacológica, dosagem e segurança da <i>Boswellia serrata</i> .....	14
1.4	Atividades anti-inflamatória e anestésica da <i>Boswellia serrata</i> .....	16
1.5	Justificativa .....	17
<b>2</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>18</b>
2.1	Objetivo geral .....	18
2.2	Objetivos específicos .....	18
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>19</b>
3.1	Design do estudo .....	19
3.2	Plataformas de pesquisa.....	19
3.3	Palavras-chave.....	19
3.4	Crítérios de seleção .....	20
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>26</b>
5.1	Segurança e efeitos adversos da <i>Boswellia serrata</i> .....	26
5.2	Efeitos da <i>Boswellia serrata</i> na osteoartrite.....	26
5.3	Efeito da <i>Boswellia serrata</i> nas doenças inflamatórias intestinais .....	29
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>32</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>33</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Os medicamentos fitoterápicos na medicina moderna

O interesse global pelo uso de plantas medicinais vem crescendo nas últimas décadas, como mostra um relevante estudo publicado na população americana (EISENBERG; KESSLER; FOSTER *et al.*, 1993). Atualmente os suplementos fitoterápicos são uma forma de tratamento complementar e alternativo, e não tem o interesse em substituir o tratamento convencional (EISENBERG; KESSLER; FOSTER; NORLOCK *et al.*, 1993). Ainda de acordo com uma pesquisa nacional americana realizada em 2012, 50% dos adultos entrevistados faziam uso de medicamentos fitoterápicos para o tratamento de alguma condição específica e 90% utilizavam para o bem estar (STUSSMAN; BLACK; BARNES *et al.*, 2015).

Embora o mercado de produtos fitoterápicos tenha alcançado a maioria dos países, o objetivo da sua utilização difere entre as culturas (ENIOUTINA; SALIS; JOB *et al.*, 2017). Na China e no Japão, dois países de forte tradição em fitoterápicos, os medicamentos fitoterápicos são utilizados para restaurar o equilíbrio e a harmonia. Logo, podem ser empregados no tratamento de primeira linha de doenças crônicas ou como adjuvante às terapias convencionais (LING, 2013). Nos Estados Unidos da América, entretanto, a utilização de produtos derivados de plantas tem maior foco na prevenção e não no tratamento de doenças (BLACK; CLARKE; BARNES *et al.*, 2015). Neste país, o segmento de suplementos alimentares absorve grande parte dos produtos fitoterápicos (WU; WANG; KENNEDY, 2013)

A Índia é um grande produtor e consumidor de medicamentos fitoterápicos, 80% da população rural indiana utiliza essa base de medicamentos (MUKHERJEE; WAHILE, 2006). Junto com os demais países asiáticos concentraram 53% da produção científica nesse tema, focando especificamente na combinação com outros medicamentos (CHOI; EOM; KIM *et al.*, 2016). Uma de suas plantas nativas de grande interesse na medicina é a *Boswellia serrata* (BS). Dessa planta é extraído um goma resinosa que vem ganhando interesse mundial pelas suas propriedades anti-inflamatórias derivadas de seus compostos ativos, os ácidos boswélicos (POECKEL; WERZ, 2006). Dado seu crescente interesse na comunidade médica e potencial atividade anti-inflamatório, essa revisão trará evidências atualizadas da eficácia da BS como anti-inflamatório e analgésico.

## 1.2 Histórico e origem da *Boswellia serrata*

A BS pertencente a família Burseraceae, do gênero *Boswellia* e da espécie *serrata*. Amplamente difundida na medicina oriental, a BS é uma planta nativa da região noroeste da Índia até o território do Paquistão. Os primeiros relatos que mencionam a *Boswellia* como medicamento foram encontrados no Papiro Ebers datado de aproximadamente 1550 AC, no Egito Antigo. Na medicina Ayurveda, tradicional medicina indiana, diferentes partes da BS são utilizadas para o tratamento de asma, reumatismo, disenteria, úlceras e purificação (KIMMATKAR; THAWANI; HINGORANI *et al.*, 2003).

Por séculos, a resina da BS tem sido usada na medicina popular pelas suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, como osteoartrites, artrites reumatóides e asma (ABDEL-TAWAB; WERZ; SCHUBERT-ZSILAVECZ, 2011). Devido sua popularidade entre os países orientais, a BS é conhecida em vários idiomas (tabela 1).

**Tabela 1 - Diferentes nomenclaturas da *Boswellia serrata*.**

Idioma	Nomenclatura
Sânscrito	<i>Shallaki, Susrava, Gajabhakshya</i>
Hindu	<i>Salei</i>
Guzerate	<i>Dhoopa</i>
Bengali	<i>Salei</i>
Tâmil	<i>Olibana</i>
Inglês	<i>Indian Olibanum</i>
Português	Olíbano

A árvore da BS é resinosa, de moderado a grande porte, podendo chegar a até 12 metros de altura. A BS é encontrada nas encostas e cumes de morros, bem como em terrenos planos, atingindo um tamanho maior em solos férteis. A casca é muito fina, verde-acinzentada, acinzentada ou avermelhada com uma camada de clorofila abaixo da fina camada externa (ORWA; MUTUA; KINDT *et al.*, 2009). No tronco são feitas incisões para o aproveitamento do óleo em goma-resina. Este é armazenado em cestas de bambu, feitas especialmente para remoção do óleo restando apenas a resina solidificada. Após este processamento, a goma-resina é

classificada de acordo com seu sabor, cor forma e tamanho (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2006) (figura 1).

**Figura 1 - Planta *Boswellia serrata*.**



Imagens representativas da BS. A: Árvore da BS. B: Árvore da BS em sua estação de florada (janeiro/março). C: Goma-resina no tronco da BS. D: Goma-resina solidificada.

Fonte: <https://stock.adobe.com/pt/search/boswelliaserrata>

### 1.3 Atividade farmacológica, dosagem e segurança da *Boswellia serrata*

Da goma resinosa são extraídos seus óleos essenciais e terpenóides que contém os ácidos boswélicos, cerca de 30% do conteúdo final (BASCH; BOON; DAVIES-HEEREMA *et al.*, 2004). A estes ácidos tem se atribuído seus principais efeitos farmacológicos, embora outras classes moleculares componham os extratos de BS. Atualmente são descritos mais de 12 tipos de ácidos boswélicos (TRIANAFYLLIDI; XANTHOS; PAPALOIS *et al.*, 2015). Contudo, os efeitos farmacológicos dos ácidos boswélicos estão atribuídos ao ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico (KBA, sigla em inglês) e o ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico (AKBA, sigla em inglês), cuja



atividade poderia inibir seletivamente a enzima 5-lipoxigenase da cascata inflamatória do ácido araquidônico (SAFAYHI; MACK; SABIERAJ *et al.*, 1992). Contudo, esses dados não foram validados em estudos *in vivo* (SIEMONEIT; PERGOLA; JAZZAR *et al.*, 2009). Nos últimos anos, atribuiu-se ao ácido  $\beta$ -boswélico uma atividade inibitória sobre duas outras enzimas desse mesma cascata inflamatória, a catepsina G e a prostaglandina sintase microsomal E. (ABDEL-TAWAB; WERZ; SCHUBERT-ZSILAVECZ, 2011).

Comercialmente, os produtos medicinais da BS foram introduzidos no mercado indiano com o nome de Sallaki™ e posterior importado pela Suíça sobre o nome de H15 Gufic™. Ambos contem 400 mg de extrato da BS obtidos da resina solidificada. A composição de ácidos boswélicos em cada produto varia, sendo relatado concentrações de 2,6% até 3,5% de KBA e de 1,9% a 2,8% de AKBA na literatura (GUPTA; PARIHAR; MALHOTRA *et al.*, 1997; KRIEGLSTEIN; ANTHONI; RIJCKEN *et al.*, 2001). Outros produtos do mercado como o S.compound™ trazem em sua fórmula concentrações ainda menores de ácidos boswélicos, 0,6-0,7% de KBA/AKBA (GUPTA; GUPTA; PARIHAR *et al.*, 1998). Logo, sendo uma substância derivada das plantas, diferentes características físico-químicas podem variar de acordo com a fonte e o método de extração.

Sua dosagem recomendada varia conforme o fabricante e o estado inflamatório. No H15 Gufic™ é recomendado o uso de dois tabletes de 400 mg, três vezes ao dia, para dores crônicas ou no início do tratamento. Para queixas agudas, o fabricante recomenda uma dose diária total de 3600 mg, sendo três capsulas três vezes ao dia. No entanto, a recomendação diária pode variar até 6 vezes, a depender do fabricante (GANZERA; KHAN, 2001). Não há estudos clínicos consistentes que investigaram um limiar de toxicidade para o extrato de BS. Em ratos, uma dosagem diária de 1500 mg (contendo 30% de AKBA) por 90 dias não apresentou efeitos genotóxicos. Seu potencial carcinogênico não foi investigado.

Em relação a segurança, a literatura reportou que os efeitos adversos mais comum com a BS são os gastrointestinais incluindo, diarreia, dor abdominal e náusea (POSADZKI; WATSON; ERNST, 2013). Há relatos que o extrato de BS pode interagir com drogas anticoagulantes orais como a warfarina e potencializar seu efeito levando a sangramentos. Outros estudos reportaram alteração no fluxo menstrual com a utilização de extratos da BS, o que torna seu uso para mulheres grávidas não recomendado (MILIĆ; MILOSEVIĆ; GOLOCORBIN KON *et al.*, 2014).

#### 1.4 Atividades anti-inflamatória e anestésica da *Boswellia serrata*

Dentre as potenciais utilizações terapêuticas da BS, a maioria das evidências está no tratamento de doenças do sistema osteoarticular (em particular a osteoartrite de joelho). A osteoartrite está entre as desordens crônicas mais comuns no sistema osteoarticular podendo afetar 15% da população, com taxas de incidência de até 40% em pessoas acima dos 70 anos (PLOTNIKOFF; KARUNAMUNI; LYTVYAK *et al.*, 2015). As doenças articulares inflamatórias se caracterizam por intensa inflamação, estresse oxidativo, degradação do conteúdo de colágeno tipo II e proteoglicanas que contribuem para destruição da cartilagem articular e para a erosão óssea (HAMERMAN, 1989).

Uma revisão de estudos clínicos reuniu 49 artigos (quase 6 mil pacientes) que avaliaram tratamentos fitoterápicos para osteoartrite publicados até o ano de 2013 (CAMERON; CHRUBASIK, 2014). Destes, 5 estudos foram conduzidos com o extrato de BS. Apesar de a dose de BS variar entre 99 mg/dia a 999 mg/dia, o seu uso mostrou tendência de melhora na escala de dor e na escala funcional dos voluntários, com alto nível de confiabilidade. Efeitos adversos não foram relatados. Não houve mudanças nas variáveis radiológicas e de qualidade de vida, nem um consenso sobre o tempo de tratamento (CAMERON; CHRUBASIK, 2014).

De forma similar às doenças inflamatórias articulares, as doenças inflamatórias intestinais (em especial, a colite ulcerativa, a doença de Crohn e a síndrome do intestino irritável) apresentam uma inflamação persistente na mucosa do intestino. Sua etiologia é multifatorial, mas fatores genéticos, dietas ricas em açúcares e carboidratos simples, além do estilo de vida sedentário contribuem para patogênese das doenças inflamatórias intestinais (PARIAN; LIMKETKAI; SHAH *et al.*, 2015). A disbiose do microbioma intestinal, as alterações do sistema imune e um epitélio intestinal alterado favorecem a proliferação de bactérias nocivas que sustentam um estado intestinal pró-inflamatório (HOLLANDER, 1988).

Estudos prévios sugeriram que a utilização da BS nas doenças inflamatórias intestinais apresenta um efeito similar às terapias farmacológicas. Em um estudo clínico randomizado (GUPTA; PARIHAR; MALHOTRA *et al.*, 2001) foram avaliados 30 pacientes com colite ulcerativa, destes 20 utilizaram uma formulação contendo a goma da BS (3 x 300 mg/dia, por 6 semanas) e 10 fizeram o uso do medicamento Sulfassalazina, muito utilizado para o tratamento da colite ulcerativa.

70% do grupo que utilizou a BS apresentou remissão da colite ulcerativa após 6 semanas de uso, enquanto apenas 40% do grupo que fez uso do fármaco apresentou melhora da doença no mesmo período de tempo (GUPTA; PARIHAR; MALHOTRA; GUPTA *et al.*, 2001). Outro estudo avaliou o uso da BS no tratamento da doença de Crohn e comparou o extrato de BS (H15) com a Mesalazina (fármaco do grupo dos aminossalicilatos) em 102 voluntários, e obteve resultados semelhantes em ambos os tratamentos (GERHARDT; SEIFERT; BUVARI *et al.*, 2001). Apesar destes artigos o uso da BS nas doenças inflamatórias intestinais deve ser melhor investigado.

### **1.5 Justificativa**

O uso da BS na cultura oriental e na medicina Ayurveda é milenar. Nas últimas décadas, a indústria farmacêutica vem testando o efeito adjuvante ou isolado dos seus princípios ativos (ácidos boswélicos) no tratamento de várias doenças. A partir da década de 80, estudos clínicos começaram a mostrar efeitos promissores da BS, especialmente no tratamento de doenças inflamatórias, articulares ou intestinais. Contudo, estudos randomizados-controlados e duplo cego permanecem escassos (BASCH; BOON; DAVIES-HEEREMA; FOPPO *et al.*, 2004). Essa revisão trará uma análise atualizada dos estudos clínicos que avaliaram a utilização da BS no tratamento de doenças inflamatórias, articulares e intestinais, na última década e poderá nortear novas abordagens terapêuticas.

## 2 OBJETIVO

### 2.1 Objetivo geral

Analisar os efeitos anti-inflamatório e analgésico da *Boswellia serrata*, por meio de uma revisão atualizada da literatura.

### 2.2 Objetivos específicos

- Utilização da *Boswellia serrata* na osteoartrite.
- Utilização da *Boswellia serrata* nas doenças inflamatórias intestinais.
- Indicar diferentes perspectivas sobre o uso fitoterápico da *Boswellia serrata*.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 Design do estudo

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa atualizada da literatura, realizada no período de outubro a novembro de 2020.

#### 3.2 Plataformas de pesquisa

Para a revisão da literatura foi realizada uma busca na plataforma PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov). O PubMed é um repositório online de livre acesso, oferecido pela Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) e pelo Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos da América que possui mais de 30 milhões de artigos científicos publicados em periódicos biomédicos nacionais e internacionais.

#### 3.3 Palavras-chave

As palavras-chave ou descritores utilizados para a pesquisa na plataforma científica foram: “*Boswellia*”, “*Boswellia serrata*”, “Artrite”, “Osteoartrite”, “Doença de Crohn”, “Doença inflamatória intestinal”, “Síndrome do Intestino Irritável” e “Colite Ulcerativa”. Por se tratar de uma plataforma internacional a pesquisa foi realizada em inglês, a tabela 2 lista os descritores em inglês utilizados nas buscas.

**Tabela 2 - Palavras-chave utilizadas para a busca no PubMed.**

Busca	Descritor	Descritor	Descritor
A	<i>Boswellia</i>	OR	<i>Boswellia serrata</i> AND Arthritis
	<i>Boswellia</i>	OR	<i>Boswellia serrata</i> AND Osteoarthritis
B	<i>Boswellia</i>	OR	<i>Boswellia serrata</i> AND Crohn's disease
	<i>Boswellia</i>	OR	<i>Boswellia serrata</i> AND Inflammatory bowel disease
	<i>Boswellia</i>	OR	<i>Boswellia serrata</i> AND Irritable bowel syndrome
	<i>Boswellia</i>	OR	<i>Boswellia serrata</i> AND Ulcerative colitis

OR: “ou” em inglês. AND: “e” em inglês.

### **3.4 Critérios de seleção**

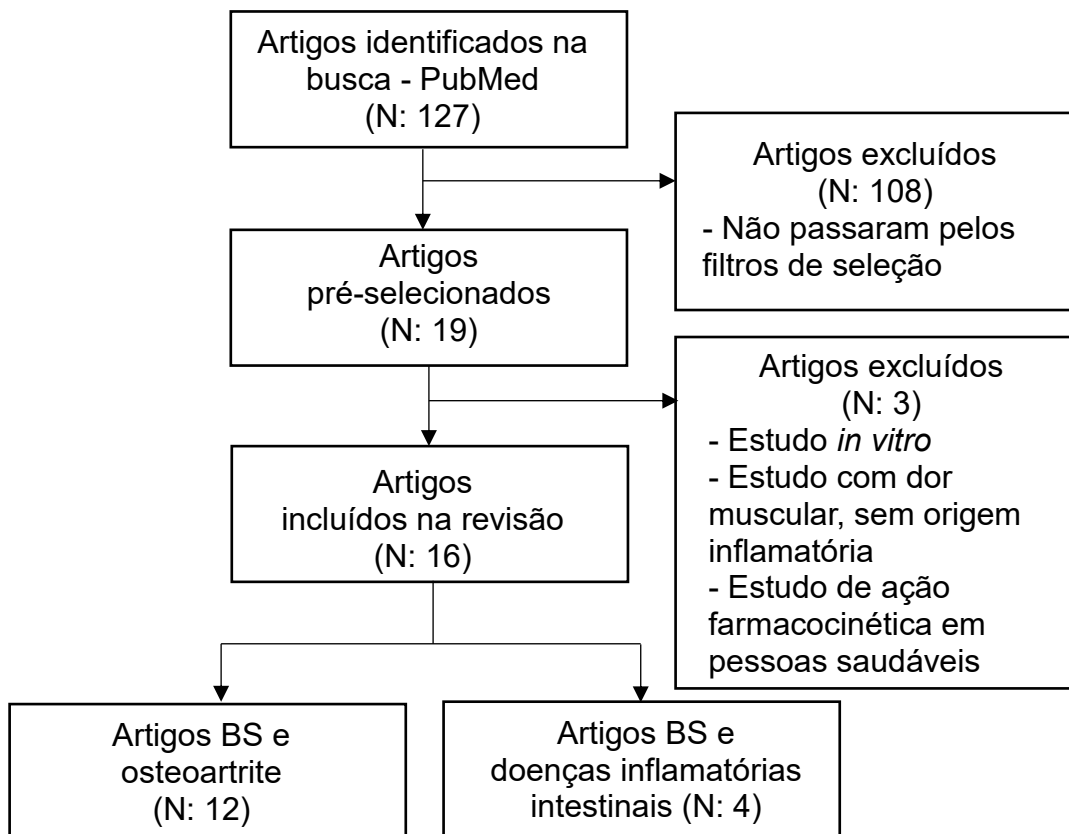
Para a seleção dos trabalhos foram aplicados os seguintes filtros na busca:

- Tipo do estudo: artigos científicos, exceto revisões e metanálise.
- Idioma: Inglês.
- Espécie: Humana.
- Período de publicação: 2010 a 2020.

## 4 RESULTADOS

As buscas A (BS e osteoartrite) e B (BS e doenças inflamatórias intestinais) realizadas no PubMed resultaram em um total de 127 artigos. Após a aplicação dos filtros para seleção foram excluídos 108 artigos, em sua maioria artigos de revisão, ou que não foram publicados dentro do período estipulado, ou ainda realizados com animais. Obtivemos assim 19 artigos pré-selecionados. Após a verificação dos resumos destes trabalhos identificamos um artigo realizado *in vitro*, um artigo que avaliou pacientes com dor muscular esquelética sem origem inflamatória, e por fim um artigo que avaliou a farmacocinética de uma fórmula comercial da BS em pacientes saudáveis. Estes 3 artigos foram excluídos da revisão por não se enquadrarem nos assuntos abordados em nosso estudo. Desta forma, os 16 artigos selecionados que atenderam a todos os critérios de seleção foram incluídos nesta revisão. A figura 2 ilustra o fluxograma de seleção dos artigos e a tabela 3 o número de artigos selecionados em cada busca.

Figura 2 – Fluxograma.



BS: *Boswellia serrata*.

Tabela 3 – Resultados das buscas no PubMed.

Busca	Total de artigos	Artigos selecionados
A	77	12
B	50	4

A: *Boswellia serrata* e osteoartrite.  
 B: *Boswellia serrata* e doenças inflamatórias intestinais.

Os 16 artigos selecionados foram acessados e as principais informações de cada estudo foram dispostas nas tabelas abaixo (tabela 4 e tabela 5).

Tabela 4 – Principais informações dos artigos selecionados na busca A.

(Continua)

Autor	Participantes	Tratamento	Principais achados
(SENGUPTA; KRISHNARAJU; VISHAL <i>et al.</i> , 2010).	<u>Grupo 1</u> Fórmula comercial da BS - 30% AKBA (5-Loxin®) n = 20	1 dose diária de 100mg de 5-Loxin®, Aflapin® ou placebo durante 90 dias	O 5-Loxin® e a Aflapin® conferiram melhoras significativas na dor e nas funções físicas dos indivíduos com osteoartrite. No grupo Aflapin® a melhora já foi observada com 7 dias de tratamento. Em comparação com o placebo, os parâmetros de segurança permaneceram quase inalterados nos grupos tratados. Portanto, tanto 5-Loxin® quanto Aflapin® são seguros para consumo humano.
	<u>Grupo 2</u> Fórmula comercial da BS (Aflapin®) n = 20		
	<u>Grupo 3</u> Placebo n = 20		
(VISHAL; MISHRA; RAYCHAUDHURI, 2011)	<u>Grupo 1</u> Fórmula comercial da BS (Aflapin®) n = 30	1 dose diária de 100mg de Aflapin® ou placebo durante 30 dias	Testes bioquímicos e hematológicos garantiram a segurança do Aflapin®. Melhorou significativamente as dores e funções físicas já nos 5 primeiros dias do tratamento para a osteoartrite.
	<u>Grupo 2</u> Placebo n = 30		
(KIZHAKKEDATH, 2013)	<u>Grupo 1</u> Fórmula comercial de BS e <i>Curcuma longa</i> n = 14	<u>Grupo 1</u> 500mg 2/dia 12 semanas	A fórmula de BS e <i>Curcuma longa</i> apresentou melhora no tratamento da osteoartrite nos quesitos, dor, caminhada e flexibilidade das articulações. A fórmula foi tão eficaz quanto o Celecoxib no aumento da amplitude dos movimentos articulares. A formulação foi bem tolerada e nenhuma toxicidade vou relacionada a dose.
	<u>Grupo 2</u> Celecoxib n = 14	<u>Grupo 2</u> Celecoxib: 100mg 2/dia 12 semanas	
(CHOPRA; SALUJA; TILLU <i>et al.</i> , 2013)	<u>Fórmula sem BS (SGC) n = 102</u>	<u>SGC:</u> 400mg/dia	A fórmula contendo BS (SGSG) diminuiu significativamente a dor causada pela osteoartrite (joelho). Alguns pacientes mostraram aumento assintomático da transaminase glutâmica pirúvica sérica o que requer mais avaliações de segurança.
	<u>Fórmula que contém BS (SGCG) n = 103</u>	<u>SGCG:</u> 400mg/dia	
	<u>Glucosamine n = 108</u>	<u>Glucosamine:</u> 2g/dia	
	<u>Celecoxib n = 105</u>	<u>Celecoxib:</u> 200mg/dia (6 meses)	



Tabela 4 – Principais informações dos artigos selecionados na busca A.

(Continuação)

Autor	Participantes	Tratamento	Principais achados
(BELCARO; DUGALL; LUZZI <i>et al.</i> , 2014)	<u>Grupo 1</u> Extrato de BS (FlexiQule) + Protocolo padrão n = 24	<u>Grupo 1</u> Cápsula de FlexiQule + Protocolo padrão	Melhora da distância caminhada em ambos os grupos com osteoartrite (joelho), mas o grupo com suplementação da BS teve uma melhora mais significativa. O grupo suplementado com BS mostrou melhora na dor, na rigidez e nas funções físicas e emocionais. A utilização de medicamentos de suporte foi menor no grupo suplementado com BS.
	<u>Grupo 2</u> Protocolo padrão n = 28	<u>Grupo 2</u> Protocolo padrão  (4 semanas)	
(BOLOGNESI; BELCARO; FERAGALLI <i>et al.</i> , 2016)	Fórmula comercial contendo BS (Movardol®) + protocolo padrão (PP) n = 28	Movardol®: 3 tabletes/dia por 1 semana – 2 tabletes/dia por 6 meses	Pacientes com osteoartrite de joelho do grupo PP + Movardol® mostraram melhora funcional significativa e caminharam sem apresentar dor após 1, 3 e 6 meses de tratamento. Todos os sintomas avaliados, marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo mostraram tendência de melhora após 6 meses de tratamento no grupo suplementado. Movardol® se mostrou seguro.
	PP n = 26  Obs.: Pacientes escolheram o protocolo. Escalas de medidas subjetivas.	PP: Sem informações sobre medicamento	
(RICCI; MICHELONI; BERTI <i>et al.</i> , 2017)	<u>Grupo A</u> Injeções de ácido hialurônico intra- articular n = 30	<u>Grupo A</u> 3 x por semana durante 3 meses	Melhores resultados foram encontrados nos pacientes mais jovens do grupo A e nos indivíduos mais velhos do grupo B. As injeções de ácido hialurônico combinadas com o uso do Syalox® pode ter efeitos terapêuticos benéficos em pacientes com osteoartrite de joelho precoce.
	<u>Grupo B</u> Syalox® 300 Plus (Hyaluronic acid 300mg + BS extract 100mg) Syalox® 150 (Hyaluronic® acid 150mg)	<u>Grupo B</u> Syalox® 300 Plus 1 tablete/dia por 20 dias e Syalox® 150 1 tablete/dia por 20 dias	
(HAROYAN; MUKUCHYAN; MKRTCHYAN <i>et al.</i> , 2018)	<u>Grupo 1</u> CuraMed® (Cúrcuma) n = 67	Todos os grupos:	Um efeito significativo do Curamin® em comparação com o placebo foi observado tanto nos testes de desempenho físico como no índice de dor articular, enquanto a eficácia superior de CuraMed® vs. placebo foi observada apenas nos testes de desempenho físico. O Curamin® foi mais efetivo. Tratamento bem tolerado na osteoartrite.
	<u>Grupo 2</u> Curamin® (Cúrcuma e ácido boswélico) n = 67	Cápsulas de 500mg 3 x ao dia durante 12 semanas	
(KARLAPUDI; PRASAD MUNGARA; SENGUPTA <i>et al.</i> , 2018)	<u>Placebo</u> n = 67	<u>Grupo 1</u> Placebo	Os grupos que utilizaram o composto com BS (LI73014F2) mostraram um alívio da dor e melhora nas funções físicas avaliadas da osteoartrite (joelho) já nos primeiros 14 dias de tratamento. Evidências clínicas e pré-clínicas de um tratamento eficaz e seguro.
	<u>Grupo 1</u> Placebo n = 35	<u>Grupo 2</u> 200mg/dia	
	<u>Grupo 2</u> Composto de goma- resina de BS (LI73014F2) n = 35 <u>Grupo 3</u> LI73014F2 n = 35	<u>Grupo 3</u> 400mg/dia  (90 dias)	

Tabela 4 – Principais informações dos artigos selecionados na busca A.

(Continuação)

Autor	Participantes	Tratamento	Principais achados
(BELCARO; DUGALL; LUZZI <i>et al.</i> , 2018)	<u>Grupo 1</u> Fórmula comercial com ácido boswélico (Phytoproflex®) n = 24	<u>Grupo 1</u> Tratamento padrão + Phytoprofle® 500mg 3/dia	Grupo Phytoproflex®: diminuição do uso do tratamento de suporte (fisioterapia e medicamentos para dor) e do estresse oxidativo. Boa tolerância e segurança do Phytoproflex®. O Phytoproflex® pode ser utilizado como automedicação anti-inflamatória e para controle de dor e sintomas na osteoartrite.
	<u>Grupo Controle</u> n = 32  Apenas mulheres em ambos os grupos.	<u>Grupo Controle</u> Tratamento padrão  (4 semanas)	
(MAJEED; MAJEED; NARAYANAN <i>et al.</i> , 2019)	<u>Grupo 1</u> Boswellin® n = 22	<u>Grupo 1</u> Boswellin® (87.3mg de ácido boswélico) 2/dia	Os componentes biológicos ativos da BS (Boswellin®) exerce uma ação anti-inflamatória eficaz na redução das dores articulares e melhora na capacidade funcional física dos pacientes com osteoartrite de joelho. Sem efeitos adversos graves o estudo indica o uso do Boswellin® para o tratamento da osteoartrite de joelho.
	<u>Grupo 2</u> Placebo controle n = 20  Nenhum medicamento permitido.	<u>Grupo 2</u> Placebo  (120 dias)	
(ITALIANO; RAIMONDO; GIANNETTI <i>et al.</i> , 2020)	<u>Grupo único</u> Suplementação alimentar com BS n = 49	Tabletes com 990mg (750mg BS e 80mg bromelaina) 2/dia (1 a 6 meses)	A suplementação com BS para as várias formas de osteoartrite mostrou melhora na independência para realização das tarefas diárias no decorrer do tratamento. Nenhum efeito adverso quando combinado com medicamentos para dor ou outros remédios foi relatado.

BS: *Boswellia serrata*. n: Número de participantes.

Tabela 5 – Principais informações dos artigos selecionados na busca B.

*Boswellia serrata* nas doenças inflamatórias intestinais

(Continua)

Autor	Participantes	Tratamento	Principais achados
(HOLTMEIER; ZEUZEM; PREISS <i>et al.</i> , 2011)	<u>BS</u> : n = 42  <u>Placebo</u> : n = 40	BS: 3x2 capsulas/dia; (400mg cada) durante 52 semanas	O estudo confirmou a boa tolerabilidade do extrato de BS no tratamento de longo prazo da Doença de Crohn. No entanto, a superioridade em relação ao placebo não pôde ser demonstrada.
(PELLEGRINI; MILANO; FRANCESCHI <i>et al.</i> , 2016)	<u>Fórmula comercial da BS</u> <u>(Casperome®)</u> : n = 22  <u>Sem</u> <u>suplementação</u> : n = 21	Casperome®: 1 tablete de 250mg/dia durante 4 semanas	A suplementação de Casperome® atenua os sintomas associados à colite ulcerativa leve em remissão, reduzindo o uso de medicamentos associados.

**Tabela 5 – Principais informações dos artigos selecionados na busca B.**  
*Boswellia serrata* nas doenças inflamatórias intestinais

(Conclusão)

<b>Autor</b>	<b>Participantes</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Principais achados</b>
(BELCARO; GIZZI; PELLEGRINI <i>et al.</i> , 2017)	<u>Grupo 1</u> Buscopan®: n = 24	<u>Grupos 1 e 2:</u> medicamento utilizado quando necessário	Os sintomas da síndrome do intestino irritável (dor abdominal, movimentos intestinais alterados e câibras) melhoraram no grupo Casperome®. O número de indivíduos que precisaram de atenção médica diminuiu significativamente apenas no grupo suplementado com Casperome®. O uso de Casperome® foi relacionada a uma menor incidência de efeitos colaterais.
	<u>Grupo 2</u> Antispasmina colica®: n = 23		
	<u>Grupo 3</u> Fórmula comercial da BS (Casperome®): n = 24	<u>Grupo 3:</u> Casperome® 1 tablete de 250mg/dia durante 4 semanas	
(RIVA; GIACOMELLI; TOGNI <i>et al.</i> , 2019)	<u>Grupo 1</u> Buscopan®: n = 34	<u>Grupo 1:</u> dieta e uso de medicamento quando necessário	BS parece ser eficaz na melhoria dos sintomas em indivíduos com síndrome do intestino irritável em comparação com o tratamento medicamentoso sintomático que pode causar efeitos colaterais. Menor uso de medicamentos no grupo BS em comparação com o grupo 1. O estresse oxidativo foi significativamente reduzido em indivíduos suplementados com BS.
	<u>Grupo 2</u> Fórmula comercial da BS (Casperome®): n = 35	<u>Grupo 2:</u> Casperome®: 1 tablete de 250mg/dia durante 6 meses	

**BS: *Boswellia serrata*. n: Número de participantes.**

## 5 DISCUSSÃO

A presente revisão incluiu 16 estudos clínicos que analisaram os efeitos de diferentes formulações de fitoterápicos de BS nas doenças inflamatórias articulares (osteoartrite) e nas doenças inflamatórias intestinais (colite ulcerativa, doença de Crohn e síndrome do intestino irritável) a partir de 2010 até outubro de 2020. A seguir discutiremos os achados e as limitações destes estudos.

### 5.1 Segurança e efeitos adversos da *Boswellia serrata*

No geral, o extrato de BS apresentou uma boa tolerância e não foi relatado nenhum efeito adverso grave que poderia interromper seu uso. A dosagem entre os estudos variou de 250 mg até 1200 mg/dia com boa tolerância, mesmo em estudos de longo prazo (52 semanas) (HOLTMEIER; ZEUZEM; PREISS; KRUIS *et al.*, 2011). Entretanto, é importante ressaltar que um estudo em camundongos, não incluído nessa revisão, mostrou que as altas doses do extrato da BS (1% da solução) não preveniram a colite ulcerativa induzida nesses animais, além de apresentar efeito hepatotóxico com pronunciado hepatomegalia e esteatose (KIELA *et al.*, 2005). Contudo, a diversidade metodológica entre os estudos em animais e os estudos clínicos (dose final, metabolização, tempo de exposição, etc.) torna inadequado uma comparação direta.

### 5.2 Efeitos da *Boswellia serrata* na osteoartrite

A osteoartrite é comumente tratada com medicamentos de ação indireta (analgésicos e anti-inflamatórios) ou de ação direta modificadores de estrutura (ácido hialurônico e condroitina) (REZENDE; GOBBI, 2009). Contudo, medicamentos fitoterápicos baseados na medicina Ayurveda têm evoluído no tratamento e estudos clínicos sugerem equivalência similar aos fármacos tradicionais. A presente revisão incluiu 12 estudos clínicos (busca A), a maioria em fase I ou II, comparando diferentes fórmulas comerciais derivadas do extrato da BS *versus* placebo e/ou tratamento padrão (analgésicos). Destes, apenas 5 (42%) incluíram grupo placebo, o que conferem maior poder de confiabilidade no estudo (HAROYAN; MUKUCHYAN; MKRTCHYAN; MINASYAN *et al.*, 2018; KARLAPUDI; PRASAD MUNGARA;

SENGUPTA; DAVIS *et al.*, 2018; MAJEED; MAJEED; NARAYANAN; NAGABHUSHANAM, 2019; SENGUPTA; KRISHNARAJU; VISHAL; MISHRA *et al.*, 2010; VISHAL; MISHRA; RAYCHAUDHURI, 2011). Um estudo de revisão com meta-análise publicado em 2020 incluiu 7 estudos que avaliaram os efeitos da *Boswellia* (várias espécies) sobre a osteoartrite. Os autores sugerem que a *Boswellia* pode ser considerada um novo medicamento no tratamento da osteoartrite, dado seus efeitos significativos sobre dor, melhora da rigidez articular e capacidade funcional, numa dose de pelo menos 100-250 mg/dia durante 4 semanas (YU; XIANG; ZHANG *et al.*, 2020). No entanto, os estudos foram considerados de baixa e média qualidade, com número amostral pequenos, o que requer novos estudos para confirmação.

Desde o início da presente década, vários estudos investigaram os efeitos de diferentes fórmulas da BS, combinadas ou não a outros componentes fitoterápicos no tratamento suplementar ou isolado da osteoartrite de joelho (tabela 6).

**Tabela 6 – Nome comercial e formulação dos fitoterápicos contendo *Boswellia serrata*.**

<b>NOME COMERCIAL</b>	<b>COMPOSIÇÃO / FORMULAÇÃO</b>
5-Loxin®	30% AKBA
Aflapin®	20% AKBA mais óleos não voláteis
Fórmula Comercial BS	350mg Cúrcuma (70% curcumina, 17% demethoxicurcumina, 3.5% bis-demethoxicurcumina e 7.5% óleos essenciais tuméricos e 150mg BS (75% BA 10% AKBA)
Fórmula SGCG®	Amalaki ( <i>Embllica officinalis</i> ) adicionado a guggul (BS).
FlexiQule®	Não encontrada.
Movardol®	Extrato de gengibre a 5% e BA (65%)
Syalox 300 Plus®	Ácido hialurônico (300mg) + extrato de BS (100mg)
Curamin®	350 mg <i>Curcuma longa</i> + 150 mg BS (75% de BA e 10% AKBA)
LI73014F2®	Combinação de extratos: <i>Chebula</i> , <i>Curcuma longa</i> e BS, proporção 2:1:2, contendo 0,6% AKBA
Phytoproflex®	Combinação de extratos contendo, BS (200mg, 90% BA), <i>Curcuma longa</i> (100mg), <i>Commiphora wightii</i> (100mg) e <i>Valeriana officinalis</i> (25mg)
Boswelin®	50% de extratos boswéllicos contendo, AKBA ≥ 30%, KBA-1.5%, BA ≥ 3.5%, e BBA ≥ 7.5%
EVAN®	75% de <i>B. Serrata</i> , contente 65% de ácidos boswellicos,

KBA: ácido 11-ceto-β-boswéllico. AKBA: ácido 11-ceto-β-boswéllico. BBA: ácido β-boswéllico. BA: Ácido Boswéllico (siglas em inglês).

O presente estudo de revisão mostrou que os protocolos foram muito diversos, assim como as doses empregadas. As doses dos medicamentos variaram

de dose única de 100 mg/dia (Aflapin®) a 3 doses de 500 mg/dia (Curamin®). Em relação ao tempo de tratamento, encontramos estudos com duração de 30 dias (VISHAL; MISHRA; RAYCHAUDHURI, 2011) a 2 anos (CHOPRA; SALUJA; TILLU; SARMAKADDAM *et al.*, 2013). No geral, os resultados indicam que os produtos derivados da BS foram eficazes em reduzir a dor e a rigidez articular, a melhorar a funcionalidade, e por consequência, melhorar a distância percorrida sem dor durante o tratamento. Nos estudos de equivalência (comparar um novo fármaco com o tratamento padrão), a utilização de diferentes formulações de BS mostrou resultados similares aos tratamentos farmacológicos tradicionais (ex. Celecoxib) na redução de dor e melhora de função dos pacientes (CHOPRA; SALUJA; TILLU; SARMAKADDAM *et al.*, 2013; KIZHAKKEDATH, 2013).

Além dos relatos dos pacientes e indicadores de funcionalidade, alguns estudos investigaram marcadores sorológicos indicativos da eficácia da BS, o que confere menor viés de interpretação do estudo. Tradicionalmente, o potencial farmacológico dos ácidos boswélicos se refere a estudos *in vitro* com a inibição da 5-lipooxigenase e metaloproteinase-3 (SENGUPTA; KOLLA; KRISHNARAJU *et al.*, 2011). Os resultados clínicos indicaram significativa redução de *C-telopeptide fragments of type II collagen* (CTX-II), um potencial biomarcador de osteoartrite de joelho, somente no grupo tratado com a fórmula contendo BS (KIZHAKKEDATH, 2013). Outros estudos sugerem que pacientes tratados com BS apresentaram melhora do estresse oxidativo medido pela concentração indireta de radicais livres (BELCARO; DUGALL; LUZZI; HOSOI *et al.*, 2018; BOLOGNESI; BELCARO; FERAGALLI; CORNELLI *et al.*, 2016) e de marcadores inflamatórios como a proteína C reativa, concentração de fibrinogênio e moléculas de adesão celular (BOLOGNESI; BELCARO; FERAGALLI; CORNELLI *et al.*, 2016).

Contudo, os estudos trazem várias limitações metodológicas que levam ao questionamento da real eficácia ou superioridade da BS no tratamento da osteoartrite de joelho. A falta de um grupo placebo foi um fator limitante em quase 60% dos estudos incluídos. Os grupos placebo são fundamentais para o teste de novos medicamentos (GUPTA; VERMA, 2013). Ainda assim, aqueles que o inseriram mostraram resultados similares, ou leve superioridade do grupo suplementado com BS, em longo prazo. Outra limitação foi a falta de critério na escolha do grau da osteoartrite, segundo a classificação de Kellgren and Lawrence (KOHN; SASSOON; FERNANDO, 2016). Dos 12 estudos, somente 4 mencionaram o grau da osteoartrite

que variou de I a III (HAROYAN; MUKUCHYAN; MKRTCHYAN; MINASYAN *et al.*, 2018; ITALIANO; RAIMONDO; GIANNETTI; GARGIULO, 2020; KARLAPUDI; PRASAD MUNGARA; SENGUPTA; DAVIS *et al.*, 2018; RICCI; MICHELONI; BERTI; PERUSI *et al.*, 2017). Um dos principais desfechos entre os estudos foi o controle da dor. Entretanto, o relato sobre o consumo de drogas de resgate ao longo do tratamento (ex. Paracetamol) foi raramente descrito. Esses fatores podem comprometer a confiabilidade do trabalho. Dentre os autores, a maioria reportou vínculo com a empresa patrocinadora do estudo ou detentora da patente da fórmula analisada, o que claramente prejudica uma análise independente dos resultados.

### **5.3 Efeito da *Boswellia serrata* nas doenças inflamatórias intestinais**

A revisão da literatura apresentou 4 artigos que abordaram o uso da BS nas doenças inflamatórias intestinais (busca B), sendo 1 em doença de Crohn (HOLTMEIER; ZEUZEM; PREISS; KRUIS *et al.*, 2011), 1 em colite ulcerativa (PELLEGRINI; MILANO; FRANCESCHI; BELCARO *et al.*, 2016) e 2 artigos relacionados à síndrome do intestino irritável (BELCARO; GIZZI; PELLEGRINI; CORSI *et al.*, 2017; RIVA; GIACOMELLI; TOGNI; FRANCESCHI *et al.*, 2019) (tabela 5). O estudo de maior seguimento propôs investigar o uso do extrato da BS por 52 semanas em comparação com o tratamento padrão para a doença de Crohn (HOLTMEIER; ZEUZEM; PREISS; KRUIS *et al.*, 2011). Apesar da boa tolerância e a ausência de efeitos adversos a longo prazo em ambos os grupos, o estudo não apresentou vantagens para os pacientes que utilizaram o extrato da BS. Esses dados diferem de um estudo prévio publicado em 2001 que sugeria igual eficácia entre a BS (H15) e a Mesalazina (fármaco padrão) no tratamento da doença de Crohn (GERHARDT; SEIFERT; BUVARI; VOGELSANG *et al.*, 2001). Contudo, a própria Mesalazina se mostrou ineficaz no tratamento da doença de Crohn em guidelines posteriores (TRAVIS; STANGE; LÉMANN *et al.*, 2006).

O efeito da BS como fitoterápico para o tratamento alternativo da colite ulcerativa também permanece incerto. A presente revisão encontrou um estudo não randomizado que empregou um novo produto derivado do extrato da BS, comercialmente chamado de Casperome® e desenvolvido pela empresa Indena®. Neste estudo os indivíduos escolheram livremente suplementar o tratamento padrão para colite ulcerativa com Casperome® ou não. Os achados mostraram que a

suplementação foi eficaz em manter os indivíduos minimamente sintomáticos ao longo do estudo (4 semanas), o que reduziu a necessidade de consultas médicas (BELCARO; GIZZI; PELLEGRINI; CORSI *et al.*, 2017). Dois estudos prévios com pequeno número amostral e não randomizados haviam sugerido ação similar entre o tratamento com BS (3 x 350 mg/dia) ou Sulfasalazina para a remissão da colite ulcerativa (GUPTA; GUPTA; PARIHAR; GUPTA *et al.*, 1998; GUPTA; PARIHAR; MALHOTRA; SINGH *et al.*, 1997). Apesar do aparente efeito benéfico da BS no tratamento da colite ulcerativa, a falta de randomização e a ausência de um grupo placebo questionam a confiabilidade dos presentes achados.

Em nossa revisão encontramos dois artigos que investigaram o efeito do extrato comercial Casperome® na síndrome do intestino irritável (RIVA; GIACOMELLI; TOGNI; FRANCESCHI *et al.*, 2019). A síndrome do intestino irritável é uma doença diretamente relacionada aos fatores psicossociais, como estresse, ansiedade e depressão (RIBEIRO; ALVES; SILVA-FONSECA *et al.*, 2011). Até o presente esses foram os únicos estudos a investigar a eficácia da suplementação da BS no tratamento padrão para controle dos sintomas da síndrome do intestino irritável. Contudo, um artigo de revisão prévio inclui 38 estudos que analisaram o efeito de produtos fitoterápicos no tratamento da síndrome do intestino irritável. Cerca de 8 fitoterápicos foram investigados, alguns com potencial anti-inflamatório e outros com melhora da motilidade intestinal. Os autores sugeriram que a combinação de alguns medicamentos fitoterápicos pode ser mais útil que a escolha de um único medicamento para o tratamento para a síndrome do intestino irritável (BAHRAMI; HAMED; SALARI *et al.*, 2016).

Ambos os estudos com síndrome do intestino irritável relatados em nossa revisão foram conduzidos pelo mesmo grupo de pesquisadores que reportaram vínculo com a empresa farmacêutica responsável pelo fitoterápico. No primeiro estudo piloto (2017), o grupo que realizou a suplementação diária de Casperome® durante 4 semanas apresentou menor necessidade de suporte médico ao final de estudo, comparado aos grupos tratados com medicação padrão, Buscopan ou Antispasmina (antiespasmódico intestinal). Todos os outros sintomas não diferiram entre os grupos (BELCARO; GIZZI; PELLEGRINI; CORSI *et al.*, 2017). No segundo estudo de validação (2019), os voluntários foram randomizados entre tratamento padrão (dieta + Buscopan quando necessário) ou dieta e suplementação de Casperome® e



avaliados em 2 tempos, 3 e 6 meses. Em ambos os tempos, o estudo mostrou superioridade do grupo suplementado com Casperome® em reduzir os sintomas reportados e a necessidade de consultas médicas (RIVA; GIACOMELLI; TOGNI; FRANCESCHI *et al.*, 2019). Contudo, a ausência de um grupo placebo e a natureza psicossomática da síndrome do intestino irritável limitam a interpretação dos resultados.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao contrário dos anti-inflamatórios não esteroides o uso prolongado de fitoterápicos que contém BS parecem não gerar irritações gastrintestinais ou ulcerações (BASCH; BOON; DAVIES-HEEREMA; FOPPO *et al.*, 2004). Embora os medicamentos fitoterápicos não sejam desprovidos de risco, caso bem formulados e testados, esses ainda poderiam ser mais seguros do que as drogas sintéticas. Além disso, a fitoterapia demonstra benefícios importantes como a ampla aceitação pelos pacientes, a eficácia e o baixo custo (KE; YADAV; JU, 2012)

A presente revisão reforça a hipótese de que o tratamento com BS pode ser eficaz no alívio da dor articular e na recuperação da funcionalidade dos pacientes com osteoartrite. Os fitoterápicos com formulações contendo BS também apresentaram eficácia similar aos medicamentos tradicionais utilizados para o controle desses sintomas.

Em relação as doenças inflamatórias intestinais, essa revisão mostrou 4 estudos com resultados heterogêneos. Porém, pode-se observar um efeito positivo da BS no controle dos sintomas e na redução da necessidade de consultas médicas ao longo do tratamento.

No entanto, a baixa qualidade metodológica apresentada pelos estudos fortalece a necessidade de ensaios clínicos independentes e randomizados que tenham por objetivo elevar os níveis de evidência da eficácia e da segurança da BS no tratamento de doenças inflamatórias articulares e intestinais.

## REFERÊNCIAS

- ABDEL-TAWAB, M.; WERZ, O.; SCHUBERT-ZSILAVECZ, M. *Boswellia serrata*. **Clinical Pharmacokinetics**, [s.l.], v. 50, n. 6, p. 349-369, jun. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21553931/>. Acesso em: 01 nov. 2020.
- BAHRAMI, H. R. *et al.* Herbal Medicines for the Management of Irritable Bowel Syndrome: a systematic review. **Electronic Physician**, [s.l.], v. 8, n. 8, p. 2719-2725, 25 ago. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27757180/>. Acesso em: 01 nov. 2020.
- BASCH, E. *et al.* *Boswellia*. **Journal Of Herbal Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 4, n. 3, p. 63-83, jan. 2004. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/7908526\\_Boswellia\\_An\\_evidence-based\\_systematic\\_review\\_by\\_the\\_Natural\\_Standard\\_Research\\_Collaboration](https://www.researchgate.net/publication/7908526_Boswellia_An_evidence-based_systematic_review_by_the_Natural_Standard_Research_Collaboration). Acesso em: 01 nov. 2020.
- BATISTUZZO, J. A. O.; ITAYA, M.; ETO, Y. **Formulário Médico Farmacêutico**. 3 ed. Pharmabooks, 2006.
- BELCARO, Gianni *et al.* Phytoproflex®: supplementary management of osteoarthritis. **Minerva Medica**, [s.l.], v. 109, n. 2, p. 88-94, mar. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29534559/>. Acesso em: 01 nov. 2020.
- BELGARO, G. *et al.* FlexiQule (*Boswellia* extract) in the supplementary management of osteoarthritis: a supplement registry. **Minerva Med.**, [s.l.], v. 105, n. 6, p. 9-16, dez. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26076376/>. Acesso em: 1 nov. 2020.
- BELCARO, G. *et al.* Supplementation with a lecithin-based delivery form of *Boswellia serrata* extract (Casperome®) controls symptoms of mild irritable bowel syndrome. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, [s.l.], v. 21, n. 9, p. 2249-2254, maio 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28537656/>. Acesso em: 01 nov. 2020.
- BLACK, L. I. *et al.* Use of complementary health approaches among children aged 4-17 years in the United States: National Health Interview Survey, 2007-2012. **Natl Health Stat Report**, [s.l.], n. 78, p. 1-19, 10 fev. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4562218/>. Acesso em: 01 nov. 2020.
- BOLOGNESI, G.; *et al.* Movardol® (N-acetylglucosamine, *Boswellia serrata*, ginger) supplementation in the management of knee osteoarthritis: preliminary results from a 6-month registry study. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, [s.l.], 20, n. 24, p. 5198-5204, Dec 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28051248/>. Acesso em: 01 nov. 2020.
- CAMERON, M.; CHRUBASIK, S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. **Cochrane Database Syst Rev**, [s.l.], v. 5, n. 5, p. CD002947, May 22 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24848732/>. Acesso em: 01 nov. 2020 .

CHOI, J. G. *et al.* A Comprehensive Review of Recent Studies on Herb-Drug Interaction: A Focus on Pharmacodynamic Interaction. **J Altern Complement Med**, [s.l.], v. 22, n. 4, p. 262-279, Apr 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27003511/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

CHOPRA, A. *et al.* Ayurvedic medicine offers a good alternative to glucosamine and celecoxib in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled equivalence drug trial. **Rheumatology**, Oxford, v. 52, n. 8, p. 1408-1417, Aug 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23365148/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

EISENBERG, D. M. *et al.* Unconventional medicine in the United States. Prevalence, costs, and patterns of use. **N Engl J Med**, [s.l.], v. 328, n. 4, p. 246-252, Jan 28 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8418405/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

ENIOUTINA, E. Y. *et al.* Herbal Medicines: challenges in the modern world. Part 5. status and current directions of complementary and alternative herbal medicine worldwide. **Expert Rev Clin Pharmacol**, [s.l.], v. 10, n. 3, p. 327-338, Mar 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27923318/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

GANZERA, M.; KHAN, I. A. A reversed phase high performance liquid chromatography method for the analysis of boswellic acids in *Boswellia serrata*. **Planta Med**, [s.l.], v. 67, n. 8, p. 778-780, Nov 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11731931/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

GERHARDT, H. *et al.* Therapy of active Crohn disease with *Boswellia serrata* extract H 15. **Z Gastroenterol**, [s.l.], v. 39, n. 1, p. 11-17, Jan 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11215357/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

GUPTA, I. *et al.* Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. **Eur J Med Res**, [s.l.], v. 3, n. 11, p. 511-514, Nov 17 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9810030/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

GUPTA, I. *et al.* Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with chronic colitis. **Planta Med**, [s.l.], v. 67, n. 5, p. 391-395, Jul 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11488449/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

GUPTA, I. *et al.* Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. **Eur J Med Res**, [s.l.], v. 2, n. 1, p. 37-43, Jan 1997. Disponível em: 01 nov. 2020.

GUPTA, U.; VERMA, M. Placebo in clinical trials. **Perspect Clin Res**, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 49-52, Jan 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3601706/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

HAMERMAN, D. The biology of osteoarthritis. **N Engl J Med**, [s.l.], v. 320, n. 20, p. 1322-1330, May 18 1989. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4492522/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

HAROYAN, A. *et al.* Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **BMC Complement Altern Med**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 7, Jan 9 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29316908/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

HOLLANDER, D. Crohn's disease--a permeability disorder of the tight junction? **Gut**, [s.l.], v. 29, n. 12, p. 1621-1624, Dec 1988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3065154/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

HOLTMEIER, W. *et al.* Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of Crohn's disease: good safety profile but lack of efficacy. **Inflamm Bowel Dis**, [s.l.], v. 17, n. 2, p. 573-582, Feb 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20848527/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

ITALIANO, G. *et al.* Benefits of a Food Supplement Containing *Boswellia serrata* and Bromelain for Improving the Quality of Life in Patients with Osteoarthritis: A Pilot Study. **J Altern Complement Med**, [s.l.], v. 26, n. 2, p. 123-129, Feb 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31674795/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

KARLAPUDI, V. *et al.* A Placebo-Controlled Double-Blind Study Demonstrates the Clinical Efficacy of a Novel Herbal Formulation for Relieving Joint Discomfort in Human Subjects with Osteoarthritis of Knee. **J Med Food**, [s.l.], v. 21, n. 5, p. 511-520, May 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29708818/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

KE, F.; YADAV, P. K.; JU, L. Z. Herbal medicine in the treatment of ulcerative colitis. **Saudi J Gastroenterol**, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 3-10, Jan-Feb 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3271691/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

KIELA, P. R. *et al.* Effects of *Boswellia serrata* in mouse models of chemically induced colitis. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, [s.l.], v. 288, n. 4, p. G798-808, Apr 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15539433/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

KIMMATKAR, N. *et al.* Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee--a randomized double blind placebo controlled trial. **Phytomedicine**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 3-7, Jan 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12622457/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

KIZHAKKEDATH, R. Clinical evaluation of a formulation containing *Curcuma longa* and *Boswellia serrata* extracts in the management of knee osteoarthritis. **Mol Med Rep**, [s.l.], v. 8, n. 5, p. 1542-1548, Nov 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24002213/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

KOHN, M. D.; SASSOON, A. A.; FERNANDO, N. D. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. **Clin Orthop Relat Res**, [s.l.], v. 474, n. 8, p. 1886-1893, Aug 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4925407/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

KRIEGLSTEIN, C. F. *et al.* Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid, a constituent of a herbal medicine from *Boswellia serrata* resin, attenuates experimental ileitis. **Int J Colorectal Dis**, [s.l.], v. 16, n. 2, p. 88-95, Apr 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11355324/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

LING, Y. Traditional Chinese medicine in the treatment of symptoms in patients with advanced cancer. **Ann Palliat Med**, [s.l.] v. 2, n. 3, p. 141-152, Jul 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25842096/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

MAJEED, M. *et al.* A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel *Boswellia serrata* extract in the management of osteoarthritis of the knee. **Phytother Res**, [s.l.], v. 33, n. 5, p. 1457-1468, May 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30838706/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

MILIĆ, N. *et al.* Warfarin interactions with medicinal herbs. **Nat Prod Commun**, [s.l.], v. 9, n. 8, p. 1211-1216, Aug 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976951/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

MUKHERJEE, P. K.; WAHILE, A. Integrated approaches towards drug development from Ayurveda and other Indian system of medicines. **J Ethnopharmacol**, [s.l.], v. 103, n. 1, p. 25-35, Jan 3 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16271286/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

ORWA, C. *et al.* Agroforestry Database: A Tree Reference and Selection Guide, version 4.0. **World Agroforestry Centre ICRAF**, Nairobi, KE, 01/01 2009.

PARIAN, A. M. *et al.* Nutraceutical Supplements for Inflammatory Bowel Disease. **Nutr Clin Pract**, [s.l.], v. 30, n. 4, p. 551-558, Aug 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394511/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

PELLEGRINI, L. *et al.* Managing ulcerative colitis in remission phase: usefulness of Casperome®, an innovative lecithin-based delivery system of *Boswellia serrata* extract. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, [s.l.], v. 20, n. 12, p. 2695-2700, Jun 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27383325/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

PLOTNIKOFF, R. *et al.* Osteoarthritis prevalence and modifiable factors: a population study. **BMC Public Health**, [s.l.], v. 15, p. 1195, Nov 30 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4666016/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

POECKEL, D.; WERZ, O. Boswellic acids: biological actions and molecular targets. **Curr Med Chem**, [s.l.], v. 13, n. 28, p. 3359-3369, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17168710/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

POSADZKI, P.; WATSON, L. K.; ERNST, E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. **Clin Med (Lond)**, London, v. 13, n. 1, p. 7-12, Feb 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23472485/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

REZENDE, M. U. d.; GOBBI, R. G. Tratamento medicamentoso da osteoartrose do joelho. **Revista Brasileira de Ortopedia**, [s.l.], v. 44, p. 14-19, 2009. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbort/a/xhgX36DMSGJVCbcqsSnBzYb/?lang=pt>. Acesso em: 01 nov. 2020.

RIBEIRO, L. M. *et al.* Influência da resposta individual ao estresse e das comorbidades psiquiátricas na síndrome do intestino irritável. **Archives of Clinical Psychiatry**, São Paulo, v. 38, p. 77-83, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/WMyvnLSqVkJTkBZb6s8nBM/?lang=pt>. Acesso em: 01 nov. 2020.

RICCI, M. *et al.* Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid (HA) in early knee osteoarthritis. **Musculoskelet Surg**, [s.l.], v. 101, n. 1, p. 45-49, Apr 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27681813/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

RIVA, A. *et al.* Oral administration of a lecithin-based delivery form of boswellic acids (Casperome®) for the prevention of symptoms of irritable bowel syndrome: a randomized clinical study. **Minerva Gastroenterol Dietol**, [s.l.], v. 65, n. 1, p. 30-35, Mar 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676012/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

SAFAYHI, H. *et al.* Boswellic acids: novel, specific, nonredox inhibitors of 5-lipoxygenase. **J Pharmacol Exp Ther**, [s.l.], v. 261, n. 3, p. 1143-1146, Jun 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1602379/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

SENGUPTA, K. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of anti-inflammatory effect of Aflapin: a novel *Boswellia serrata* extract. **Mol Cell Biochem**, [s.l.], v. 354, n. 1-2, p. 189-197, Aug 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21479939/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

SENGUPTA, K. *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin and Aflapin Against osteoarthritis of the knee: a double blind, randomized, placebo controlled clinical study. **Int J Med Sci**, [s.l.], v. 7, n. 6, p. 366-377, Nov 1 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060724/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

SIEMONEIT, U. *et al.* On the interference of boswellic acids with 5-lipoxygenase: mechanistic studies in vitro and pharmacological relevance. **Eur J Pharmacol**, [s.l.], v. 606, n. 1-3, p. 246-254, Mar 15 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19374837/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

STUSSMAN, B. J. *et al.* Wellness-related Use of Common Complementary Health Approaches Among Adults: United States, 2012. **Natl Health Stat Report**, [s.l.], n. 85, p. 1-12, Nov 4 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26556396/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

TRAVIS, S. P. *et al.* European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. **Gut**, [s.l.], v. 55 Suppl 1, n. Suppl 1, p. i16-35, Mar 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1859998/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

TRIANAFYLLIDI, A. *et al.* Herbal and plant therapy in patients with inflammatory bowel disease. **Ann Gastroenterol**, [s.l.], v. 28, n. 2, p. 210-220, Apr-Jun 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4367210/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

VISHAL, A. A.; MISHRA, A.; RAYCHAUDHURI, S. P. A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of aflapin in subjects with osteoarthritis of knee. **Int J Med Sci**, [s.l.], v. 8, n. 7, p. 615-622, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22022214/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

WU, C. H.; WANG, C. C.; KENNEDY, J. The prevalence of herb and dietary supplement use among children and adolescents in the United States: Results from the 2007 National Health Interview Survey. **Complement Ther Med**, [s.l.], v. 21, n. 4, p. 358-363, Aug 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876567/>. Acesso em: 01 nov. 2020.

YU, G. *et al.* Effectiveness of Boswellia and Boswellia extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. **BMC Complement Med Ther**, [s.l.], v. 20, n. 1, p. 225, Jul 17 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7368679/>. Acesso em: 01 nov. 2020.