

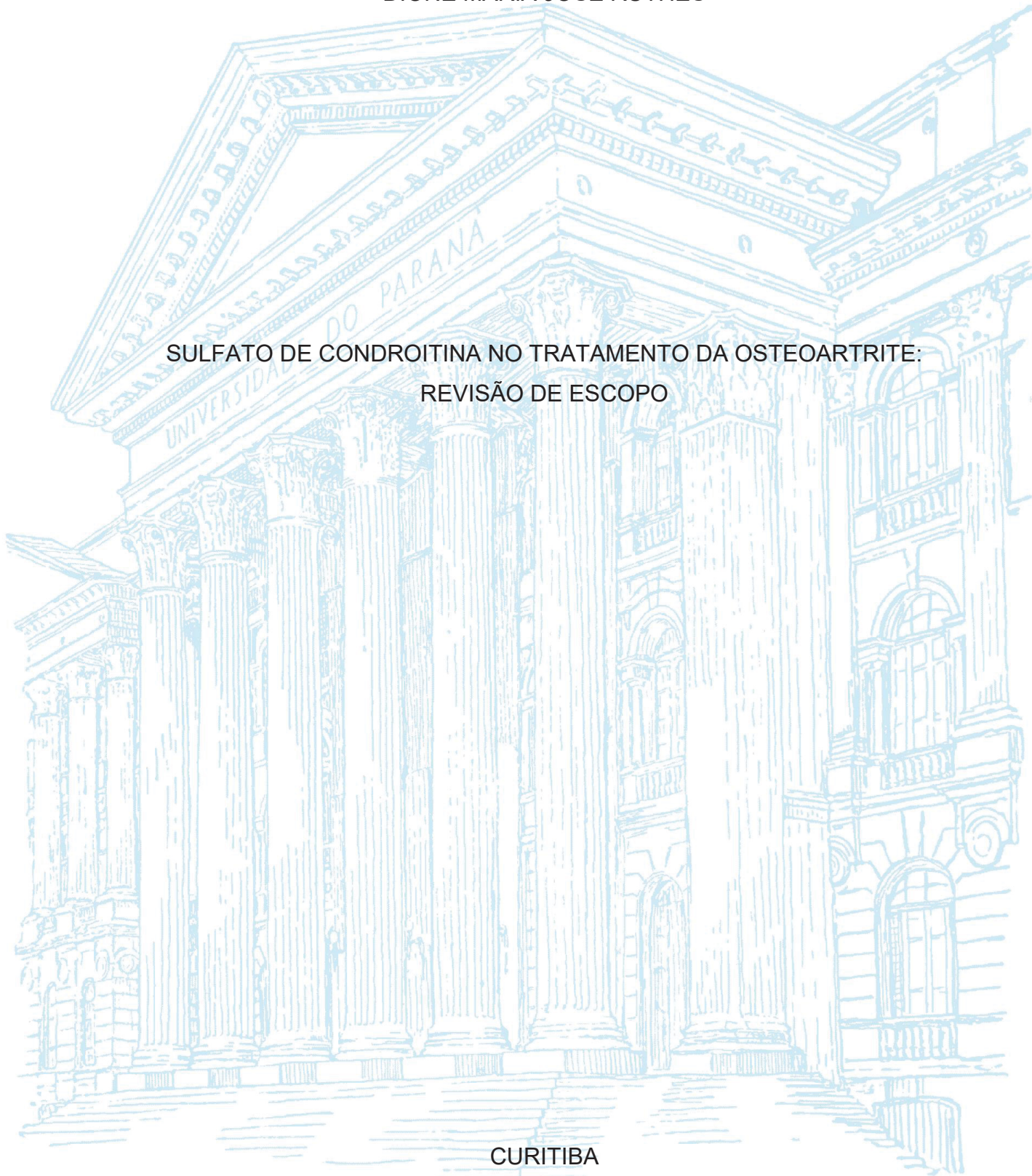
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

DIONE MARIA JOSÉ RUTHES

SULFATO DE CONDROITINA NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE:
REVISÃO DE ESCOPO

CURITIBA

2023



DIONE MARIA JOSÉ RUTHES

SULFATO DE CONDROITINA NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE: REVISÃO
DE ESCOPO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rocha Garcia
Coorientadora: Prof.^a. Dr.^a. Helena Hiemisch Lobo Borba

CURITIBA

2023

Ruthes, Dione Maria José

Sulfato de condroitina no tratamento da osteoartrite [recurso eletrônico]: revisão de escopo / Dione Maria José Ruthes – Curitiba, 2023.

1 recurso online : PDF

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Rocha Garcia

Coorientador: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

1. Articulações. 2. Osteoartrite. 3. Dor. 4. Saúde. I. Garcia, Carlos Eduardo Rocha. II. Borba, Helena Hiemisch Lobo. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.7223



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS - 40001016042P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **DIONE MARIA JOSÉ RUTHES** intitulada: **Sulfato de Condrotina no Tratamento da Osteoartrite: Revisão de Escopo**, sob orientação do Prof. Dr. CARLOS EDUARDO ROCHA GARCIA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 29 de Setembro de 2023.


CARLOS EDUARDO ROCHA GARCIA
Presidente da Banca Examinadora


ASTRID WIENS SOUZA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)


YASMINE MENDES PUPO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelos dons recebidos que possibilitam minha atuação na profissão farmacêutica e na arte da docência.

Aos meus familiares e amigos pela compreensão e incentivo na dedicação de meu tempo aos estudos, de modo especial agradeço ao meu esposo e aos meus pais.

Ao meu colega de mestrado, Estephen Jorge Fernandes, pelas frequentes reuniões virtuais no último ano necessárias ao desenvolvimento das etapas do trabalho. Dividimos estudos, mas também amizade e companheirismo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Eduardo Rocha Garcia, por compartilhar seus conhecimentos comigo, dedicando-se ao ensino e desenvolvimento deste trabalho.

À minha coorientadora Prof.^a Dr.^a. Helena Hiemisch Lobo Borba que prontamente solucionou minhas dúvidas.

À Universidade Federal do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela oportunidade concedida para aprimorar meus conhecimentos.

RESUMO

Introdução: a osteoartrite atinge parte da população mundial afetando a qualidade de vida do indivíduo ao causar dor e dificuldades na mobilidade. Pesquisas clínicas utilizando a suplementação oral com sulfato de condroitina buscam a redução dos sintomas e da evolução da doença. **Objetivo:** mapear as evidências de saúde relacionados ao uso do sulfato de condroitina para tratamento da osteoartrite. **Metodologia:** foram incluídos ensaios clínicos abordando o uso do sulfato de condroitina via oral relacionado à osteoartrite, publicados em caracteres romanos, através de busca nas bases de dados *PubMed/Medline*, *Scopus* e *Web of Science*, utilizando o operador booleano “AND” e os termos MESH *chondroitin* e *osteoarthritis* e seus sinônimos, seguida de avaliação e extração de dados dos estudos por dois revisores independentes. Um terceiro revisor foi consultado em caso de divergências. Os estudos foram inseridos sem ter em conta o desfecho, qualidade, local e ano de publicação. **Resultados:** foram selecionados 33 publicações cujo período ficou compreendido entre 1992 e 2020 e a origem principal ocorreu na França (n=10) e Suíça (n=8). O desenho dos estudos incluiu pesquisas clínicas (n=31), destaque às randomizadas duplo-cegas (n=28), e também análises post hoc (n=2). Os estudos triados totalizaram 7918 pacientes com intenção de tratamento sendo a maioria mulheres (n=5145). Quanto às características dos participantes foi observado que na maioria dos estudos eles apresentaram sobrepeso (n=16) e/ou obesidade (n=5), assim como idade superior a 50 anos (n=28). A osteoartrite de joelho foi a doença mais analisada (n=29). O sulfato de condroitina foi avaliado em concentração média de 976 mg/dia, prevalecendo a forma farmacêutica em cápsulas (n=15) obtida a partir de fonte bovina (n=8) e o período de tratamento de 6 meses (n=10). A avaliação da dor (n=26) decorrente da osteoartrite foi o parâmetro mais utilizado dentre os critérios de desfecho, seguida da determinação dos eventos adversos (n=24), índices de avaliação funcional (n=19), consumo de analgésicos complementares (n=18) e condição clínica definida pelo médico e/ou paciente (n=17). **Conclusão:** esta revisão possibilitou demonstrar as indicações do sulfato de condroitina no tratamento da osteoartrite. Os estudos apresentaram um potencial efeito favorável, indicando que pesquisas incluindo abordagens específicas podem ser úteis para elucidar a eficácia deste tratamento.

Palavras-chave: articulação; degeneração; dor; saúde; suplemento.

SUMMARY

Introduction: osteoarthritis affects part of the world population, affecting the individual's quality of life by causing pain and mobility difficulties. Clinical research using oral supplementation with chondroitin sulfate seeks to reduce symptoms and disease progression. **Objective:** to map health evidence related to the use of chondroitin sulfate to treat osteoarthritis. **Methodology:** clinical trials addressing the use of oral chondroitin sulfate related to osteoarthritis were included, published in Roman characters, through searches in the databases *PubMed/Medline*, *Scopus* and *Web of Science*, using the Boolean operator "AND" and the MESH terms *chondroitin* and *osteoarthritis* and their synonyms, followed by evaluation and extraction of data from the studies by two independent reviewers. A third reviewer was consulted in case of discrepancies. The studies were included without taking into account the outcome, quality, location and year of publication. **Results:** 33 publications were selected whose period was between 1992 and 2020 and the main origin was in France (n=10) and Switzerland (n=8). The design of the studies included clinical research (n=31), highlighting double-blind randomized trials (n=28), and also post hoc analyzes (n=2). The screened studies totaled 7918 patients with intention to treat, the majority of whom were women (n=5145). Regarding the characteristics of the participants, it was observed that in most studies they were overweight (n=16) and/or obese (n=5), as well as being over 50 years old (n=28). Knee osteoarthritis was the most analyzed disease (n=29). Chondroitin sulfate was evaluated at an average concentration of 976 mg/day, prevailing in the pharmaceutical form in capsules (n=15) obtained from a bovine source (n=8) and a treatment period of 6 months (n=10). The assessment of pain (n=26) resulting from osteoarthritis was the most used parameter among the outcome criteria, followed by the determination of adverse events (n=24), functional assessment indices (n=19), consumption of complementary analgesics (n=18) and clinical condition defined by the doctor and/or patient (n=17). **Conclusion:** This review made it possible to demonstrate the indications for chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. The studies showed a potential favorable effect, indicating that research including specific approaches may be useful in elucidating the effectiveness of this treatment.

Keywords: articulation; degeneration; pain; health; supplement.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – Evolução da lesão articular na osteoartrite	20
FIGURA 2 – Amino-açúcar	22
FIGURA 3 – Ácido hexurônico	22
FIGURA 4 – Estrutura do sulfato de condroitina	24
FIGURA 5 – Conjunto de critérios de resposta do OMERACT-OARSI	29
FIGURA 6 - Escala visual analógica para a dor	30
FIGURA 7 – Fluxograma de seleção de dados	42

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – Origem dos estudos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite (n=31).....	43
GRÁFICO 2 – Ano de publicação dos artigos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite (n=31).....	44
GRÁFICO 3 – Duração do tratamento com sulfato de condroitina na osteoartrite (n=31).....	45
GRÁFICO 4 – Idade média dos participantes nos estudos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite (n=7918)	48
GRÁFICO 5 – Índice de massa corporal médio dos participantes nos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite (n=31) - kg/m ²	48
GRÁFICO 6 – Parâmetros avaliados nos estudos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite (n=33).....	51
GRÁFICO 7 – Estudos sobre o SC na modulação da dor causada pela AO avaliados pela escala visual analógica (n=25)	53
GRÁFICO 8 – Eventos adversos relacionados ao SC no tratamento da OA (n=31)	55
GRÁFICO 9 – Consumo de medicamentos de resgate no tratamento da OA com SC (n=18).....	56
GRÁFICO 10 –Índice Funcional de Lequesne na avaliação do desfecho para o SC na OA (n=18)	58
GRÁFICO 11 – Avaliação global do paciente na interpretação dos desfechos relacionados ao SC na OA (n=17)	60
GRÁFICO 12 – Avaliação da qualidade de vida na interpretação dos desfechos relacionados ao SC na OA (n=7).	60
GRÁFICO 13 – Avaliação do eespaço articular em portadores de OA tratados com SC (n=10).....	62
GRÁFICO 14 – Biomarcadores inflamatórios ou de degradação na OA durante a administração de SC (n=7)	64
GRÁFICO 15 – Indicadores empregados para avaliação da OA utilizados nos estudos com SC (n=10)	66

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Composição e localização dos glicosaminoglicanos	22
QUADRO 2 – Classes do sulfato de condroitina e padrão de sulfatação.....	24
QUADRO 3 – Recomendações feitas por diretrizes para o tratamento da osteoartrite	35
QUADRO 4 – Estrutura do acrônimo PCC.....	38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Características dos estudos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite	45
TABELA 2 – Características da população nos estudos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite (n=31)	47
TABELA 3 – Articulação avaliada nos estudos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite	47
TABELA 4 – Forma farmacêutica para o sulfato de condroitina utilizado nos estudos sobre osteoartrite	49
TABELA 5 – Dosagem diária do sulfato de condroitina administrado aos pacientes nos estudos sobre osteoartrite	50
TABELA 6 – Fonte de obtenção do sulfato de condroitina utilizado nas pesquisas sobre osteoartrite (n=31)	50
TABELA 7 – Medicamentos de resgate permitidos durante os estudos sobre o SC NA OA	56

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

ACR	American College of Rheumatology
AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CAS	Chemical Abstracts Service
CERG	Carlos Eduardo Rocha Garcia
CVL	Volume de cartilagem no compartimento lateral do joelho
DMJR	Dione Maria José Ruthes
DMOA	Droga modificadora da osteoartrite
EA	Eventos adversos
ECR	Estudo clinico randomizado
EJF	Estephen Jorge Fernandes
ESCEO	Sociedade europeia de aspectos clínicos e econômicos da osteoporose e osteoartrite
EUA	Estados Unidos da América
EVA	Escala visual analógica
GAGs	Glicosaminoglicanos
IFL	Índice funcional de Lequesne
IN	Instrução normativa
ITT	População com intenção de tratamento
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
K/L	Kellgren e Lawrence
LMO	Lesão de medula óssea
MBE	Medicina baseada em evidências
OA	Osteoartrite
OAJ	Osteoartrite de joelho
EQVOAJQ	Escala de qualidade de vida em osteoartrite do joelho e quadril
OARSI	<i>Osteoarthritis research society international</i>
OMERACT	Standing committee for clinical trials response criteria initiative and the outcome measures in rheumatology”
PCC	População, Conceito, Contexto
PCR	Proteína C reativa
PP	População por protocolo

PRISMA-ScR Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
extension for scoping reviews

QV	Qualidade de vida
RDC	Resolução de diretoria colegiada
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMNf	Ressonância magnética nuclear funcional
SC	Sulfato de condroitina
SF	Formulário de pesquisa em saúde
SYSADOA	Medicamentos de ação lenta para tratar a OA
VHS	Velocidade de hemossedimentação
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	OBJETIVOS.....	17
1.1.1	Objetivo geral.....	17
1.1.2	Objetivos específicos.....	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	OSTEOARTRITE.....	19
2.2	GLICOSAMINOGLICANOS.....	21
2.3	SULFATO DE CONDROITINA.....	23
2.4	FONTES DE OBTENÇÃO DO SULFATO DE CONDROITINA.....	24
2.5	ABSORÇÃO E BIODISPONIBILIDADE DO SULFATO DE CONDROITINA.....	25
2.6	PARÂMETROS AVALIADOS UTILIZADOS NOS DESFECHOS DOS ESTUDOS RELACIONADOS À OSTEOARTRITE.....	26
2.6.1	Identificação e classificação a OA.....	26
2.6.2	Exames de imagem.....	27
2.6.3	Biomarcadores determinados na detecção e acompanhamento da osteoartrite.....	27
2.6.4	Índices de avaliação da OA.....	28
2.6.5	Índices funcionais.....	30
2.6.6	Avaliação da dor e qualidade de vida.....	30
2.7	ASPECTOS LEGAIS DO SULFATO DE CONDROITINA.....	31
2.7.1	Brasil.....	31
2.7.2	Outros países.....	32
2.8	DIRETRIZES CLÍNICAS NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE.....	33
2.9	SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS.....	35
2.9.1	Revisão de Escopo.....	37
3	MATERIAL E MÉTODOS	38
3.1	DESENHO DO ESTUDO.....	38
3.2	IDENTIFICAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA.....	38
3.3	IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS RELEVANTES.....	38
3.3.1	Estratégia de busca.....	38
3.3.2	Critérios de inclusão e exclusão.....	39
3.4	SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	39

3.5	EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	40
3.5.1	Características do estudo.....	40
3.5.2	Perfil dos participantes.....	40
3.5.3	Elementos de intervenção dos estudos.....	40
3.5.4	Medidas de desfecho.....	41
3.6	SUMARIZAÇÃO DOS DADOS.....	41
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
4.1	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SOBRE O SULFATO DE CONDROITINA NO TRATAMENTO OSTEOARTRITE.....	43
4.2	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO NOS ESTUDOS SOBRE O SULFATO DE CONDROITINA NO TRATAMENTO OSTEOARTRITE.....	45
4.3	ELEMENTOS DE INTERVENÇÃO DOS ESTUDOS SOBRE O SULFATO DE CONDROITINA NO TRATAMENTO OSTEOARTRITE.....	48
4.4	PARÂMETROS AVALIADOS NOS DESFECHOS DOS ESTUDOS SOBRE O SULFATO DE CONDROITINA NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE.....	50
4.4.1	Avaliação da dor decorrente da osteoartrite em pacientes que receberam sulfato de condroitina.....	51
4.4.2	Eventos adversos relacionados ao sulfato de condroitina no tratamento da osteoartrite.....	54
4.4.3	Consumo de analgésicos complementares durante o tratamento da osteoartrite com sulfato de condroitina.....	55
4.4.4	Avaliação funcional dos pacientes com osteoartrite tratados com sulfato de condroitina.....	57
4.4.5	Avaliação global do paciente e qualidade de vida durante o tratamento com sulfato de condroitina para osteoartrite.....	58
4.4.6	Avaliação do espaço articular em portadores de osteoartrite tratados com sulfato de condroitina.....	61
4.4.7	Investigação de biomarcadores inflamatórios ou de degradação na osteoartrite durante a administração de sulfato de condroitina.....	62
4.4.8	Indicadores empregados para avaliação da osteoartrite utilizados nos estudos com sulfato de condroitina.....	64
4.4.9	Influência do sulfato de condroitina no volume e inflamação do líquido sinovial decorrente da osteoartrite.....	66
4.4.10	Ação do sulfato de condroitina na evolução da osteoartrite.....	67

5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	81
	APÊNDICE 2 – MOTIVOS DE EXCLUSÃO DOS ARTIGOS	82
	APÊNDICE 3 – CARACTERÍSTICAS DAS PUBLICAÇÕES INCLUÍDAS (N=33).....	88

1 INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma patologia musculoesquelética importante por atingir parte da população mundial resultando em incapacidade crônica do indivíduo e consequente impacto socioeconômico às nações. O desenvolvimento da doença é caracterizado por dor recorrente, lesões à cartilagem articular, inflamação sinovial, remodelação óssea subcondral e presença de osteófitos, acometendo diferentes articulações como joelho, quadril, mãos e têmporo-mandibular. Sua patogenia não está bem elucidada e os fatores de risco envolvem genética, idade, sexo, raça, atividade laboral, sedentarismo, obesidade, atividade física intensa e estilo de vida (TONG *et al.*, 2022; TIO *et al.*, 2017).

Os tratamentos da OA visam diminuir a dor, melhorar a mobilidade, restaurar a cartilagem afetada e retardar a progressão da doença (WANG *et al.*, 2022). As opções não farmacológicas incluem atividade física, fisioterapia, redução do peso, práticas de medicina alternativa e procedimentos cirúrgicos, indicados em condições específicas (ZHANG *et al.*, 2019). Os medicamentos indicados incluem analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais, corticosteroides e opioides fracos os quais apresentam efeitos colaterais importantes e não reduzem a evolução da doença. A busca pela terapia adequada visa encontrar um produto seguro que atue nos sintomas e no processo degenerativo restaurando a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, destaca-se o sulfato de condroitina, um dos principais componentes da cartilagem, amplamente pesquisado nos últimos anos (BOTTEGONI *et al.*, 2014).

O sulfato de condroitina é um polissacarídeo de cadeia linear, complexo e heterogêneo composto por dissacarídeos repetidos de n-acetilgalactosamina e ácido glicurônico. Pertence ao grupo dos glicosaminoglicanos juntamente com ácido hialurônico, sulfato de dermatan, sulfato de heparan/heparina e sulfato de queratan (VOLPI, 2019). A molécula do sulfato de condroitina apresenta cadeias de comprimentos variáveis sendo naturalmente sulfatada em diferentes posições de seus dissacarídeos resultando em diferentes propriedades químicas e biológicas. O padrão de sulfatação é variável entre as espécies animais, tecidos, idade e condições de saúde do sujeito (AWOFIRANYE *et al.*, 2022).

O sulfato de condroitina está presente na matriz extracelular do tecido conjuntivo animal especialmente nas cartilagens, mas também nos ossos, pele,

tendões, ligamentos e vasos sanguíneos. Mudanças fisiológicas, patológicas (incluindo a OA), inflamatórias, neurológicas e do envelhecimento impactam nas características do sulfato de condroitina e exigem sua recuperação (MISHRA; GANGULI, 2021). O sulfato de condroitina comercial é obtido a partir da extração e purificação de tecidos cartilagosos de animais como bovinos, suínos, aves e peixes, além de ser produzido também por vias sintéticas (BADRI *et al.*, 2021).

No Brasil o sulfato de condroitina está incluído nos anexos da IN 102/2021, a qual regulamenta a relação de substâncias, limites de uso, indicações e rotulagem dos suplementos alimentares. A recomendação para o sulfato de condroitina estabelece para o uso diário não haver limite mínimo e 600mg como limite máximo à população acima de 18 anos de idade (ANVISA, 2021). Entretanto a “Diretriz brasileira para o tratamento não cirúrgico da OA de joelho”, publicada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde do Brasil, indica o tratamento farmacológico da OA com paracetamol, dipirona, anti-inflamatórios não esteroidais e opioides fracos, não incluindo o SC na orientação (BRASIL, 2017).

As publicações de ensaios clínicos demonstrando a atuação do sulfato de condroitina no tratamento da OA envolvem diferentes metodologias de pesquisa em relação aos critérios de inclusão e exclusão, dosagens empregadas, população-alvo, articulação envolvida, tempo de tratamento e parâmetros utilizados na análise dos desfechos, dentre outros. Diante do exposto, esta revisão de escopo visa caracterizar as evidências de saúde relacionadas ao uso do sulfato de condroitina no tratamento da OA em ensaios clínicos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Mapear as evidências de saúde relacionados ao uso do sulfato de condroitina no tratamento da OA em estudos clínicos.

1.1.2 Objetivos específicos

- Investigar os estudos publicados incluindo o uso oral e isolado do sulfato de condroitina no tratamento da OA;
- Identificar a origem, o ano de publicação e a duração do tratamento dos estudos abrangendo sulfato de condroitina e OA;
- Apresentar as fontes de obtenção para o sulfato de condroitina no tratamento da OA nos estudos triados;
- Demonstrar as dosagens e formas farmacêuticas empregadas para o sulfato de condroitina no tratamento da OA;
- Caracterizar o perfil dos participantes descritos nos estudos eleitos na revisão de escopo;
- Sintetizar e avaliar os dados relacionados aos desfechos obtidos nas pesquisas relacionadas à OA e sulfato de condroitina de forma qualitativa e quantitativa.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 OSTEOARTRITE

A OA é uma doença considerada mundialmente endêmica, limitadora da qualidade de vida, principalmente dos idosos, responsável por despesas médicas elevadas (ABRAMOFF; CALDERA, 2020). A patologia consiste na degeneração crônica e progressiva de articulações móveis, em especial do quadril, joelho e vértebras, caracterizada pela perda de cartilagem articular, espessamento ósseo subcondral e formação de saliências ósseas nas margens das articulações (osteófitos) (BRASILEIRO FILHO, 2021).

As causas da OA podem ser desconhecidas, neste caso sendo denominada OA primária ou idiopática, e atingindo principalmente a população idosa. A OA secundária independe da idade e decorre de outras doenças (artrite reumatoide ou séptica, gota e outras), traumas ocasionados pelo uso excessivo da articulação (atletas), lesões acidentais ou anomalias congênitas. A OA primária ou secundária apresenta as mesmas características estruturais em seu desenvolvimento (BRASILEIRO FILHO, 2021).

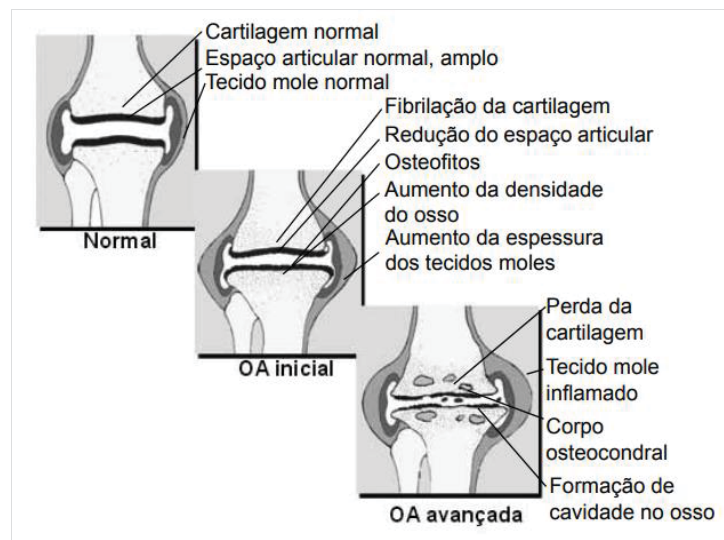
A doença se inicia por um processo degenerativo e embora alguns autores utilizem o termo osteoartrose ou artrose, a denominação osteoartrite é reconhecida internacionalmente (COIMBRA *et al.*, 2003; BRASILEIRO FILHO, 2021). Quanto à localização a OA assume denominações específicas como: espondiloartrose para coluna vertebral (BRASILEIRO FILHO, 2021); rizartrite para o polegar das mãos (GABAY *et al.*, 2011); coxartrose para o quadril e gonartrose para os joelhos (MAZIÈRES *et al.*, 1992). A OA atinge prevalentemente a articulação do joelho e impacta significativamente na qualidade de vida dos portadores, nestes casos o excesso de peso é um fator que merece atenção especial no controle da evolução da doença (ZHENG; CHEN, 2015).

Diferentes fatores de risco tornam o indivíduo suscetível ao aparecimento da doença, destacando-se: características genéticas, idade, sexo, raça, estilo de vida, obesidade, características musculares e lesão articular pré-existente (TONG *et al.*, 2022). O desenvolvimento da doença tem sido estudado e a inflamação, local ou sistêmica, é considerada seu ponto inicial. Outros fatores observados na patogenia da OA incluem o envelhecimento das células e da matriz cartilaginosa,

estresse oxidativo, autofagia e alterações hormonais (ABRAMOFF; CALDERA, 2020).

O processo inflamatório, inicialmente reparador, atinge, além da cartilagem, o tecido ósseo subcondral, ligamentos e líquido sinovial (sinovite), resultando em alterações específicas da OA (FIGURA 1) (FERNANDES; MARTEL-PELLETIER; PELLETIER, 2002). O espessamento do osso abaixo da cartilagem, ou esclerose subcondral, é também considerado uma possível causa para a OA, pois comprime e lesiona a matriz da cartilagem (BRASILEIRO FILHO, 2021). Na progressão da doença a degradação do tecido cartilaginoso supera a capacidade de produção e liberação de proteoglicanos pelos condrócitos a qual, aliada à inflamação crônica, agrava o processo atingindo o estágio avançado da doença (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2018).

FIGURA 1 – Evolução da lesão articular na osteoartrite



FONTE: Sociedade Brasileira de Reumatologia (2011)

LEGENDA: OA (osteoartrite)

A dor é o sintoma mais relatado dentre os portadores da OA, sendo inicialmente observada em situações específicas e tornando-se frequente e limitante durante o desenvolvimento da doença (ABRAMOFF; CALDERA, 2020), decorrendo do processo inflamatório no líquido sinovial, ligamentos ou região subcondral óssea (BERT; GASSER, 2002). Outros sintomas citados são o inchaço local, ruídos ao movimento, câimbras, limitação e insegurança do movimento. O diagnóstico diferencia a OA de patologias, como neoplasias e artrite, e ocorre pela observação

clínica seguida de exames de imagem, principalmente o raio-X e eventualmente ultrassonografia, tomografia ou ressonância magnética nuclear (RMN). Os exames radiológicos buscam achados característicos que demonstrem a redução do espaço articular, a presença de osteófitos e a esclerose do osso subcondral (ABRAMOFF; CALDERA, 2020).

O tratamento da OA inclui terapias medicamentosas ou não medicamentosas bem como o uso de técnicas alternativas. Os tratamentos não medicamentosos residem na prática de atividade física, redução do peso corporal, fisioterapia ou procedimentos cirúrgicos (ABRAMOFF; CALDERA, 2020). Por outro lado, os medicamentos indicados visam reduzir a dor e melhorar a mobilidade incluindo os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e analgésicos, como o paracetamol (primeira escolha), ou opioides quando os sintomas persistirem (ABRAMOFF; CALDERA, 2020). Os AINES requerem atenção especial quanto suas contraindicações, priorizando o uso de inibidores da cicloxigenase 2, medicamentos de atividade anti-inflamatória seletiva e menos relacionados às complicações gástricas, associados a inibidores de bomba de prótons na proteção gástrica (ROSSBACH, 2023). A administração intra-articular de esteroides ou viscosuplementação com ácido hialurônico é uma opção medicamentosa de ação local utilizada por médicos em alguns casos (ABRAMOFF; CALDERA, 2020).

O grupo dos medicamentos de ação lenta para tratar a OA, em inglês *symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis* (SYSADOA), ao qual pertence o sulfato de condroitina é objeto de pesquisas visando a redução da evolução da patologia, melhora da mobilidade articular e a diminuição dos efeitos colaterais aos medicamentos tradicionais (ROSSBACH, 2023). O termo SYSADOA surgiu em 1992 na França, tendo em vista a necessidade de regulamentar o uso e as pesquisas destas drogas e atualmente é utilizado a nível internacional (MAZIERES *et al.*, 2007).

2.2 GLICOSAMINOGLICANOS

Os glicosaminoglicanos (GAGs) são polissacarídeos lineares compostos por dissacarídeos repetidos combinando um amino-açúcar (glicosamina ou galactosamina) e um ácido hexurônico (ácido glicurônico ou seu isômero, ácido L-idurônico) (FIGURAS 2 e 3), distribuídos em diferentes tecidos animais (QUADRO

1). Os GAGs são representados por ácido hialurônico, sulfato de queratan, sulfato de condroitina (SC), sulfato de dermatan e sulfato de heparan/heparina (CLERC *et al.*, 2019). À exceção do ácido hialurônico os GAGs são sulfatados em diferentes posições e se unem a proteínas formando os proteoglicanos dispostos na matriz extracelular ou na superfície celular (CLERC *et al.*, 2019). O ácido hialurônico não se liga a uma proteína central e sua molécula não é sulfatada (PAN *et al.*, 2013). As características de viscosidade e flexibilidade da matriz extracelular, a exemplo da cartilagem, são conferidas pelos GAGs hidratados, aliados às proteínas estruturais (colágeno, elastina) e adesivas (fibronectina) (FERRIER, 2019). A composição de dissacarídeos dos GAGs, o padrão de sulfatação e os principais tecidos em que eles se localizam, conferem características específicas nas propriedades químicas, biológicas e farmacológicas (VOLPI, 2007).

FIGURA 2 – Amino-açúcar

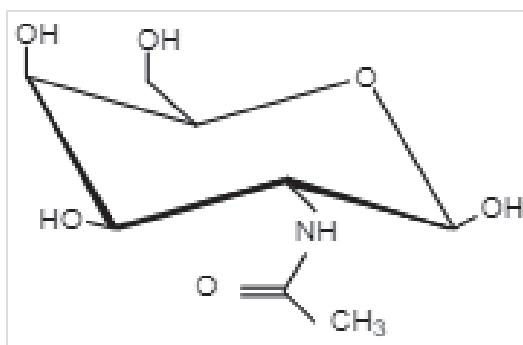
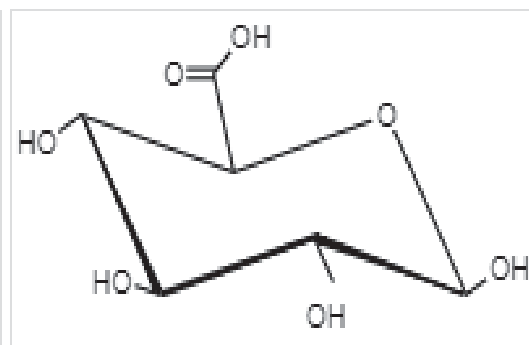


FIGURA 3 – Ácido hexurônico



FONTE: Ferrier (2019, adaptado).

QUADRO 1 – Composição e localização dos glicosaminoglicanos

GLICOSAMINOGLICANO	AMINO-AÇÚCAR	ÁCIDO URÔNICO	OUTRO AÇÚCAR	LOCALIZAÇÃO
Sulfato (s) de condroitina	N-acetilgalactosamina, (S) em C-4 ou C-6	Ácido glicurônico		Cartilagens, tendões, ligamentos e aorta
Sulfato de dermatan	N-acetilgalactosamina	Ácido L-idurônico (quantidades variáveis de ácido glicurônico)		Pele, vasos sanguíneos e válvulas cardíacas
Sulfato de queratan- I e II	N-acetilglicosamina	Não possui	Galactose	Córnea (I) e tecido conjuntivo frouxo (II)
Heparina	Glicosamina	Ácido glicurônico ou		Componente intracelular dos

GLICOSAMINOGLICANO	AMINO-AÇÚCAR	ÁCIDO URÔNICO	OUTRO AÇÚCAR	LOCALIZAÇÃO
Sulfato de heparan	Glicosamina, algumas acetiladas com menos (S) que a heparina	idurônico Ácido glicurônico ou idurônico		mastócitos presentes nas artérias, especialmente do fígado, dos pulmões e da pele Extracelular, na membrana basal e onipresente nas superfícies celulares
Ácido hialurônico (não é sulfatado e não se liga às proteínas)	N-acetilglicosamina	Ácido glicurônico		Fluido sinovial das articulações, humor vítreo do olho, cordão umbilical, tecido conjuntivo frouxo e cartilagem

FONTE: Ferrier (2019, adaptado).

LEGENDA: S (sulfato).

2.3 SULFATO DE CONDROITINA

O SC é o principal GAG encontrado na cartilagem e sua capacidade de hidratação proporciona viscosidade e elasticidade. Este GAG é formado pelo dissacarídeo N-acetilgalactosamina (NacGal) e ácido D-glicurônico (AcGlc) e sulfatada em diferentes posições resultando em moléculas com características específicas (DU SOUICH *et al.*, 2009). A sulfatação ocorre nas posições 2 do AcGlc e/ou 4 e 6 da NacGal (FIGURA 4), resultando em moléculas mono, di ou trissulfatadas, com funções e atividades biológicas distintas (QUADRO 2).

A cadeia do SC apresenta entre 20 e 100 unidades dissacarídeas repetidas e seu peso molecular diverge entre os tecidos e as fontes (ABDALLAH *et al.*, 2020; MIZUMOTO; FONGMOON; SUGAHARA, 2013). Nas últimas décadas a atividade anti-inflamatória e o alto poder de hidratação do SC despertaram o interesse dos pesquisadores no tratamento da OA (HENROTIN *et al.*, 2010).

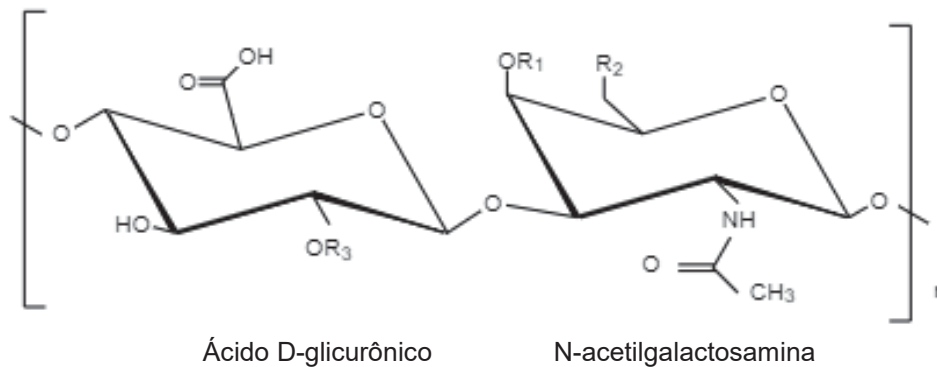
QUADRO 2 – Classes do sulfato de condroitina e padrão de sulfatação

NOME SC	DISSACARÍDEO COMUM	POSIÇÃO SULFATADA
SC-O	AcGlc β 1-3 NacGal	Não sulfatado
SC-A SC-4	AcGlc β 1-3 NacGal (4 s)	Posição 4 da N-acetilgalactosamina (R ₁)
SC-B	AcGlc (2 s) β 1-3 NacGal (4 s) β Di-2,4 s	Posições 2 do ácido glicurônico e 4 da N-acetilgalactosamina (R ₃ e R ₁)
SC-C SC-6	AcGlc β 1-3 NacGal (6 s)	Posição 6 da N-acetilgalactosamina (R ₂)
SC-D	AcGlc (2 s) β 1-3 NacGal (6 s) β Di-2,6 s	Posições 2 do ácido glicurônico e 6 da N-acetilgalactosamina (R ₃ e R ₂)
SC-E	AcGlc β 1-3 NacGal (4 s,6 s)	Posições 4 e 6 da N-acetilgalactosamina (R ₁ e R ₂)
SC tri	AcGlc (2 s) β 1-3 NacGal (4s,6 s)	Posições 2 do ácido glicurônico e 4 e 6 da N-acetilgalactosamina (R ₃ , R ₁ e R ₂)

FONTE: Abdallah *et al.* (2020, adaptado).

LEGENDA: SC (sulfato de condroitina), NacGal (N-acetilgalactosamina), AcGlc (ácido D-glicurônico), SC tri (sulfato de condroitina trissulfatado).

FIGURA 4 – Estrutura do sulfato de condroitina



FONTE: Abdallah *et al.* (2020, adaptado).

LEGENDA: n (número).

2.4 FONTES DE OBTENÇÃO DO SULFATO DE CONDROITINA

O SC pode ser obtido de fontes naturais ou sintetizado através de diferentes métodos. As fontes naturais utilizam tecidos da cartilagem, córnea, ossos, pele ou parede arterial de animais terrestres (bovinos, suínos e avícolas) ou marinhos. Os métodos de extração nestes casos resultam em SC com características distintas, possuem baixo rendimento e podem apresentar contaminantes (COUTO; RODRIGUES; RODRIGUES, 2022). O processo de extração do SC animal e sua posterior purificação devem ser validados de modo a garantir a qualidade do

produto final e reduzir a presença de contaminantes como príons, vírus, solventes, proteínas ou outros GAGs (MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2015). As farmacopeias americana e europeia recomendam os parâmetros relativos à produção do SC incluindo a composição química elementar, presença de poluentes, solventes, patógenos e determinação de caracteres físico-químicos (VOLPI, 2007).

A síntese do SC utiliza método químico, químico-enzimático ou ainda a síntese microbiana, sendo esta última relativamente de menor custo e complexidade (AWOFIRANYE *et al.*, 2022). A síntese microbiana é alternativa importante às fontes animais e resulta em produtos com características antialérgicas, biocompatíveis, atóxicas e livres de príons ou vírus além de possuir maior especificidade (SEVIMLI *et al.*, 2021). A *Escherichia coli* K4 é a cepa bacteriana mais utilizada por produzir a estrutura adequada do SC obtido por processo de fermentação (AWOFIRANYE *et al.*, 2022).

2.5 ABSORÇÃO E BIODISPONIBILIDADE DO SULFATO DE CONDROITINA

As características do SC são influenciadas pela fonte e método de extração, resultando em produtos de qualidade e identidade variáveis, tornando a determinação da biodisponibilidade do SC exógeno um desafio aos pesquisadores. Em geral os valores biodisponíveis observados alcançam em torno de 10-20% (LAUDER, 2009). Os níveis plasmáticos de SC foram determinados em três estudos, avaliando indivíduos saudáveis, antes (nível de base) e após o consumo oral de SC extraído de bovinos, tubarão ou sintetizado (bacteriano) e concluíram haver aumento na concentração plasmática do SC e também de seus dissacarídeos quando comparados à linha de base, porém as concentrações máximas e tempo para atingi-las difere conforme a origem (VOLPI, 2002; VOLPI, 2003; VOLPI *et al.*, 2019).

A biodisponibilidade do SC sódico de origem microbiana (Mythocondro® 200 mg) foi superior ao SC de origem bovina 600 mg em estudo de centro único, dose única, aberto e randomizado com 24 indivíduos, após analisar SC total e seus dissacarídeos (MIRAGLIA *et al.*, 2016).

Ao avaliar a permeabilidade intestinal *in vitro* do SC, os pesquisadores concluíram que os níveis de absorção são inversamente proporcionais ao peso molecular, este fato pode ser útil aos estudos que envolvem o uso de SC via oral. Além do peso molecular a absorção é influenciada pelo grau de sulfatação,

flexibilidade da molécula, fonte e métodos de extração utilizados na produção (ADEBOWALE *et al.*, 2000).

2.6 PARÂMETROS AVALIADOS UTILIZADOS NOS DESFECHOS DOS ESTUDOS RELACIONADOS À OSTEOARTRITE

A OA acomete a população mundial comprometendo a qualidade de vida e independência, principalmente dos idosos. A compreensão desta patologia, suas causas e tratamento são alvos frequentes em estudos clínicos, a interpretação dos resultados requer a utilização de parâmetros mensuráveis e padronizados e que possibilitem uma análise final crítica e confiável às tomadas de decisão (BARRETO; FULLER; DÓRIO, 2022). As características analisadas nos estudos da OA envolvem a dor, mobilidade, aspectos radiológicos e qualidade de vida para as quais foram elaborados índices de mensuração específicos (BARRETO; FULLER; DÓRIO, 2022).

2.6.1 Identificação e classificação a OA

O ACR padronizou os critérios de identificação e classificação da OA, definindo a OA primária ou idiopática (causas desconhecidas), subdividida em localizada (joelho, quadril, mãos, pés, coluna vertebral e outros) ou geral. A OA secundária é decorrente de diferentes fatores como: pós-trauma, congênita, doenças da deposição do cálcio, desordens articulares ou ósseas e outras doenças (ALTMAN *et al.*, 1986). A identificação deve ser realizada utilizando critérios clínicos (anamnese, exame físico, análises laboratoriais) e radiográficos, analisando suas variáveis na obtenção da pontuação. O ACR é um critério frequentemente empregado na classificação da OA do joelho utilizando algoritmos que consideram a dor e a alteração radiográfica associadas a pelo menos uma das condições: crepitação, idade superior a 50 anos, mobilidade, presença de osteófitos e inflamação (ALTMAN *et al.*, 1986).

O método desenvolvido por Kellgren e Lawrence em 1957 usando radiografias do joelho padronizou a classificação da OA como Grau 0 a 4, ausente a grave respectivamente, através das características de estreitamento articular, desenvolvimento de osteófitos e alterações nas extremidades ósseas. Aliado a

outras formas de classificação, este método continua sendo usado atualmente (KOHN; SASSOON; FERNANDO, 2016).

2.6.2 Exames de imagem

Uma revisão de estudos que utilizam exames de imagem para compreender a evolução da OA, cita-os como importantes indicadores na avaliação do resultado de ensaios clínicos à pesquisa de potenciais medicamentos modificadores da doença. A intenção é a avaliação segura dos exames de imagem ao observar a mudança estrutural na articulação podendo ser associados a outros parâmetros como os biomarcadores (HUNTER, ROEMER; MOSHER, 2014).

Os exames de raio-X, mesmo quando padronizados, avaliam as variações no espaço articular, as quais têm resultados heterogêneos e requerem tempo e número de paciente elevados nas pesquisas clínicas (RAYNAULD *et al.*, 2005). O estudo utilizando a RMN para aferir a evolução da OA, a qual permite observação precisa da estrutura nas articulações, concluiu ser possível acompanhar o processo de degradação da cartilagem permitindo pesquisas mais breves envolvendo menos pacientes (RAYNAULD *et al.*, 2005).

2.6.3 Biomarcadores determinados na detecção e acompanhamento da osteoartrite

Os biomarcadores séricos são utilizados no monitoramento de processos normais ou patológicos, assim como da resposta a tratamentos medicamentosos. A OA é uma doença degenerativa e a identificação de um biomarcador específico que possa caracteriza-la precocemente ou aferir sua evolução possibilita um tratamento na fase inicial, reduzindo a possibilidade de atingir estágios avançados e de maior gravidade (KRAUS *et al.*, 2011). Os biomarcadores relacionados à OA buscam avaliar a degradação ou síntese do colágeno tipo II, presença de osteófitos, degradação da cartilagem, presença de sinovite, reabsorção óssea ou mediadores inflamatórios (KRAUS *et al.*, 2011).

Os exames da Proteína C Reativa (PCR) e Velocidade de Hemossedimentação (VHS) são empregados para mensurar a evolução da OA. PCR elevada indica a fase aguda da inflamação e está relacionada à destruição do

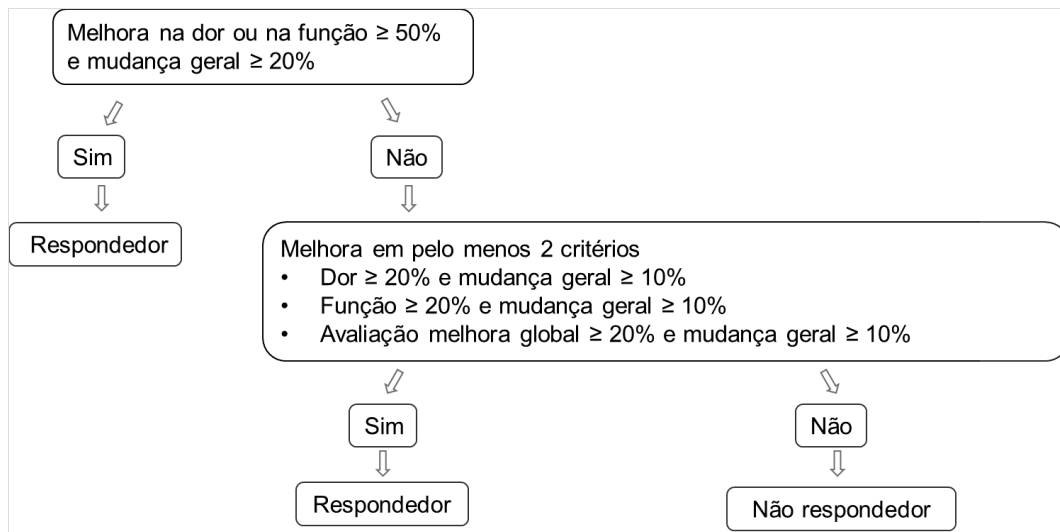
tecido, sua melhora pode ser relacionada a resposta positiva ao tratamento. Apesar da VHS não ser um exame específico e sofrer influência em diversas condições, ela também é utilizada como indicativo da redução do processo inflamatório decorrente da OA (LARA *et al.*, 2005). Os biomarcadores séricos são utilizados no monitoramento de processos normais ou patológicos, assim como da resposta a tratamentos medicamentosos. A OA é uma doença degenerativa e a identificação de um biomarcador específico que possa caracteriza-la precocemente ou aferir sua evolução possibilita um tratamento na fase inicial, reduzindo a possibilidade de atingir estágios avançados e de maior gravidade (KRAUS *et al.*, 2011). Os biomarcadores relacionados à OA buscam avaliar a degradação ou síntese do colágeno tipo II, presença de osteófitos, degradação da cartilagem, presença de sinovite, reabsorção óssea ou mediadores inflamatórios (KRAUS *et al.*, 2011).

Os exames da Proteína C Reativa (PCR) e Velocidade de Hemossedimentação (VHS) são empregados para mensurar a evolução da OA. PCR elevada indica a fase aguda da inflamação e está relacionada à destruição do tecido, sua melhora pode ser relacionada a resposta positiva ao tratamento (LARA *et al.*, 2005). Apesar da VHS não ser um exame específico e sofrer influência em diversas condições, ela também é utilizada como indicativo da redução do processo inflamatório decorrente da OA (LARA *et al.*, 2005).

2.6.4 Índices de avaliação da OA

O conjunto de Critérios da OMERACT-OARSI foi proposto pela OARSI e o *Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative and the Outcome Measures in Rheumatology* (OMERACT), aliados à sociedade internacional de reumatologia. Este índice envolve os domínios da dor, alteração da função e características clínicas do paciente e padroniza as medidas de análise na evolução da OA (PHAM *et al.*, 2004). As mudanças observadas durante os estudos clínicos, domínios da dor, alteração da função e características clínicas, são mensuradas em escalas e avaliadas na classificação de pacientes como “respondedores” ou “não respondedores”, conforme fluxograma aprovado em consenso OMERACT e OARSI (FIGURA 5) (PHAM *et al.*, 2003).

FIGURA 5 – Conjunto de critérios de resposta do OMERACT-OARSI.



FONTE: Pham *et al.* (2003, adaptado).

LEGENDA: OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*), OMERACT (*Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative and the Outcome Measures in Rheumatology*)

O Índice *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis* (WOMAC) foi proposto entre 1981 e 1982 e passou por validações em diferentes países, sendo amplamente utilizado em estudos clínicos da OA (BELLAMY, 2005). Avalia as dimensões dor, rigidez e grau de dificuldade ao realizar atividades corriqueiras, através de um questionário respondido pelos pacientes portadores de OA e gera uma pontuação usando escalas de Likert de 5 pontos, escala visual analógica de 100 mm ou escala de classificação numérica de 11 pontos (NRS). Os escores mais elevados indicam maior evolução da doença (LAGE *et al.*, 2020). Outro indicador utilizado nos ensaios clínicos é a escala Tegner Lysholm para o joelho, a qual avalia dor, função e estabilidade do joelho através de um questionário que pontua diferentes critérios entre 0 e 100, sendo o valor mais alto equivalente a melhor condição (LYSHOLM; GILLQUIST, 1982).

A análise da lesão da medula óssea no osso subcondral do joelho, percebida através da RMN, é um indicio da evolução da OA e está associada à presença de dor e à progressão do estreitamento do espaço articular (LO *et al.*, 2005). Este índice permite a avaliação global do joelho e de seus compartimentos e a lesão pode ser classificada através de escala numérica indicando: ausência (0), <25% (1), 25-50% (2) ou >50% (3) (PELLETIER *et al.*, 2016).

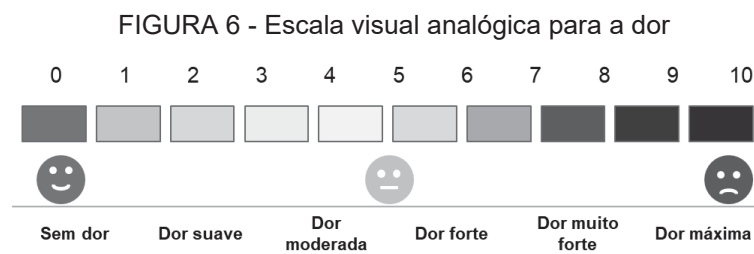
2.6.5 Índices funcionais

O índice funcional de Lequesne (IFL), do inglês *Lequesne's algofunctional index*, foi desenvolvido na França a fim de compreender a OA do joelho e quadril, em 1970, contendo um questionário de 10 questões em sessão única envolvendo a dor, rigidez ou funcionalidade e gera uma pontuação entre 0, sem limitações ou dor, e 24, maior incapacidade funcional da doença (FAUCHER *et al.*, 2002).

O índice funcional para OA de mão, em inglês *functional index for hand*, possibilita a avaliação e acompanhamento dos pacientes com OA digital ao responder um questionário referente a 10 atividades desenvolvidas pelas mãos. As respostas são classificadas em escala verbal como “atividade possível e sem dificuldade” (0) a “atividade impossível” (3), totalizando 0 a 30 pontos, sendo este o pior escore determinado (DREISER *et al.*, 1995).

2.6.6 Avaliação da dor e qualidade de vida

Procedimentos farmacológicos ou não farmacológicos são pesquisados para o alívio da dor, um sintoma sensorial dependente da avaliação do paciente. A escala visual analógica (EVA), em inglês *visual analogue scale*, tem o objetivo de avaliar a intensidade da dor utilizando uma escala, horizontal ou vertical, de 100 mm na qual o paciente classifica o seu desconforto, podendo variar entre “dor ausente (0)” até “dor insuportável (100)” (FIGURA 6) (KATZ; MELZACK, 1999).



FONTE: Katz e Melzack (1999 adaptado)

A OA é considerada uma doença crônica de relevância socioeconômica e impacta a qualidade de vida (QV) da população acometida. A “escala de qualidade de vida em OA do joelho e quadril” (EQVOAJQ), em inglês *osteoarthritis knee and hip quality of life questionnaire*, é exemplo de um instrumento desenvolvido no intuito

de apresentar resultado específico na QV do paciente com OA (RAT *et al.*, 2006). Escalas globais avaliam a QV, como o formulário SF-36 (formulário de pesquisa em saúde), e são úteis na compreensão dos desfechos de estudos clínicos no tratamento da OA, quando aliadas a outros escores específicos (RAT *et al.*, 2006). O formulário SF-36 pode ser aplicado pelo investigador ou auto aplicado em maiores de 14 anos de idade e avalia oito domínios incluindo componentes físicos e mentais, a pontuação mais elevada indica doença mais grave (WARE JUNIOR; SHERBOURNE, 1992). O questionário SF-12 utiliza alguns itens do SF-36 é mais breve e facilita o preenchimento aos participantes e fornecendo mais agilidade à pesquisa (WEE; DAVIS; HAMEL, 2008).

2.7 ASPECTOS LEGAIS DO SULFATO DE CONDROITINA

2.7.1 Brasil

O consumo de suplementos alimentares no Brasil cresceu significativamente a partir do ano de 2010, chamando a atenção dos especialistas à necessidade de uma regulamentação mais efetiva nessa área, visando padronizar as informações fornecidas pelos fabricantes e restringir as fraudes observadas. Estudos foram realizados e novas resoluções e normativas implementadas a fim de regulamentar os suplementos alimentares no Brasil (MOLIN *et al.*, 2019). A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 243/2018 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), deu início à nova regulação dos suplementos alimentares, apresentando os requisitos sanitários necessários à sua produção (ANVISA, 2018a).

A Instrução Normativa (IN) 28/2018 complementou a RDC 243, determinando as listas de constituintes, limites de uso e argumentações de rotulagem dos suplementos alimentares, agrupados como nutrientes, substâncias bioativas, enzimas e probióticos (ANVISA, 2018b). Em 2021 a IN 102 atualizou e complementou a IN 28 em diferentes pontos como: inclusão de novos itens em seus anexos, alteração de nomenclaturas e estabelecimento de novos limites máximos e mínimos a determinados nutrientes, substâncias bioativas, enzimas e probióticos (ANVISA, 2021). A condroitina e o SC, produzidos a partir da fermentação de *Escherichia coli*, foram incluídos nos anexos da IN 102/2021 recomendando não haver limite mínimo e 600mg como limite máximo ao consumo diário pela população

acima de 18 anos de idade. O rótulo dos produtos contendo SC produzido a partir da fermentação de *Escherichia coli* deve conter a advertência “Este produto não deve ser consumido por gestantes, lactantes e crianças” (ANVISA, 2021).

A ANVISA determina os constituintes autorizados para uso em suplementos alimentares e também o registro único no banco de dados do *Chemical Abstracts Service* (CAS), uma divisão da *Chemical American Society*. O número CAS identifica substâncias químicas e permite encontrar seus sinônimos, padronizando a rotulagem de suplementos alimentares (ANVISA, 2020). O SC produzido a partir da fermentação de *Escherichia coli* apresenta os seguintes números CAS: sulfato sódico de condroitina (9082-07-9), sulfato de condroitina C (12678-07-81 e 125322-46-7) e mistura de sulfato de condroitina dos isômeros A, C, E (9007-28-7) e são utilizados como fonte de condroitina (ANVISA, 2022).

2.7.2 Outros países

A regulamentação de suplementos alimentares é um desafio constante devido a diversos fatores: a definição de alimentos, suplementos alimentares e medicamentos complementares difere entre os países; as influências socioculturais e econômicas; a legislação própria e ainda as características específicas de países como a Índia e a China em relação à medicina tradicional e uso de fitoterápicos. Esta dificuldade impacta também na qualidade do produto final, pois os parâmetros diferem conforme a classificação e entre os países (DWYER; COATES; SMITH, 2018). Nos Estados Unidos da América (EUA) o SC é considerado uma substância de venda livre, não requer prescrição, sendo assim os produtos comercializados neste país não são comparáveis aos produtos europeus, pois não atendem ao mesmo rigor em seu registro (UEBELHART, 2008).

Diversos países europeus registram o SC oral como medicamento, atendendo a critérios rigorosos na sua composição, segurança e toxicologia para garantir um produto de qualidade (UEBELHART, 2008). A Agência Europeia de medicamentos classifica o SC como substância ativa biologicamente e regulamenta o grau de pureza, conteúdo e parâmetros físico-químicos para o SC grau farmacêutico, mas o mesmo rigor não é aplicado ao SC grau nutracêutico (MARTELL-PELLETIER *et al.*, 2015). O desafio para a regulamentação global dos suplementos alimentares é permanente ao considerar o comércio internacional cada vez mais

presente e a necessidade de manter padrões de qualidade visando garantir a eficácia e segurança destes produtos (DWYER; COATES; SMITH, 2018).

2.8 DIRETRIZES CLÍNICAS NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE

As diretrizes para tratamento da OA de joelho (OAJ) e quadril, publicadas por sociedades profissionais da América do Norte, Europa, Inglaterra, Turquia e Internacionais foram foco de um estudo de revisão. Todas as diretrizes recomendam a orientação ao paciente sobre a patologia, medicamentos preconizados (indicações e eventos adversos), exercícios e autocuidado (BICHSEL *et al.*, 2022). O tratamento farmacológico inclui os AINES tópicos ou orais, até o ano de 2017 o paracetamol era considerado como primeira escolha e teve sua indicação apenas no alívio breve da dor. A indicação do SC apresenta discordância entre os estudos analisados e a revisão conclui que seu uso deve ser ponderado entre o médico e o paciente (BICHSEL *et al.*, 2022). A seguir são apresentadas algumas diretrizes empregadas em diferentes países as quais foram descritas e sumarizadas (QUADRO 3).

A Sociedade europeia de aspectos clínicos e econômicos da osteoporose e OA (ESCEO) estabeleceu um mutirão internacional entre Europa, Estados Unidos da América (EUA) e Canadá, para elaborar um algoritmo no tratamento da OAJ, baseado em estudos e diretrizes publicados anteriormente (BRUYÈRE *et al.*, 2014). A partir de um diagnóstico adequado as diretrizes estudadas recomendam uma terapia combinada incluindo intervenções não farmacológicas (perda de peso, exercícios, esclarecimentos ao paciente) e farmacológicas. Os medicamentos recomendados pelo algoritmo, como primeira escolha, na OA sintomática são paracetamol e/ou SYSADOA, incluindo o SC, associado ou não à glicosamina (BRUYÈRE *et al.*, 2014). Em 2016 e em 2018 outros consensos revisaram as recomendações do algoritmo ESCEO 2014, considerando os novos estudos publicados. As recomendações de 2014 foram reforçadas, mantendo o tratamento combinado e SC como opção inicial no tratamento da OA sintomática de joelho (BRUYÈRE *et al.*, 2019).

Membros ESCEO e especialistas chineses se reuniram a fim de analisar a associação do algoritmo às recomendações praticadas na China no tratamento da OAJ, uma patologia epidêmica neste país (ZHANG *et al.*, 2021). O tratamento inicial inclui SC e/ou glicosamina de alta pureza e AINES tópicos, seguido de AINES e se

não houver melhora indicar opioides fracos. Os exercícios físicos, controle de peso e o esclarecimento foram enfatizados como importantes aliados à farmacologia. O grupo recomendou estudos específicos para este país (ZHANG *et al.*, 2021).

O Grupo de Trabalho do Sudeste Asiático (SEAWG) desenvolveu um algoritmo para o tratamento da OAJ, unindo conhecimento entre membros da ESCEO e um grupo de representantes daquela região. O manejo não farmacológico, controle do peso, prática de exercícios e cirurgia em casos avançados, deve ser combinado ao farmacológico, o qual foi dividido em escalas (YEAP *et al.*, 2021). Iniciar utilizando SC e/ou glicosamina de alta pureza, consideradas SYSADOA seguras e eficazes em estudos anteriores. A segunda opção inclui os AINES ou corticosteroides (para estes, consideraram as evidências moderadas), sempre observando as condições individuais do paciente, e ainda a administração de ácido hialurônico intra-articular. A terceira opção inclui o opioide tramadol, ao qual os critérios de segurança devem ser respeitados (YEAP *et al.*, 2021).

A diretriz da *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI), considerou SC como um produto de resultado incerto na redução da dor em OAJ e não o recomendou como droga modificadora da evolução da OA (DMOA), indicando os AINES para escolha farmacológica. Atividades físicas diversas, autocuidado e redução do peso foram discutidos e incluídos na recomendação (MCALINDON *et al.*, 2014). Em 2019 a OARSI publicou nova diretriz ao tratamento não cirúrgico da OA de joelho, quadril ou poliarticular, baseada em revisões sistemáticas sobre o tema. SYSADOA não foram incluídos como medicamentos recomendados para o tratamento da OA e a primeira escolha farmacológica indicada são os AINES (ARDEN *et al.*, 2021).

O *American College of Rheumatology* (ACR) e a *Arthritis Foundation* publicaram uma atualização das diretrizes no tratamento da OA de joelho, quadril e mãos, incluindo revisão sistemática de literatura abordando tratamentos farmacológicos e não farmacológicos (exercícios, perda de peso, mudanças comportamentais e cirurgias) (KOLASINSKI *et al.*, 2020). Dentre as equipes do estudo, uma foi composta por pacientes participando em um painel de votação. Os AINES foram fortemente recomendados para OA nas três articulações e SC foi indicado para OA das mãos em condições específicas. A diretriz enfatiza a escolha da terapia feita entre médico e paciente, assim como a sequência utilizada entre as opções apresentadas nos fluxogramas do estudo (KOLASINSKI *et al.*, 2020).

Em 2003 a Sociedade Brasileira de Reumatologia elaborou um documento publicado no Projeto Diretrizes, do Conselho Federal de Medicina e Associação Médica Brasileira, contendo informações sobre a OA e seu tratamento. Os medicamentos indicados são paracetamol, dipirona, AINES ou opioides (COIMBRA *et al.*, 2003). A “Diretriz brasileira para o tratamento não cirúrgico da OA de joelho”, publicada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde do Brasil, contém orientações referentes ao diagnóstico clínico e por imagem, abordagem holística, abordagem fisioterápica, terapia medicamentosa, procedimento cirúrgico e acompanhamento (BRASIL, 2017). Os fármacos indicados são paracetamol, dipirona, AINES ou opioides fracos, porém todos devem seguir os cuidados específicos recomendados (BRASIL, 2017). SC e/ou glicosamina, injeção intra-articular de corticosteroides ou ácido hialurônico para tratar dor ou melhorar a mobilidade do joelho foram contraindicados, alegando a necessidade de estudos de alta qualidade que demonstrem a eficácia destes produtos (BRASIL, 2017).

QUADRO 3 – Recomendações feitas por diretrizes para o tratamento da osteoartrite

GRUPO DE ESTUDO			RECOMENDAÇÃO FARMACOLÓGICA
ESCEO + mutirão internacional entre Europa, EUA e Canadá (2014 e 2019)	ESCEO + especialistas da China (2020)	Grupo de Trabalho do Sudeste Asiático (2021)	Paracetamol e/ou SYSADOA, incluindo o SC
ACR e Arthritis Foundation (2020)			SC para OA das mãos em condições específicas
OARSI (2014 e 2021)			SC não foi recomendado como DMOA
Sociedade Brasileira de Reumatologia (2003)			Paracetamol, dipirona, AINES ou opioides
CONITEC: Diretriz brasileira para o tratamento não cirúrgico da OA no joelho (2017)			Analgésicos e AINES SC contraindicado

FONTE: A Autora (2023).

LEGENDA: OA (osteoartrite); ESCEO (Sociedade europeia de aspectos clínicos e econômicos da osteoporose e OA); SYSADOA (Medicamentos de ação lenta para tratar a OA); SC (sulfato de condroitina); AINES (Anti-inflamatórios não esteroidais); OARSI (Osteoarthritis research society internacional); ACR (American College of Rheumatology); CONITEC (Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sistema único de saúde do Brasil); EUA (Estados Unidos da América).

2.9 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Os tratamentos em saúde foram, durante muitos anos, baseados em experiências populares ou recomendações de pessoas consideradas autoridades, este fato pôde ser observado mesmo após o advento de novas tecnologias no

século XX, as quais não apresentavam critérios científicos bem embasados. A necessidade de comprovação da eficácia e segurança dos tratamentos evoluiu e as evidências científicas passaram a ser fundamentais às tomadas de decisão em saúde (PEREIRA; GALVÃO; SILVA, 2016). Neste contexto surgiu a Medicina Baseada em Evidências (MBE) definida como a utilização de evidências atualizadas de forma consciente, coerente e criteriosa na tomada de decisões focadas no paciente. Na prática ocorre a integração do conhecimento clínico individual e a melhor evidência científica disponível centrada no paciente, o diagnóstico preciso, prognóstico e uso seguro e eficaz de medicamentos seja para fins de tratamento, reabilitação ou prevenção (SACKETT *et al.*, 1996).

A MBE inicialmente foi direcionada aos médicos e assumiu uma dimensão à saúde como um todo, sendo denominada também “prática baseada em evidências” ou “saúde baseada em evidências”, enfatizando o conhecimento científico na base das decisões. O pesquisador deve buscar o desenho de estudo que melhor responda ao seu questionamento possibilitando a interpretação dos resultados (PEREIRA; GALVÃO; SILVA, 2016).

Os estudos são classificados como primários, em investigações originais, ou secundários, por concluírem a investigação a partir de estudos primários com propósitos comuns e referem-se aos diferentes tipos de revisão (HOCHMAN *et al.*, 2005). As revisões sistemáticas superam as tradicionais, utilizam metodologias rígidas, têm baixo risco de viés e são consideradas nível I na maioria das questões clínicas. A meta-análise emprega cálculo estatístico em estudos inseridos na revisão sistemática, otimiza os resultados obtidos e dá especificidade e sensibilidade ao resultado (EL DIB, 2007).

Os estudos primários são classificados em observacionais ou intervencionistas (ensaios clínicos). O estudo observacional de coorte pode ser prospectivo, quando um grupo de pessoas é analisado por um período, ou retrospectivo avaliando uma base de dados. O delineamento transversal analisa os dados em um único momento e o caso-controle observa dois grupos a partir da presença ou ausência de um resultado (HULLEY *et al.*, 2015). Os ensaios clínicos visam estabelecer a intervenção adequada ao tratamento de determinada patologia comparando dois grupos, teste e controle, ao mesmo tempo. O estudo clínico randomizado (ECR) (aleatório) e cego (mascarado) é considerado um instrumento

potencial à obtenção do desfecho estabelecido pelo pesquisador (HOCHMAN *et al.*, 2005).

2.9.1 Revisão de Escopo

A MBE impulsionou o aumento no número de estudos de revisões sob diferentes métodos como as sistemáticas, meta-análises, narrativas, revisões de literatura e outras. O estudo de escopo, um método de revisão que buscava mapear publicações importantes em um tema específico, apresentava brechas as quais foram analisadas e estruturadas metodologicamente pela primeira vez em 2005 (ARKSEY; OMALLEY, 2005).

A revisão de escopo, nomenclatura atual do estudo de escopo, é ampla e sintetiza as evidências conforme critérios de inclusão pré-determinados, sem obrigatoriedade de interpretar a metodologia ou o risco de viés das fontes selecionadas, para atingir os objetivos estipulados. Os resultados podem oferecer visão geral do campo de pesquisa, apresentar as lacunas do conhecimento e sugerir temas em pesquisas futuras. O modelo da pesquisa passou por alterações no decorrer dos anos e vem tornando-se cada vez mais frequente, apesar das revisões sistemáticas continuarem sendo consideradas as primeiras colocadas na hierarquia da pirâmide de evidências (PETERS *et al.*, 2021).

A metodologia para revisão de escopo foi revisada e confirmada através de uma nova recomendação que propôs dividir a pesquisa em etapas que incluem: identificação da pergunta da pesquisa, identificação dos estudos relevantes, triagem dos estudos, mapeamento dos estudos, resumo e relato dos resultados (LEVAC; COLQUHOUN; OBRIEN, 2010).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

O manual para síntese de evidências do *Joanna Briggs Institute* (JBI) orienta os procedimentos da revisão de escopo e suas diretrizes foram empregadas nas etapas de coleta e síntese de dados desta pesquisa. O *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) foi considerado para apresentar os dados (PETERS *et al.*, 2020).

3.2 IDENTIFICAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA

A pergunta da pesquisa foi estruturada seguindo o acrônimo População, Conceito, Contexto (PCC) (QUADRO 4): Quais são as evidências de saúde relacionadas ao uso do sulfato de condroitina no tratamento da OA obtidas e publicadas em ensaios clínicos?

QUADRO 4 – Estrutura do acrônimo PCC

ACRÔNIMO	
População	Seres humanos com osteoartrite
Conceito	Administração do sulfato de condroitina via oral
Contexto	Aberto

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: PCC (população, conceito, contexto).

3.3 IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS RELEVANTES

3.3.1 Estratégia de busca

As buscas foram realizadas utilizando o operador booleano “AND”, os termos MESH *chondroitin* e *osteoarthritis*, incluindo seus sinônimos combinados pelo operador booleano “OR”, *osteoarthritides*, *osteoarthros**, “*degenerative arthritides*”, “*degenerative arthritis*”, *arthros**. Os termos foram adaptados às bases de pesquisa buscando as palavras citadas em títulos, resumos ou palavras-chave.

A busca dos artigos ocorreu em 21 de outubro de 2022 visando trabalhos incluídos nas bases de dados *PubMed/Medline*, *Scopus* e *Web of Science*. Os artigos foram incluídos no gerenciador de referências EndNote[®] Basic, um programa auxiliar na organização das referências utilizadas na pesquisa durante a redação do texto. A seleção dos artigos utilizou o aplicativo Rayyan[®], desenvolvido pelo “*Qatar Computing Research Institute*”, essa ferramenta permitiu excluir as duplicadas e obter agilidade nas etapas de seleção realizadas de forma blindada entre os revisores.

3.3.2 Critérios de inclusão e exclusão

A inclusão dos artigos seguiu os critérios: ensaios clínicos abordando o uso do sulfato de condroitina via oral relacionado à OA, publicados em caracteres romanos. Os estudos foram incluídos independentemente do desfecho, desenho de estudo, local e ano de publicação.

Foram excluídos os estudos dos quais não foi possível extrair dados necessários à revisão, mesmo após contato com os autores ou com as bases de dados, assim como os artigos publicados na forma de resumos e anais de congressos ou conferências.

3.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os artigos obtidos na busca foram importados ao aplicativo Rayyan[®], o qual facilitou e agilizou o trabalho dos revisores (DMJR e EJJ) que, de forma independente e cega, fizeram a leitura dos títulos e resumos visando efetuar uma seleção daqueles adequados ao tema da pesquisa, conforme critérios estabelecidos a fim de alinhar a conduta. O processo foi dividido em etapas para os revisores confrontarem seus resultados, acionando o terceiro pesquisador (CERG) em caso de divergência. Nova seleção ocorreu pela leitura do material em sua íntegra, seguindo o mesmo processo da etapa anterior.

3.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS

A leitura integral dos estudos eleitos e a extração dos dados ocorreram em duplicata, de forma independente pelos revisores DMJR e EJV recorrendo ao terceiro revisor, CERG, quando necessário. Os critérios desta etapa foram minuciosamente discutidos previamente, para contemplar todas as informações relevantes aos objetivos da pesquisa. A organização das informações ocorreu em planilha do Microsoft Office Excel® específica a esta finalidade e incluiu os seguintes dados:

3.5.1 Características do estudo

- Origem dos estudos de intervenção (país);
- Ano de publicação;
- Duração do tratamento com SC;
- Desenho do estudo;
- Objetivo dos autores;
- Comparadores utilizados.

3.5.2 Perfil dos participantes

- Número de participantes com intenção de tratamento;
- Número de participantes que concluíram o estudo;
- Gênero;
- Idade média;
- Índice de massa corpórea médio (IMC);
- Articulação avaliada na pesquisa.

3.5.3 Elementos de intervenção dos estudos

- Forma farmacêutica;
- Dosagem diária;
- Fonte de obtenção do SC;
- Medicação complementar permitida.

3.5.4 Medidas de desfecho

- Parâmetros empregados na avaliação dos desfechos;
- Eventos adversos;
- Conclusão do autor.

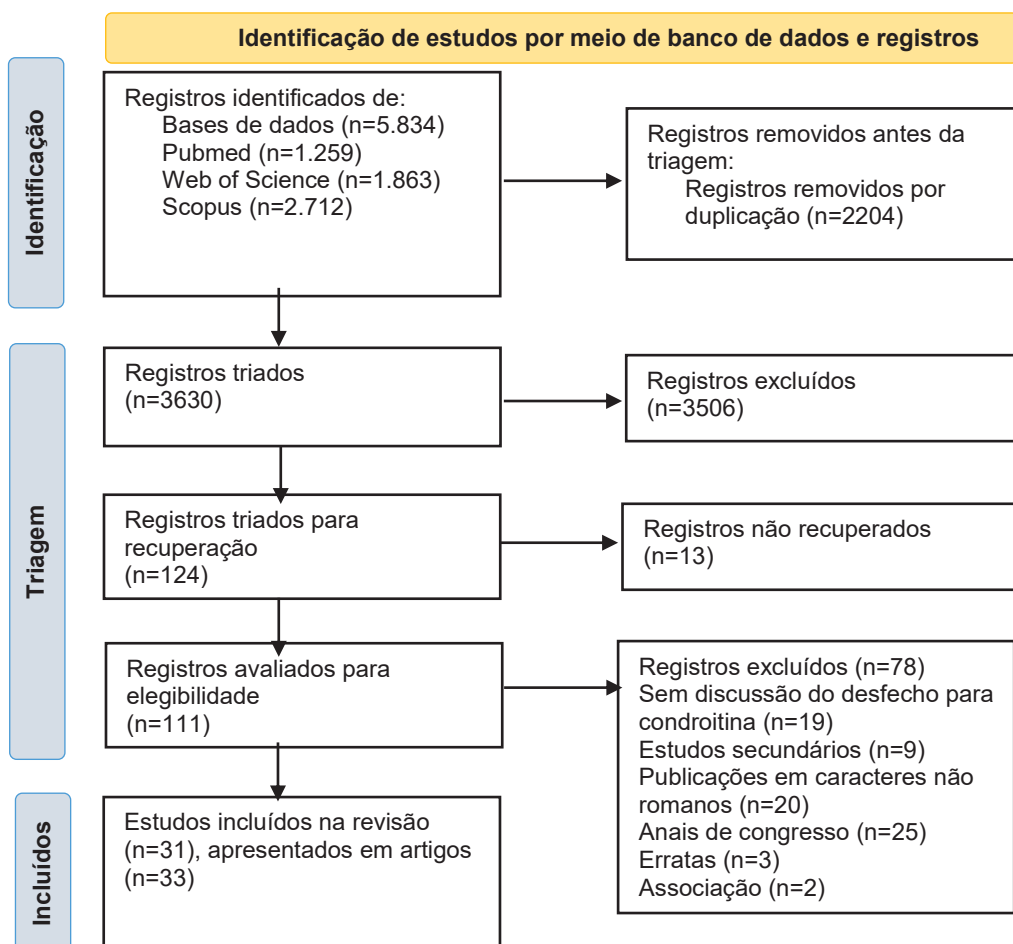
3.6 SUMARIZAÇÃO DOS DADOS

Os dados extraídos foram analisados de forma qualitativa e sumarizados em gráficos ou quadros.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As estratégias de busca aplicadas nas bases de dados (APÊNDICE 1) identificaram 5834 estudos na etapa inicial, dos quais 2204 eram duplicados. A triagem de títulos e resumos ocorreu em 3630 estudos, selecionando 124 estudos para leitura integral. Após busca intensiva, não foram recuperados 13 estudos, impossibilitando a sua inclusão na revisão. Os motivos da exclusão dos artigos lidos na íntegra estão descritos no APÊNDICE 2. A leitura na íntegra permitiu a inclusão de 31 estudos, publicados em 33 artigos (APÊNDICE 3), os quais atenderam os critérios de seleção e passaram pela extração dos dados (FIGURA 7).

FIGURA 7 – Fluxograma de seleção de dados



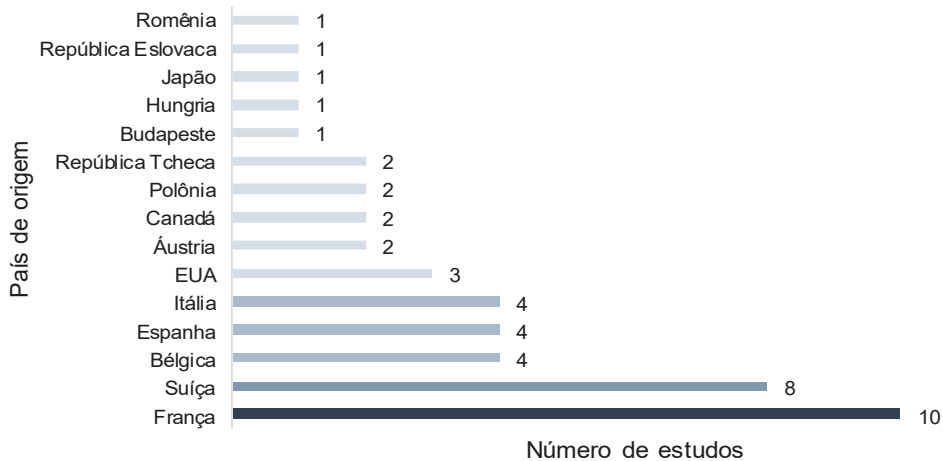
FONTE: Page *et al.* (2021, adaptado).

LEGENDA: n (número de estudos)

4.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SOBRE O SULFATO DE CONDROITINA NO TRATAMENTO OSTEOARTRITE

Todas as publicações selecionadas indicaram a origem da intervenção, a qual incluiu 15 países (GRÁFICO 1), sobressaindo os países europeus, como a França (n=10), Suíça (n=8) e Bélgica, Espanha e Itália (n=4). A maioria dos estudos selecionados ocorreu em multicentros (n=19), dentre os quais alguns foram também multinacionais (n=5).

GRÁFICO 1 – Origem dos estudos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite (n=31)



FONTE: A Autora (2023).

LEGENDA: n (número de estudos), EUA (Estados Unidos da América).

A publicação dos estudos incluídos ocorreu entre 1992 e 2020, sendo a maioria em 2017 (n=5) seguida de 1998 (n=4), indicando não haver um momento de interesse específico no estudo do SC (GRÁFICO 2). Os artigos selecionados incluíram estudos randomizados duplo-cego (n=28), randomizados simples-cego (n=1), observacional aberto (n=2) e análise post-hoc (n=2). Os comparadores empregados nos estudos foram placebo (n=22), outros ativos (n=7), diferentes doses (n=1) ou posologias diferenciadas do SC (n=1) (TABELA 1).

GRÁFICO 2 – Ano de publicação dos artigos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite (n=31)



FONTE: A Autora (2023).

LEGENDA: n (número de estudos).

Dois estudos post hoc foram selecionados, neste caso somente os dados referentes aos desfechos foram adicionados aos resultados (TABELA 1). Os testes post hoc buscaram padrões após a conclusão do estudo apresentando resultados diferentes do objetivo principal, utilizaram a mesma coorte de pacientes definida no ensaio clínico anterior e apresentaram critérios que atendiam aos objetivos desta pesquisa. A coorte do ensaio clínico, *ClinicalTrials.gov Identifier* NCT01354145, que incluiu pacientes para avaliar a ação do SC, 800mg/dia durante 24 meses, sobre o volume de cartilagem e sintomas da OAJ e sinovite, foi utilizada em análise post hoc para avaliar o comportamento de biomarcadores específicos da OA (MARTELL-PELLETIER *et al.*, 2017). A coorte do ensaio clínico, *ClinicalTrials.gov Identifier* NCT03200288, que avaliou a ação do SC 800mg/dia, durante 6 meses, sobre a dor e funcionalidade em pacientes com OAJ foi utilizada posteriormente em análise post hoc. Os pacientes do grupo SC foram classificados em subgrupos, conforme características de base, para observar se o início precoce do SC proporcionaria melhores resultados aos pacientes (BRUYÈRE *et al.*, 2020).

O período de tratamento com SC indicado nos estudos selecionados variou entre 2 e 36 meses, prevalecendo a duração de 6 meses (n=10) (GRÁFICO 3). Dois estudos se diferenciaram avaliando a administração intermitente de SC 800mg/dia, no tratamento da OAJ, durante 12 meses alternando 3 meses com medicamento ou placebo e 3 meses sem nenhum produto, por duas vezes. A administração

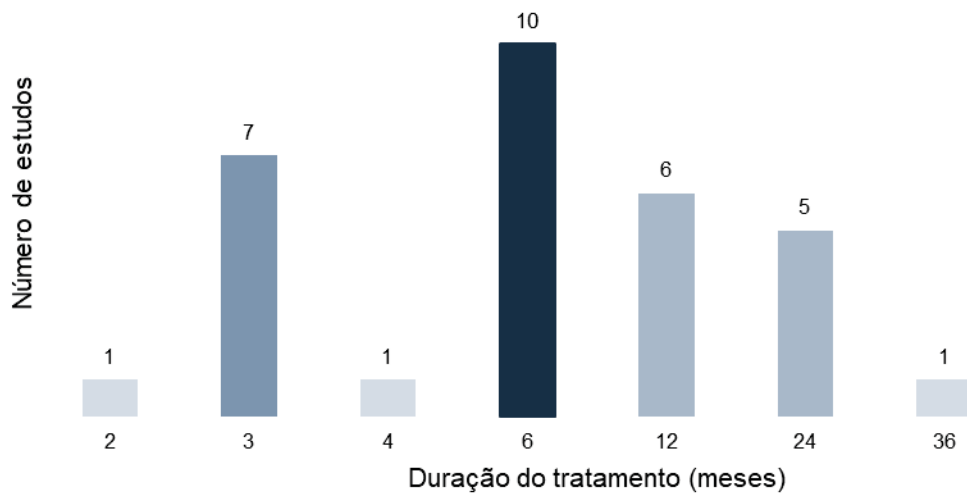
intermitente visou demonstrar se o SC possui ação prolongada (UEBELHART *et al.*, 2004).

TABELA 1 – Características dos estudos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite

CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO		NÚMERO
Desenho do estudo	Randomizado duplo cego	29
	Randomizado simples cego	1
	Observacional aberto	2
	Análise post hoc	2
Comparador empregado	Controlado por placebo	22
	Controlado por ativo	7
	Comparador de dose ou posologia	2

FONTE: A Autora (2023).

GRÁFICO 3 – Duração do tratamento com sulfato de condroitina na osteoartrite (n=31)



FONTE: A Autora (2023).

LEGENDA: n (número de estudos).

4.2 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO NOS ESTUDOS SOBRE O SULFATO DE CONDRITINA NO TRATAMENTO OSTEOARTRITE

Os estudos selecionados totalizaram 7918 participantes no grupo pacientes com intenção de tratamento (ITT), equivale a todos os pacientes que receberam ao menos uma dose do SC, e 5988 no grupo pacientes por protocolo (PP), indicando que aproximadamente 76% finalizaram o estudo e receberam todas as doses

planejadas (TABELA 2). Os relatos de abandono do tratamento incluem diferentes justificativas, sendo citados como exemplo dois estudos. A eficácia do SC 800mg/dia na progressão da OAJ a longo prazo, apresentou 622 pacientes ITT e 423 PP, correspondendo a cerca de 32% de não conclusão do estudo. Os motivos de desistência foram não seguimento do tratamento e não comparecimento aos exames de controle (KAHAN *et al.*, 2009). Ao analisar a eficácia do SC 1000 mg/dia na OAJ, por 6 meses, 17% de 837 pacientes ITT não finalizaram o estudo por não adesão ao tratamento, uso de medicamento não permitido ou outro desvio do protocolo (FARDELLONE *et al.*, 2013).

O perfil dos participantes nos estudos selecionados seguiu um padrão quanto às características de idade, gênero e IMC (TABELA 2). Aproximadamente 97% da população ITT (n=7918) tinha idade superior a 51 anos (GRÁFICO 4) sendo que os estudos apresentaram a média de idade no intervalo 47 a 68 anos. Vale ressaltar que a idade foi critério de inclusão na maioria dos estudos triados sendo >20 anos (n=1), > 40 anos (n=14), >50 anos (n=7) e não informado (n=9). A população feminina prevaleceu na maioria dos estudos, sendo quase 67% (n=5145) do público ITT do gênero feminino, dois estudos não informaram o gênero.

O IMC foi informado em 23 pesquisas, aproximadamente 52% (n=16) dos estudos apresentaram pacientes com sobrepeso e 16% com obesidade (n=5). O valor médio do IMC entre os estudos teve uma variação média de 23 a 33 kg/m² (GRÁFICO 5), com a prevalência nesta revisão de pacientes acima do peso estimado como normal. A obesidade é considerada um importante fator de risco para a evolução da OA devido excesso de carga que traz para as articulações. O risco da OA aumenta proporcionalmente ao aumento do IMC, principalmente ao considerar pacientes idosos (SCHWELLNUS *et al.*, 2010). A ingestão excessiva de alimentos, associada a obesidade e a resistência à insulina, favorece o desenvolvimento de processos inflamatórios influenciando a progressão da OA. Desta forma o controle de peso é classificado como essencial dentre os tratamentos não farmacológicos da OA (SCHWELLNUS *et al.*, 2010).

Considerando a obesidade como um dos principais fatores de risco à evolução da OA, dois estudos incluídos nesta revisão avaliaram somente indivíduos apresentando sobrepeso ou obesidade, portadores de OAJ, utilizando SC de origem não animal 600mg/dia. O primeiro estudo durou 3 meses, o critério de inclusão selecionou indivíduos com sobrepeso, IMC 25-30 kg/m², e apresentou como

resultado melhora da dor, mobilidade e redução da inflamação (RONDANELLI *et al.*, 2019; RONDANELLI *et al.*, 2020). No ano seguinte novo estudo, durante 2 meses, incluiu pacientes com sobrepeso ou obesidade, IMC 25-40 kg/m², e os resultados de melhora reforçaram a pesquisa anterior (RONDANELLI *et al.*, 2020).

TABELA 2 – Características da população nos estudos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite (n=31)

PERFIL	NÚMERO
Pacientes com intenção de tratamento	7918
Pacientes por protocolo	5988
Gênero feminino	5145
Variação na idade média dos participantes ITT (anos)	47-68
Variação no índice de massa corporal kg/m ²	23-33

FONTE: A Autora (2023).

LEGENDA: n (número de estudos), ITT (pacientes com intenção de tratamento).

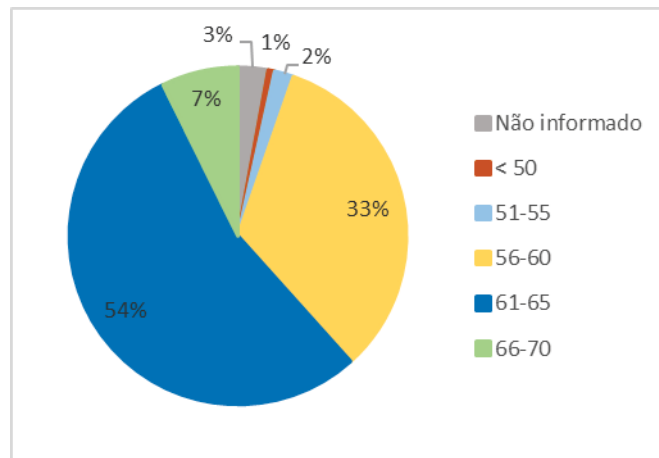
Somente a articulação dos joelhos foi analisada em praticamente 87% (n=27) dos estudos, enfatizando a importância da OA nesta articulação. Nas demais pesquisas as articulações observadas foram mãos (n=2), joelhos e quadril (n=1), joelhos, quadril e mãos (n=1) (TABELA 3).

TABELA 3 – Articulação avaliada nos estudos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite

ARTICULAÇÃO	NÚMERO DE ESTUDOS
Joelho	27
Mãos	2
Joelhos e quadril	1
Joelhos, quadril, mãos	1

FONTE: A Autora (2023).

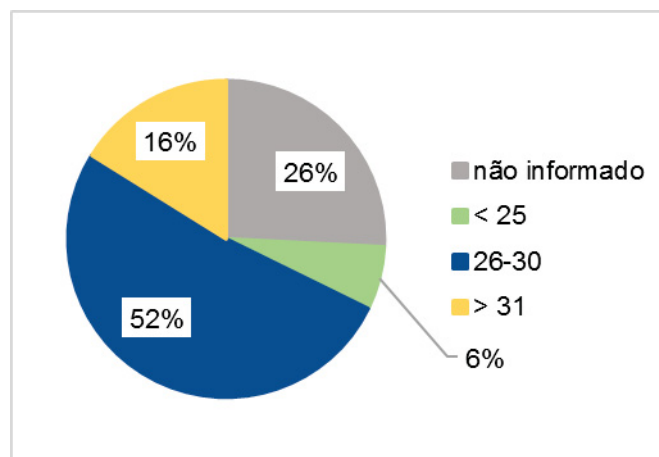
GRÁFICO 4 – Idade média dos participantes nos estudos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite (n=7918)



FONTE: A Autora (2023).

LEGENDA: n (número de participantes nos estudos).

GRÁFICO 5 – Índice de massa corporal médio dos participantes nos estudos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite (n=31) - kg/m²



FONTE: A Autora (2023).

LEGENDA: n (número de estudos), kg/m² (quilograma por metro quadrado).

4.3 ELEMENTOS DE INTERVENÇÃO DOS ESTUDOS SOBRE O SULFATO DE CONDROITINA NO TRATAMENTO OSTEOARTRITE

A maioria das intervenções utilizou a forma farmacêutica cápsula (n=15), seguida de comprimido (n=7), sachê grânulos (n=2) e sachê gel (n=1), 4 estudos não informaram a forma farmacêutica (TABELA 4). Além destes, dois estudos compararam os resultados entre cápsula e sachê gel através da administração de SC cápsula 400mg 3 vezes ao dia, ou SC sachê gel 1200 mg 1 vez ao dia e

demonstraram eficácia semelhante ao avaliar a dor e funcionalidade da articulação em portadores de OAJ (BOURGEOIS *et al.*, 1998; ZEGELS *et al.*, 2013).

A dosagem diária 800mg (n=14) de SC prevaleceu nas pesquisas selecionadas, seguida de 1200 mg (n=8), 1000mg (n=4), 600mg (n=2) e 2000mg (n=1), correspondendo na média a 976 mg/dia (TABELA 5). Outras duas pesquisas trabalharam doses diferenciadas para o SC. A primeira inclui pacientes com OA em dedos, quadril e/ou joelho e iniciou o tratamento diário com 1600mg SC durante 2 semanas associado a AINES seguido do uso de 800mg SC por 10 semanas. Neste período o uso de AINES foi opcional e houve redução gradativa no seu consumo, indicando a melhora na dor percebida pelos pacientes (LEEB; PETERA; NEUMANN, 1996). A segunda pesquisa, com duração de 12 meses, comparou as doses diárias de 260 mg (inferior a menor já relatada) e 1560mg (relato anterior de eficácia e segurança) do SC e demonstrou que a 1560 mg reduz a dor mais agilmente nos grupos em que a OAJ tem maior gravidade (MORITA *et al.*, 2018).

Não existe uma dosagem diária padrão estabelecida para o SC, mas 1200mg é um valor frequentemente estudado e recomendado (HOCHBERG *et al.*, 2016). Um estudo de revisão incluindo ensaios clínicos demonstrou que a dosagem diária oral empregada para o SC apresenta um intervalo entre 800 e 1200 mg (HENROTIN *et al.*, 2010).

TABELA 4 – Forma farmacêutica para o sulfato de condroitina utilizado nos estudos sobre osteoartrite

FORMA FARMACÊUTICA	NÚMERO DE ESTUDOS
Cápsula	15
Comprimido	7
Sachê grânulos	2
Sachê gel e cápsula	2
Sachê gel	1
Sachê (não informada a forma)	1
Não informado	3

FONTE: A Autora (2023).

LEGENDA: SC (sulfato de condroitina)

A fonte de obtenção do SC foi informada em 13 estudos: aproximadamente 26% dos estudos empregaram SC de origem bovina (n=8), 7% bacteriana (n=2), 7% de peixes (n=2) e 3% de aves e bovino (n=1) (TABELA 6). Dentre os estudos selecionados, um utilizou na metodologia a comparação de não inferioridade

avaliando a eficácia do SC de aves 1000mg/dia (teste) e bovino 1200 mg/dia (controle) na OAJ durante 6 meses, os quais obtiveram resultados semelhantes na melhora da funcionalidade, redução da dor e segurança (FARDELLONE *et al.*, 2013).

TABELA 5 – Dosagem diária do sulfato de condroitina administrado aos pacientes nos estudos sobre osteoartrite

DOSAGEM (mg)	NÚMERO DE ESTUDOS
800	14
1200	8
1000	4
600	2
2000	1
1600 (2 semanas) e 800 (10 semanas)	1
Comparativo 260 x 1560	1

FONTE: A Autora (2023).

LEGENDA: mg (miligrama)

TABELA 6 – Fonte de obtenção do sulfato de condroitina utilizado nas pesquisas sobre osteoartrite (n=31)

FONTE DE OBTENÇÃO	NÚMERO DE ESTUDOS
Bovina	8
Bacteriana	2
Peixe	2
Ave e bovino	1
Não informado	18

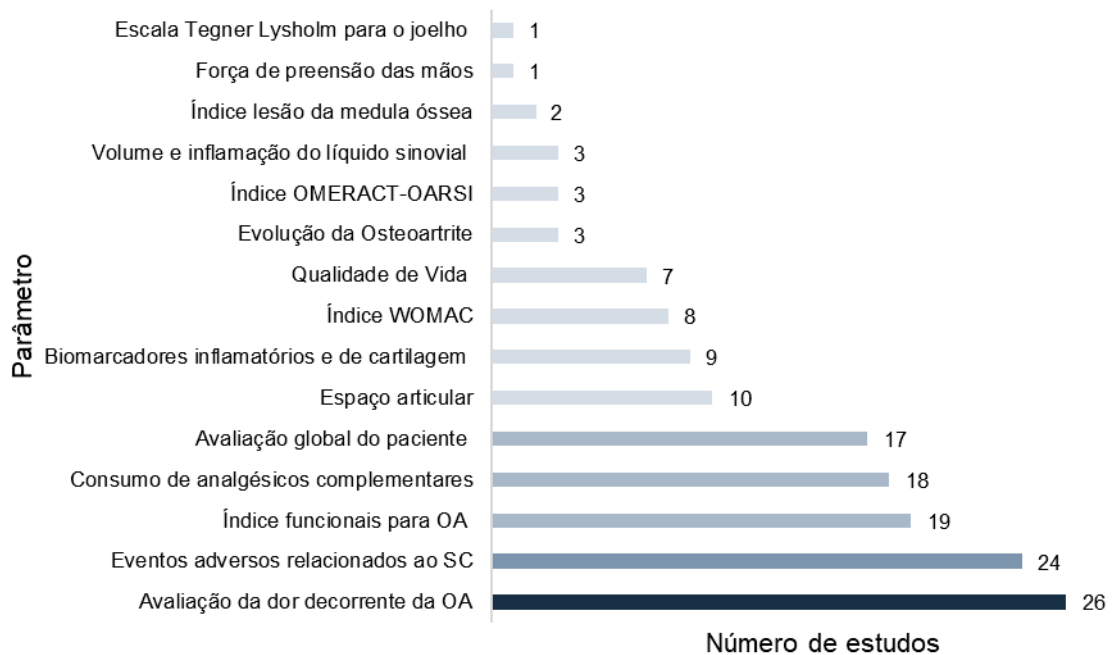
FONTE: A Autora (2023).

LEGENDA: n (número de estudos).

4.4 PARÂMETROS AVALIADOS NOS DESFECHOS DOS ESTUDOS SOBRE O SULFATO DE CONDRITINA NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE

Quinze parâmetros de avaliação foram empregados nos estudos selecionados como medidas de desfecho, podendo-se destacar: análise da dor em aproximadamente 79% dos estudos (n=26), avaliação dos eventos adversos em 73% (n=24), índices de avaliação funcional da articulação em 58% (n=19), consumo de analgésicos complementares em 55% (n=18) e avaliação clínica realizada pelo médico e/ou paciente em 52% (n=17) (GRÁFICO 6). A maioria dos estudos (n=26) empregou mais de um critério para evidenciar o resultado da pesquisa.

GRÁFICO 6 – Parâmetros avaliados nos estudos sobre sulfato de condroitina na osteoartrite (n=33)



FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: n (número de estudos), OMERACT (Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative and the Outcome Measures in Rheumatology), OARSI (Osteoarthritis Research Society International), WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), Osteoartrite (OA).

4.4.1 Avaliação da dor decorrente da osteoartrite em pacientes que receberam sulfato de condroitina

A mensuração da dor foi o parâmetro mais utilizado ao interpretar os resultados dos estudos selecionados (n=26) e o principal indicador empregado foi a escala visual analógica (n=25). A escala ordinal para dor (n=1), aliada à EVA, e a resposta cerebral ao estímulo doloroso (n=1) foram os outros métodos apresentados para avaliação da dor nesta revisão. Dentre os estudos apresentados nesta revisão 80% (GRÁFICO 7) demonstraram um resultado favorável ao SC no tratamento da dor relacionada a OA, entretanto a diretriz da OARSI não recomenda a sua indicação. A diretriz considerou revisões sistemáticas que concluem haver heterogeneidade e baixa qualidade nos ensaios clínicos até então publicados (MCALINDON *et al.*, 2014).

A redução da dor na EVA foi percebida em pacientes diagnosticados com OAJ que receberam SC 800mg/dia durante 6 meses (BUCSI; POÓR, 1998;

MÖLLER *et al.*, 2016). A análise do SC 1000mg/dia por 24 meses, OAJ, evidenciou redução da dor em movimento ou repouso, score EVA, a partir do mês 4 e sustentada até o final do tratamento, porém esta variação foi considerada estatisticamente insignificante em relação ao placebo (RAILHAC *et al.*, 2012). A administração de SC 1000mg/dia, OAJ, durante 6 meses resultou na redução de 6,3 mm na escala EVA superior ao placebo a favor do SC. Na dor em repouso a variação no período (0-6 meses) foi de 19 mm e 17 mm, grupos SC e placebo respectivamente, segundo os autores estes resultados não são conclusivos à eficácia do SC (MAZIÈRES *et al.*, 2007).

Estudo simples cego incluiu pacientes com OAJ, os quais receberam SC 800mg/dia (teste) e paracetamol 3g/dia (controle), e demonstrou ao final de 6 meses redução significativa da dor para o grupo teste enquanto o mesmo não foi observado no grupo controle (TÍO *et al.*, 2017). O estudo duplo simulado incluiu pacientes com OAJ divididos em 2 grupos. O primeiro recebeu diclofenaco sódico (DS) e placebo (simulando SC) durante 1 mês, seguido de placebo por 2 meses. O segundo grupo recebeu SC 1200mg/dia e placebo (simulando DS) por 3 meses, a intensidade da dor espontânea e em movimento, assim como o consumo de paracetamol, foram avaliados durante 180 dias em diferentes momentos observando a redução da dor em relação ao dia zero do tratamento. Os pacientes que receberam DS apresentaram maior redução da dor até o dia 30, entretanto os autores observaram no grupo SC que o início do resultado foi mais demorado, porém mais prolongado (MORREALE *et al.*, 1996). O estudo controlado por placebo e comparador ativo concluiu que SC 800mg/dia e celecoxibe, para OAJ, apresentam redução da dor semelhante entre si e expressivamente superior ao placebo, após 6 meses de observação (REGINSTER *et al.*, 2017). Análise post hoc deste estudo demonstrou resposta mais efetiva ao tratamento nos pacientes que iniciaram o uso de SC em menor tempo desde o diagnóstico (BRUYÈRE *et al.*, 2020).

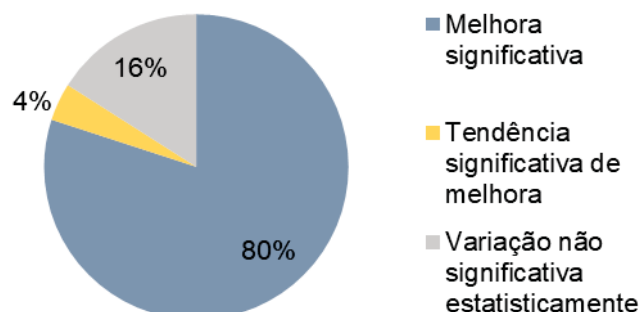
O resultado favorável ao SC apresentado nesta revisão (GRÁFICO 7) foi observado em outros estudos. Uma meta-análise incluiu 29 ECR controlados por placebo para avaliar o resultado sobre a dor, usando EVA, no tratamento da OAJ com SC, glicosamina e SC associado à glicosamina. A conclusão demonstrou que SC ou glicosamina são efetivos na redução a dor e que não há incremento no resultado para a associação (SIMENTAL-MENDÍA *et al.*, 2018). A meta-análise que incluiu 19 ECR empregando o SC no tratamento da OAJ demonstrou haver alívio

moderado sobre a dor, apesar dos autores citarem haver inconsistências entre os estudos considerando o tamanho do estudo, risco de viés e diferenças entre as marcas de SC analisadas (HONVO *et al.*, 2019). A meta-análise de 13 estudos, classificados com baixo risco de viés, encontrou resultados positivos para a dor e função naqueles que utilizaram SC grau farmacêutico para o tratamento da AO (HONVO; BRUYÈRE; REGINSTER, 2019).

O uso de SC 1600mg/dia associado a AINES durante 2 semanas seguido de SC 800mg/dia por 10 semanas, em pacientes com OA de joelho, quadril e dedos, resultou em redução relevante na dor dos pacientes apontada através escala ordinal de 4 pontos (0=sem dor a 4=dor muito intensa) diurna, noturna, em movimento ou sob stress e EVA (LEEB; PETERA; NEUMANN, 1996).

O método de análise subjetiva da dor utilizando técnica de neuroimagem, ressonância magnética nuclear funcional (RMNf), foi pesquisado em estudo duplo-cego, comparando SC 800mg/dia e placebo durante 4 meses em indivíduos com OAJ. O teste consistiu em observar a resposta cerebral a um estímulo doloroso, região patelar (A) e interlinha articular medial do joelho (B), pré e pós-tratamento. A região (A) apresentou um abrandamento na resposta cerebral no grupo SC em relação ao placebo, mas o mesmo não aconteceu na região (B). Os autores concluem que a RMNf é um exame promissor para avaliar de forma subjetiva a dor (MONFORT *et al.*, 2017).

GRÁFICO 7 – Estudos sobre o SC na modulação da dor causada pela OA avaliados pela escala visual analógica (n=25)



FONTE: A Autora (2023).
LEGENDA: n (número de estudos).

4.4.2 Eventos adversos relacionados ao sulfato de condroitina no tratamento da osteoartrite

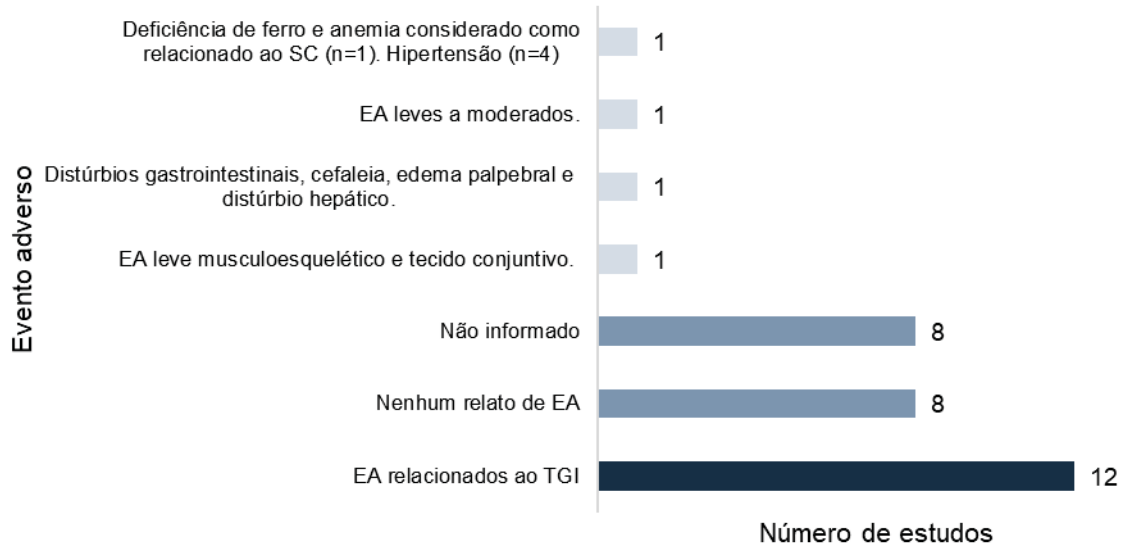
Os eventos adversos (EA) foram observados em 24 estudos, destaque aos distúrbios gastrintestinais (n=12) e sem eventos graves correspondentes ao SC (n=8), conforme demonstra a síntese apresentada (GRÁFICO 8) e a descrição de alguns estudos a seguir. O uso de SC 800mg/dia, para OAJ, por 12 meses não apresentou EA significativos devidos ao tratamento (MORITA *et al.*, 2018; WILDI *et al.*, 2011). Os autores identificaram EA em aproximadamente 10% dos pacientes, grupo SC 1000 mg/dia ou placebo, sendo 50% EA gastrintestinais como dispepsia, enjoo, dor abdominal, vômito ou diarreia, durante o tratamento de 6 meses (MAZIÈRES *et al.*, 2007). SC 1200mg/dia e celecoxibe apresentaram EA leves a moderados semelhantes, quando comparados em ensaio clínico incluindo pacientes com OAJ durante 24 meses. Um EA grave (anemia por deficiência de ferro) foi relacionado ao SC e 2 eventos pulmonares ao grupo celecoxibe (PELLETIER *et al.*, 2016).

O estudo comparador de SC 1200mg/dia, glicosamina, SC+glicosamina, celecoxibe e placebo durante 6 meses OAJ citou três EA graves sendo 1 caso de insuficiência cardíaca congestiva observado no paciente que recebeu o tratamento associado e os demais não estavam relacionados ao SC. Os demais EA foram considerados leves e uniformes entre os grupos, sendo que o grupo SC se destacou nos EA musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo (não descritos pelos autores) e teve o menor número de casos relacionados à náuseas (CLEGG *et al.*, 2006). O uso de SC 1600mg/dia, por 2 semanas seguido de 800mg/dia durante 10 semanas, para OA em dedos, quadril e joelho, relatou EA gastrintestinais (n=6), cefaleia (n=1) e alteração hepática seguida de inchaço nas pálpebras (n=1). Os autores concluíram haver boa aceitação ao produto no âmbito geral (LEEB; PETERA; NEUMANN, 1996).

Os resultados entre inúmeros estudos incluindo SC e/ou glicosamina apresentam divergências, mas essas substâncias são consideradas seguras para o tratamento da OA (HOCHBERG *et al.*, 2016). Estudos de revisão incluindo ensaios clínicos demonstraram que o SC apresenta boas características quanto à segurança e tolerabilidade quando comparado ao placebo, não sendo observados efeitos

colaterais significativos ((HENROTIN *et al.*, 2010; HONVO; BRUYÈRE; REGINSTER, 2019).

GRÁFICO 8 – Eventos adversos relacionados ao SC no tratamento da OA (n=31)



FONTE: A Autora (2023).

LEGENDA: n (número de estudos), SC (sulfato de condroitina), EA (eventos adversos), TGI (trato gastrintestinal)

4.4.3 Consumo de analgésicos complementares durante o tratamento da osteoartrite com sulfato de condroitina

Em caso da ocorrência de dor os estudos permitiam o uso de analgésico, cujo nome e dosagem diária estavam determinados na metodologia da pesquisa, também denominados medicamentos de resgate. Destaque ao paracetamol que teve seu uso consentido em aproximadamente 45% (n=14) e paracetamol associado a AINES, quando necessário, em aproximadamente 26% (n=8) dos estudos (TABELA 7). O consumo destes medicamentos foi utilizado como critério de interpretação do desfecho em 18 estudos (GRÁFICO 9), os quais consideraram a redução da ingesta diária como um indicador de melhora da dor percebida pelo paciente.

Os estudos descritos a seguir demonstram os resultados encontrados ao avaliar o consumo de medicamentos de resgate. Pacientes com OAJ, recebendo SC 1200mg/dia, cápsula ou sachê, no período de 3 meses, apresentaram redução estatisticamente importante no consumo de AINES em relação ao placebo

(BOURGEOIS *et al.* 1998). O consumo de paracetamol foi expressivamente maior no grupo placebo em relação ao grupo SC 800mg/dia, portadores de OAJ, durante 12 meses de forma intermitente (UEBELHART *et al.*, 2004). No entanto o consumo de analgésicos e AINES não apresentou diferença significativa para o tratamento da OAJ nos estudos empregando SC 800mg/dia, durante 6 meses (BUCSI; POOR, 1998), ou SC 1200mg/dia, durante 3 meses (ZEGELS *et al.* 2013).

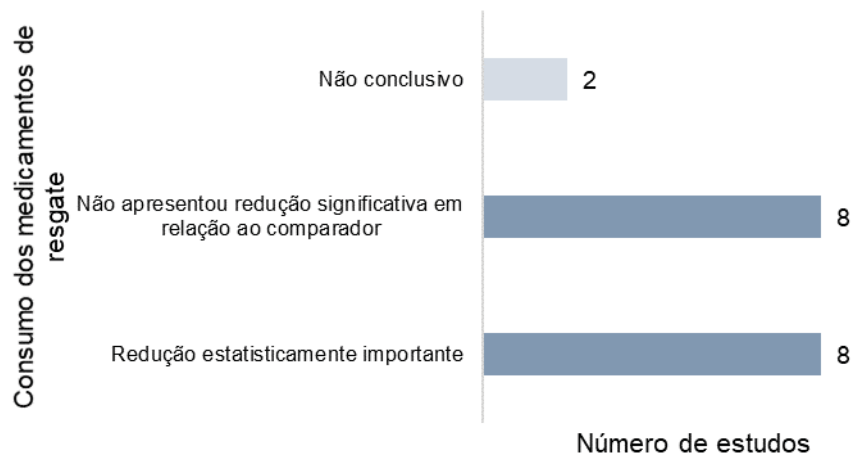
TABELA 7 – Medicamentos de resgate permitidos durante os estudos sobre o SC NA OA

MEDICAMENTO	NÚMERO DE ESTUDOS
Paracetamol VO	14
Paracetamol e AINES SN VO	8
NI	4
AINES VO	3
AINES VO e AH via intra-articular	1
Tramadol VO	1

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: AINES (anti-inflamatórios não esteroidais), NI (não informado), AH (ácido hialurônico), SN (uso se necessário), VO (via oral), SC (sulfato de condroitina), Osteoartrite (OA).

GRÁFICO 9 – Consumo de medicamentos de resgate no tratamento da OA com SC (n=18)



FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: n (número de estudos).

4.4.4 Avaliação funcional dos pacientes com osteoartrite tratados com sulfato de condroitina

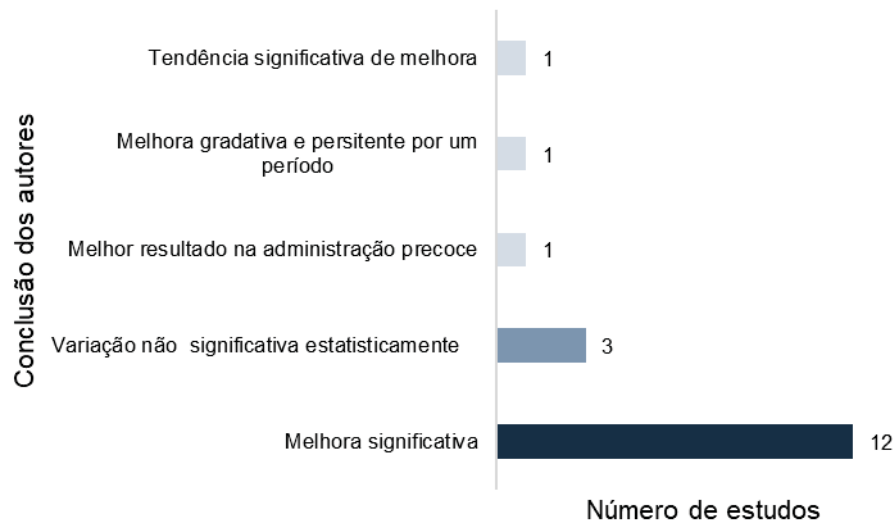
O índice funcional de Lequesne, indicador que afere a funcionalidade e dor do joelho e quadril, foi determinado em 18 estudos conforme demonstra o resumo apresentado (GRÁFICO 10) e a descrição de alguns estudos a seguir. A OA impacta na qualidade de vida dos pacientes, causando dor e alterando a funcionalidade de articulações como joelho e quadril, o SC 2000mg/dia, por 3 meses, reduz esse desconforto durante e após o tratamento, caracterizando a eficácia e o efeito residual (MAZIÈRES *et al.* 1992). O estudo controlado por placebo e comparador ativo concluiu que SC 800mg/dia e celecoxibe, OAJ, apresentam redução do IFL semelhantes entre si e expressivamente superiores ao placebo, após 6 meses de observação (REGINSTER *et al.*, 2017). Em análise post hoc deste estudo foi observado que a administração precoce, logo após o diagnóstico da OA, do SC exhibe resposta mais efetiva ao tratamento (BRUYÈRE *et al.*, 2020).

A alteração estatística do IFL não foi significativa ao comparar o resultado do uso de SC 1000mg/dia, em indivíduos com OAJ, versus placebo durante 6 meses, apesar de observar uma tendência crescente de melhora no grupo SC e mais acentuada na população por protocolo, (MAZIÈRES *et al.* 2001). A administração de SC 1000mg/dia durante seis meses, para OAJ, resultou na redução de 2,4 pontos (25%) no IFL contra 1,7 pontos (17%) no grupo placebo, comparados à linha de base, os autores citam ser um resultado não conclusivo para indicar a eficácia do SC (MAZIÈRES *et al.* 2007).

O índice funcional para OA de mãos foi utilizado em um estudo triado e o resultado do tratamento SC 800mg/dia durante 6 meses, foi considerado seguro e apresentou melhora significativa, versus placebo, mas não foi representativo na melhora da força de preensão e consumo de analgésicos. Esse resultado foi observado independente do paciente possuir ou não rizartrose, osteófitos ou OA erosiva (GABAY *et al.* 2011).

A meta-análise que incluiu 19 ECR empregando o SC no tratamento da OAJ demonstrou haver grande melhora na funcionalidade avaliada pelo IFL. Os autores declararam haver heterogeneidade entre os estudos quanto ao tamanho do estudo, risco de viés e diferenças entre as marcas de SC analisadas (HONVO *et al.*, 2019).

GRÁFICO 10 – Índice Funcional de Lequesne na avaliação do desfecho para o SC na OA (n=18)



FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: n (número de estudos), SC (sulfato de condroitina), OA (osteoartrite).

4.4.5 Avaliação global do paciente e qualidade de vida durante o tratamento com sulfato de condroitina para osteoartrite

A OA impacta de modo significativo a rotina diária dos indivíduos e esse dado é demonstrado através de consultas médicas, enquetes de autoavaliação aplicadas aos pacientes ou ainda de questionários desenvolvidos para a estimativa da qualidade de vida. O estado geral do paciente determinado através de consulta médica ou autoavaliação foi relatado em 17 estudos (GRÁFICO 11), sendo alguns exemplificados a seguir. A análise da qualidade de vida incidiu em 7 estudos (GRÁFICO 12) que empregaram os formulários SF-12, SF-36 2 e questionário EQVOAJQ.

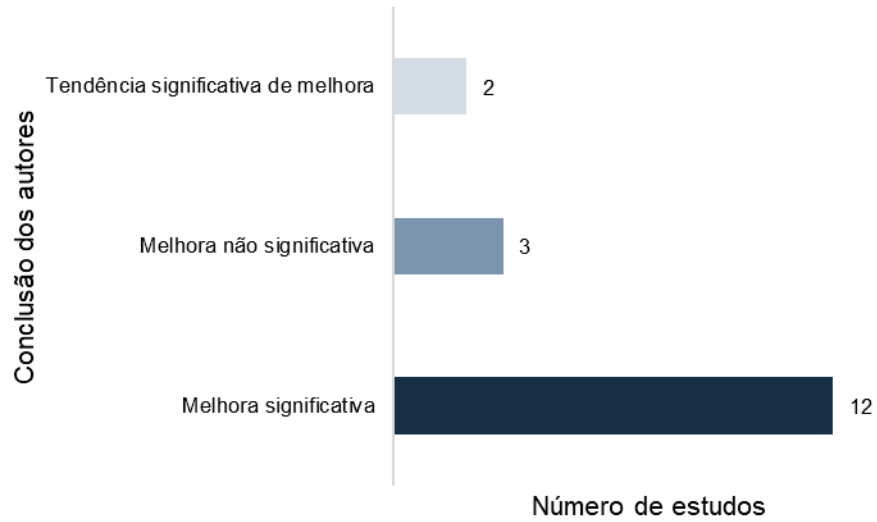
O uso de SC 1200mg/dia apresentou melhora significativa no estado geral do paciente, segundo avaliação clínica global dos pacientes com OAJ e/ou seus médicos durante 6 meses (PAVELKA *et al.*, 2010) ou durante 3 meses (ZEGELS *et al.* 2013). Pacientes com sobrepeso e OAJ submetidos ao esforço físico receberam SC não animal 600mg/dia por dois meses. Houve melhora significativa do IMC, colesterol total e resistência à insulina, a qual pode ser atribuída à redução da dor proporcionada pelo SC possibilitando a atividade física ou ao efeito do SC sobre a

obesidade, demonstrado anteriormente “in vitro”, porém essa análise requer mais estudos segundo os autores (RONDANELLI *et al.*, 2020).

Não houve melhora global em indivíduos com OAJ, segundo os critérios dor na EVA, WOMAC e qualidade de vida SF-36, em estudo incluindo SC 800mg/dia ou placebo durante 6 meses e na sequência SC a todos os pacientes por mais 6 meses (WILDI *et al.*, 2011) e também no estudo utilizando SC 800mg/dia, OAJ durante 6 meses (CLEGG *et al.*, 2006). O tratamento com SC não animal (*E.coli*), 600 mg/dia durante 3 meses, não teve impacto relevante na qualidade de vida SF-36 dos pacientes com OAJ (RONDANELLI *et al.*, 2019). A qualidade de vida física e mental, SF-36, apresentou melhora semelhante nos grupos SC 1200mg/dia e celecoxibe 200mg/dia por 24 meses, OAJ (PELLETIER *et al.*, 2016).

Pacientes OAJ receberam SC 800 mg/dia por 3 meses e 48% deles classificaram o resultado geral como ‘muito bom’ obtendo melhor qualidade de vida, critério físico do formulário SF-36 (MÖLLER *et al.*, 2010). A avaliação global pelo médico e paciente apresentou melhora quase estatisticamente significativa e a qualidade de vida teve melhora expressiva no critério físico do SF-12 após receber 6 meses de SC 1000mg/dia, OAJ, comparado ao placebo (MAZIÈRES *et al.*, 2007). A administração de SC de aves 1000mg/dia (teste) e SC bovino 1200mg (referência), OAJ 6 meses, apresentou resultados semelhantes entre os grupos ao interpretar a qualidade de vida. Os componentes físico e mental do SF-12 alteraram discretamente, porém significativamente. A atividade física, dor e saúde mental, avaliação questionário EQVOAJQ, reduziram levemente, mas atividade social e outros itens não apresentaram nenhum impacto (FARDELLONE *et al.*, 2013).

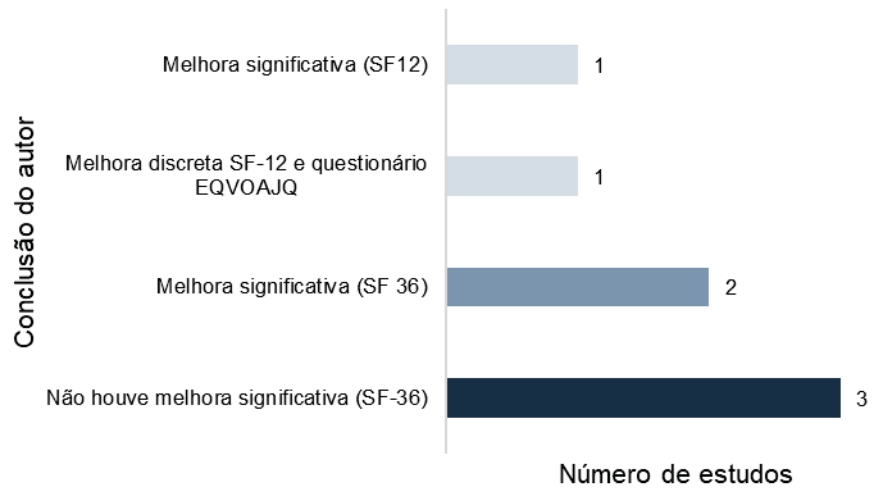
GRÁFICO 11 – Avaliação global do paciente na interpretação dos desfechos relacionados ao SC na OA (n=17)



FONTE: A Autora (2023)

LEGENDA: n (número de estudos), SC (sulfato de condroitina), OA (osteoartrite).

GRÁFICO 12 – Avaliação da qualidade de vida na interpretação dos desfechos relacionados ao SC na OA (n=7).



FONTE: A Autora (2023)

LEGENDA: n (número de estudos), SC (sulfato de condroitina), OA (osteoartrite), EQVOAJQ (escala de qualidade de vida em osteoartrite do joelho e quadril), SF (formulário de pesquisa em saúde).

4.4.6 Avaliação do espaço articular em portadores de osteoartrite tratados com sulfato de condroitina

O espaço articular foi observado no desfecho de 10 estudos selecionados, utilizando exames de RMN ou raio-X, mensurando a variação do volume de cartilagem em diferentes compartimentos ou a largura do espaço mínimo articular do joelho GRÁFICO 13. Ao comparar a eficácia do SC 1200mg/dia ao celecoxibe 200mg/dia, OAJ durante 24 meses, observou-se redução na perda de volume da cartilagem medial e do processo inflamatório no líquido sinovial, mas não houve diferença significativa ao avaliar o espaço lateral desta articulação através de RMN (PELLETIER *et al.*, 2016). A alteração do volume de cartilagem em pacientes com OAJ foi avaliada por RMN em pacientes recebendo SC 1000mg/dia durante 12 meses. Ao final deste período os autores observaram um incremento no volume total contra uma perda no grupo placebo, entretanto esta diferença não teve significado estatístico (RAILHAC *et al.*, 2012).

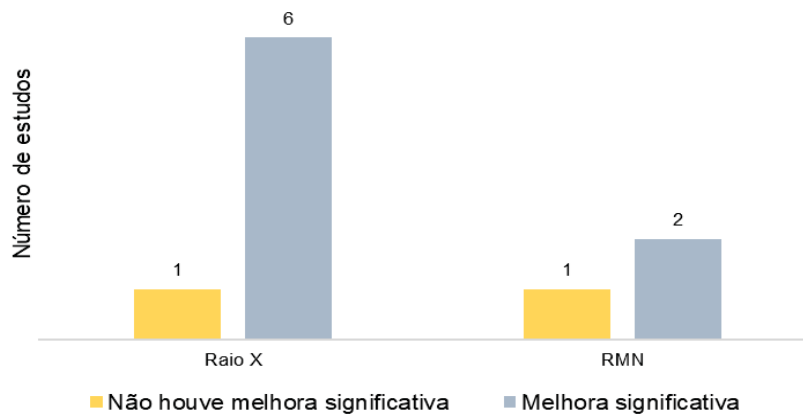
A alteração na largura mínima do espaço articular do compartimento medial da articulação tíbio-femoral alvo foi observada, durante 24 meses, em pacientes com OAJ recebendo SC 800mg/dia e este grupo apresentou uma perda de espaço estatisticamente significativa menor em relação ao placebo. Os pacientes de menor IMC apontaram resultado mais efetivo (KAHAN *et al.*, 2019). Outra pesquisa comparou SC 800mg/dia durante 24 meses, para OAJ, com placebo e concluiu que houve menor perda do espaço femorotibial para o grupo SC, análise feita por raio-X (MICHEL *et al.*, 2005). Porém, não houve variação significativa na largura mínima do espaço articular do joelho, no decorrer de 24 meses, ao comparar 5 grupos: SC 1200mg/dia, glicosamina, SC+glicosamina, celecoxibe e placebo (SAWITZKE *et al.*, 2008).

Pacientes com OAJ foram tratados durante 12 meses (6 em estudo cego e 6 em estudo aberto), com 800mg/dia de SC e avaliados por RMN mostrando uma redução na perda global da cartilagem do joelho aos 6 meses a qual persistiu aos 12 meses (WILDI *et al.*, 2011). Pacientes com OAJ apresentaram características basais semelhantes quanto ao espaço articular, raio-X seriados, entre os grupos placebo e SC no início do estudo. A observação de tratamento com SC 800mg/dia demonstrou estabilização do volume de cartilagem favorável sobre o grupo placebo após 12 meses de tratamento (UEBELHART *et al.*, 1998) e também após 24 meses

(MATHIEU, 2002). Pacientes com OAJ receberam SC 800mg/dia de forma intermitente, intervalos de 3 meses, durante 12 meses e apresentaram melhora do espaço articular do joelho (UEBELHART et al., 2000; UEBELHART et al., 2004).

A meta-análise incluindo 20 estudos que observaram o SC para OA no joelho e quadril considerou que poucos estudos sobre o espaço articular foram avaliados, apresentando um resultado incerto restrito aos pacientes com baixo grau de OA. Para aqueles de grau elevado da OA o uso de SC foi desaconselhado (REICHENBACH et al., 2007).

GRÁFICO 13 – Avaliação do eespaço articular em portadores de OA tratados com SC (n=10)



FONTE: A Autora (2023)

LEGENDA: n (número de estudos), RMN (ressonância magnética nuclear), SC (sulfato de condroitina), OA (osteoartrite).

4.4.7 Investigação de biomarcadores inflamatórios ou de degradação na osteoartrite durante a administração de sulfato de condroitina

Biomarcadores específicos, úteis no acompanhamento da degradação da cartilagem, foram determinados em 7 estudos e os biomarcadores inflamatórios em 3 estudos selecionados nesta pesquisa (GRÁFICO 14). A avaliação do nível sérico do biomarcador COLL2-1, proveniente da degradação do colágeno tipo II, a principal proteína da cartilagem, em pacientes que receberam SC 800mg/dia, OAJ, durante 6 meses, demonstrou uma redução significativa nas medições realizadas após 3 e 6 meses, quando comparado ao início do estudo (MÖLLER *et al.*, 2016). Os biomarcadores séricos, proteína oligomérica da cartilagem (COMP) e ácido

hialurônico, foram avaliados em um estudo comparativo entre as doses 260 e 1560 mg/dia SC, administrada durante 12 meses para OAJ, e ambos os grupos não apresentaram redução significativa (MORITA *et al.*, 2018).

A variação, entre o valor basal e após 6 meses de tratamento, nos níveis de biomarcadores de reabsorção óssea (CTX I sérico), de degradação da cartilagem articular (CTX II urinário) e o indicador de metabolismo do tecido sinovial (ácido hialurônico sérico), não apresentou valores significativos ao comparar o grupo placebo e SC 1000mg/dia em portadores de OAJ (MAZIÈRES *et al.*, 2007). A determinação da redução dos marcadores de degradação da cartilagem (sulfato de queratan sérico) ou óssea (osteocalcina sérica, piridinolina urinária) (UEBELHART *et al.*, 1998) e também do marcador de degradação da matriz extracelular e do líquido sinovial (proteína da matriz oligomérica da cartilagem e estromelina) (UEBELHART; VATHAIRE, 2000) demonstrou influência favorável ao SC, 800mg/dia por 12 meses, sobre a evolução da OAJ.

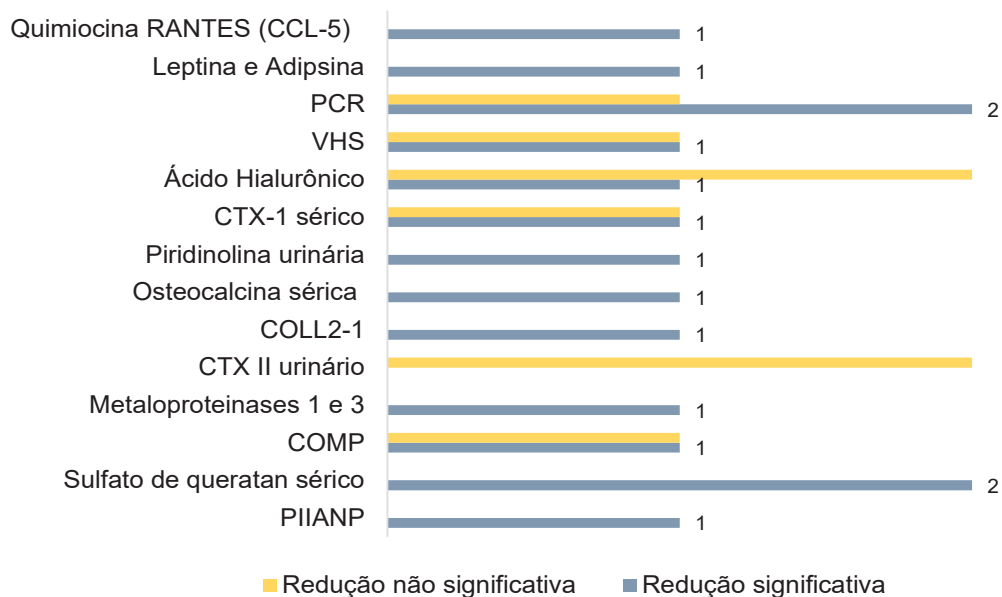
Análises de PCR e VHS apresentaram diminuição considerável após tratamento de pacientes com OAJ e sobrepeso, SC 600mg/dia de origem não animal (*E. coli*), durante 3 meses (RONDANELLI *et al.*, 2019). A tendência na redução do PCR observada foi considerada não significativa, em novo estudo avaliando pacientes de IMC 25-40 kg/m² submetidos a estresse físico por 2 meses. Os marcadores de catabolismo da cartilagem e estresse oxidativo também não apresentaram alterações expressivas (RONDANELLI *et al.*, 2020).

Em estudo *post hoc* foram analisados os biomarcadores séricos do processo inflamatório (PCR, ácido hialurônico, leptina e adiposina), indicadores de destruição da cartilagem (Metaloproteinases 1 e 3) e indicadores do anabolismo (PIIANP) e reabsorção óssea (CTX-1), visando compreender a ação do SC sobre a evolução da OA em especial nas alterações de volume na cartilagem. Os resultados apontaram resposta superior do SC 1200mg/dia, durante 24 meses para OAJ, comparado ao celecoxibe e condizem com a avaliação do volume de cartilagem do joelho por RMN (MARTEL-PELLETIER *et al.*, 2017).

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram as propriedades anti-inflamatórias do SC por diferentes mecanismos (inibição do óxido nítrico atípico, redução nos graus de citocinas e prostaglandinas). Pacientes, com OAJ e sinovite, receberam SC 800mg/dia ou paracetamol durante 6 meses e houve variação no líquido sinovial dos níveis de marcadores inflamatórios como a quimiocina RANTES (CCL-5) e o

neuropeptídeo urocortina indicando o efeito anti-inflamatório relacionado ao SC (TÍO *et al.*, 2017).

GRÁFICO 14 – Biomarcadores inflamatórios ou de degradação na OA durante a administração de SC (n=7)



FONTE: A Autora (2023)

LEGENDA: n (número de estudos), SC (sulfato de condroitina), OA (osteoartrite), PCR (proteína C reativa), VHS (velocidade de hemossedimentação).

4.4.8 Indicadores empregados para avaliação da osteoartrite utilizados nos estudos com sulfato de condroitina

Indicadores para avaliação da OA, desenvolvidos a fim de padronizar os resultados em ensaios clínicos, foram utilizados em 10 estudos eleitos nesta pesquisa, descritos e sumarizados na sequência (GRÁFICO 15). Alguns destes estudos empregaram mais de um critério para a compreensão do desfecho, sendo apontados os seguintes indicadores: índice WOMAC (n=8), OMERACT-OARSI (n=3), lesão de medula óssea (n=2) e escala Tegner Lysholm (n=1).

O Índice WOMAC apresentou resultados positivo (n=5) seguido de resultado não significativo (n=2) e melhora parcialmente positiva (n=1). Uma meta-análise incluiu 29 estudos clínicos randomizados controlados por placebo no tratamento da OAJ com SC, glicosamina e SC associado à glicosamina. A conclusão demonstrou

que o tratamento, isolado ou combinado, não resultou em melhora na pontuação WOMAC (SIMENTAL-MENDÍA *et al.*, 2018).

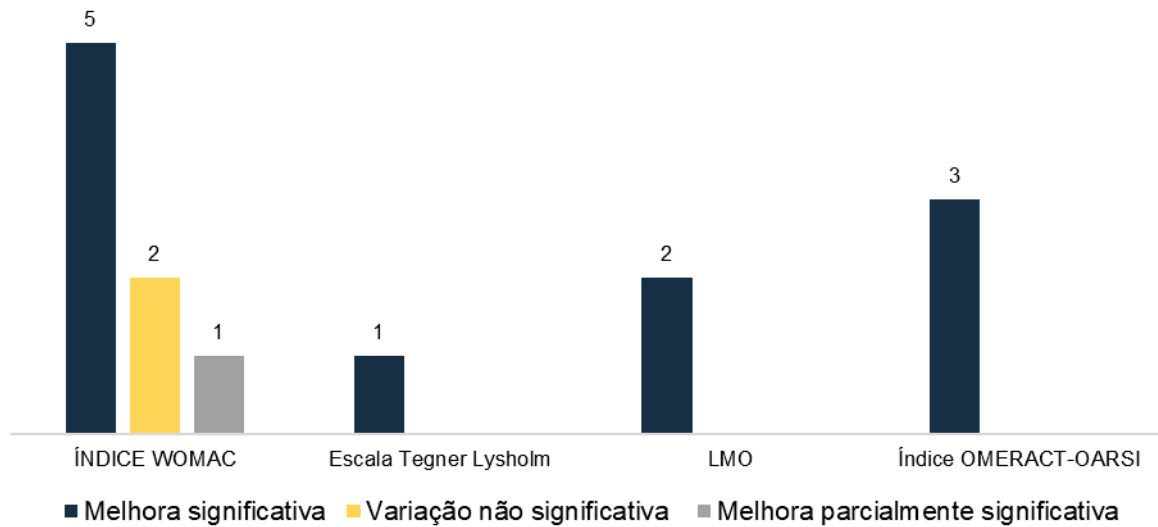
A administração de SC 800mg/dia durante 24 meses, OAJ, não apresentou melhora estatisticamente significativa no índice WOMAC aos pacientes quando avaliados dor, rigidez e funcionalidade comparando ao placebo (MICHEL *et al.*, 2005; WILDI *et al.*, 2011). Ao avaliar a mesma articulação, dosagem e período de tratamento os pesquisadores observaram redução significativa no índice WOMAC, critério dor, mas não significativa para funcionalidade e rigidez (KAHAN *et al.*, 2009).

O uso de SC 1200mg/dia, OAJ, proporcionou redução de 50% no índice WOMAC geral e subgrupos ao final de 6 meses de tratamento e melhora adicional em nova observação após 2 meses (PAVELKA *et al.*, 2010). Ao comparar SC 1200mg/dia e celecoxibe 200mg/dia durante 24 meses, OAJ, o índice WOMAC apresentou redução levemente mais significativa para o grupo celecoxibe, mas sem importância estatística (PELLETIER *et al.*, 2016).

Redução expressiva no índice WOMAC e aumento de 13,71% na escala Tegner Lysholm foram observados no estudo ao avaliar pacientes com sobrepeso e OAJ durante 3 meses, SC 600mg/dia de origem não animal (*E. coli*), indicando menor intensidade da dor quando comparado à linha de base e mais mobilidade do joelho (RONDANELLI *et al.*, 2019). A melhora no índice WOMAC foi ratificada em estudo posterior com duração de 2 meses (RONDANELLI *et al.*, 2020).

Após 6 meses recebendo SC 1000mg/dia para tratar OAJ, 86 de 154 (68%) pacientes foram avaliados como respondedores aos critérios da OMERACT-OARSI, enquanto no grupo placebo 104 de 153 pacientes (56%) responderam aos critérios (MAZIÈRES *et al.*, 2007). O número de respondedores aos critérios da OMERACT-OARSI foi maior no grupo celecoxibe e semelhante entre os grupos SC e glicosamina, isolados ou associados, ao comparar SC (1200mg/dia), glicosamina, placebo e celecoxibe, durante 6 meses em pacientes com OAJ. Entretanto, o Índice WOMAC apresentou variação não significativa e semelhante entre esses grupos (CLEGG *et al.*, 2006). A administração de SC de aves 1000mg/dia (teste) e SC bovino 1200mg (controle), para OAJ durante 6 meses, demonstrou taxa elevada, 76,3% e 73,8% respectivamente, de respondedores aos critérios da OMERACT-OARSI consideradas semelhantes entre si (FARDELLONE *et al.*, 2013).

GRÁFICO 15 – Indicadores empregados para avaliação da OA utilizados nos estudos com SC (n=10)



FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: n (número de estudos), SC (sulfato de condroitina), OA (osteoartrite), WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), OMERACT-OARSI (*Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative and the Outcome Measures in Rheumatology-Osteoarthritis Research Society International*), LMO (Lesão da medula óssea).

O SC 800mg/dia apresentou efeito semelhante ao placebo nos primeiros 6 meses ao avaliar o índice lesão de medula óssea por RMN em pacientes com OAJ, mas aos 12 meses foi possível indicar redução superior no grupo SC deste índice em análise global da articulação, dando maior ênfase ao compartimento lateral e côndilo lateral do joelho (WILDI et al., 2011). O índice lesão de medula óssea apresentou diferença significativa após 12 meses de tratamento, empregando SC 1200mg/dia comparado ao celecoxibe, a OA do joelho foi analisada em RMN (PELLETIER et al., 2016).

4.4.9 Influência do sulfato de condroitina no volume e inflamação do líquido sinovial decorrente da osteoartrite

A evolução da OA pode levar à inflamação do líquido sinovial, sendo assim a sinovite foi um fator utilizado para compreender a ação farmacológica do SC em 3 estudos triados. O uso de SC 800mg/dia durante 12 meses, em OAJ, não resultou em alteração significativa no volume de líquido sinovial observado pela RMN. No mesmo estudo a associação de SC e AINES, analgésico permitido e utilizado por

alguns pacientes, demonstrou reduções da espessura sinovial e do inchaço local significativas sobre o placebo (WILDI *et al.*, 2011).

Ao comparar SC 1200mg/dia e celecoxibe 200mg/dia durante 24 meses, OAJ, o volume de líquido sinovial apresentou uma resposta semelhante entre os grupos reduzindo o inchaço e/ou o derrame na articulação (PELLETIER *et al.*, 2016). Um estudo simples cego comparou SC 800mg/dia (teste) e paracetamol 3g/dia (controle), durante 6 meses observando a OAJ e a presença de inflamação, derrame e a espessura da membrana sinovial (ultrassonografia), mostrando resultados favoráveis ao grupo SC. Quase 61% (18 para 7 pacientes) do grupo SC apresentou melhora da sinovite, enquanto no grupo paracetamol houve um aumento de casos de sinovite em quase 86% dos indivíduos (6 pacientes) (TÍO *et al.*, 2017).

4.4.10 Ação do sulfato de condroitina na evolução da osteoartrite

Três estudos eleitos observaram a atuação do SC como DMOA mantendo um efeito prolongado na redução dos sintomas da doença. Exames de raio-X indicaram que a administração durante 6 meses de SC 1200mg/dia, não impediu o surgimento da OA nos dedos, mas reduziu sua evolução ao estágio erosivo no qual o osso subcondral é afetado. No grupo SC 8,8% dos pacientes atingiram o estágio erosivo, enquanto no grupo placebo 29,4% chegaram a esta fase (VERBRUGGEN; GOEMAERE; VEYS, 1998).

A administração de SC 800mg/dia durante 12 meses, de forma intermitente apresentou estabilidade no espaço articular do joelho, raio-X, indicando a propriedade do SC atuar como DMOA. Outro fator observado foi o efeito terapêutico durante o período sem o medicamento, reforçando a característica DMOA (UEBELHART *et al.*, 2004). O uso de SC 800mg/dia durante 24 meses monitorou, através de exames de raio-X, o espaço intra-articular do joelho em pacientes com OAJ e demonstrou menor perda de cartilagem em relação ao placebo indicando sua ação como DMOA (MATHIEU, 2002).

A revisão de ensaios clínicos empregando o SC no tratamento da OA evidenciou a importância em identificar substâncias que possibilitem a redução no uso de AINES, pois estes apresentam efeitos colaterais gastrointestinais. Este estudo concluiu que o SC proporciona analgesia e melhora na mobilidade do paciente, o

qual inicia de forma mais lenta que os AINES, mas tem efeito persistente até três meses após a interrupção do tratamento (UEBELHART, 2008).

A revisão realizada pela ESCEO publicou um artigo no qual os medicamentos considerados SYSADOAS, com destaque à glicosamina e/ou SC grau farmacêutico, foram considerados como primeira escolha para o tratamento da OAJ devido à boa relação efeito/benefício que apresentam. Não havendo resposta, o estudo indica o uso de AINES, observando os devidos cuidados aos eventos adversos, seguidos dos opioides fracos, desde que muito bem avaliados (KUCCHARZ *et al.*, 2019).

No Brasil a CONITEC elaborou uma recomendação publicada como “Diretriz brasileira para o tratamento não cirúrgico da OA” a qual, não recomendou o uso do SC, associado ou não a glicosamina, para OA. Este documento buscou avaliar meta-análises de ensaios clínicos publicadas anteriormente, relacionadas à melhora da dor, mobilidade e qualidade de vida dos pacientes com OA utilizando SC (BRASIL, 2017). Apesar do SC ser considerado popular e ter indicação de médicos, clínicos ou especialistas, a diretriz comenta que há necessidade de estudos mais efetivos e de melhor qualidade para validar seu uso (BRASIL, 2017).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão proporcionou o mapeamento dos estudos relacionados ao uso isolado do sulfato de condroitina no tratamento da OA em humanos. Nos últimos quarenta anos houve prevalência na publicação de estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, destacando-se a abordagem de mulheres acima dos 50 anos de idade com sobrepeso e OA no joelho. O sulfato de condroitina administrado aos pacientes em sua maioria apresentou origem bovina e a dosagem média empregada foi de 976 mg/dia. As medidas de desfecho incluíram 15 parâmetros diferentes destacando-se a avaliação da dor, eventos adversos relacionados ao SC, funcionalidade e o consumo de analgésicos complementares.

Este estudo permitiu identificar uma ampla diversidade nas condições de intervenção e critérios de avaliação dos desfechos dos ensaios, dificultando determinar um consenso entre os autores. As evidências demonstraram uma tendência para os resultados positivos indicando que ensaios clínicos padronizados são necessários. Revisões sistemáticas futuras podem ser adequadas para garantir abordagens específicas relacionadas ao tema.

REFERÊNCIAS

- ABDALLAH, M. M. *et al.* Hyaluronic acid and Chondroitin sulfate from marine and terrestrial sources: extraction and purification methods. **Carbohydrate Polymers**, v. 243, p. 116441, set. 2020. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116441>.
- ABRAMOFF, B.; CALDERA, F. E. Osteoarthritis. **Medical Clinics of North America**, v. 104, n. 2, p. 293-311, mar. 2020. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>.
- ADEBOWALE, A. O. *et al.* Analysis of glucosamine and chondroitin sulfate content in marketed products and the Caco-2 permeability of chondroitin sulfate raw materials. **Journal of the American Nutraceutical Association JANA**, v. 3, n. 1, p. 37-44, 2000.
- ALTMAN, R. *et al.* Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. **Arthritis & Rheumatism**, v. 29, n. 8, p. 1039-1049, ago. 1986. DOI. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780290816>.
- ANVISA. Instrução Normativa - IN n. 102, de 15 de outubro de 2021. Altera a Instrução Normativa nº 28, de 26 de julho de 2018, que estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União, Poder Executivo, DF, Brasília**, v. 2021, n. 198, 2021. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6254004/IN_102_2021_.pdf/855785e7-43cc-438b-aa6a-7893e26afdd2
- ANVISA. Instrução Normativa - IN n. 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União, Brasília**, v. 2018, n. 144, 2018b. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3898888/%284%29in_28_2018_comp.pdf/14109256-0ed8-4f38-91ac-60b3cb78fd8e
- ANVISA. **Lista de ingredientes (constituintes) autorizados para uso em suplementos alimentares**. Brasília: ANVISA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/ingredientes>. Acesso em: 21 out. 2022.
- ANVISA. **Farmacopeia**: DCB, 21 set. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/farmacopeia/dcb>. Acesso em: 21 out. 2022.
- ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada. RDC 243, de 26 de julho de 2018. **Diário Oficial da União**, Brasília, v. 144, n. 1, p. 100, 2018a. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/34379969/do1-2018-07-27-resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-243-de-26-de-julho-de-2018-34379917. Acesso em: 20 mar. 2023.

ARDEN, N. K. *et al.* Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, n. 1, p. 59-66, 2021. DOI. <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-00523-9>.

ARKSEY, H.; O'MALLEY, L. Scoping studies: towards a methodological framework. **International Journal of Social Research Methodology**, v. 8, n. 1, p. 19-32, fev. 2005. DOI. <http://dx.doi.org/10.1080/1364557032000119616>.

AWOFIRANYE, A. E. *et al.* Chondroitin Sulfate and Its Derivatives: a review of microbial and other production methods. **Fermentation**, v. 8, n. 7, p. 323, jul. 2022. DOI. <http://dx.doi.org/10.3390/fermentation8070323>.

BADRI, A. *et al.* Complete biosynthesis of a sulfated chondroitin in *Escherichia coli*. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 1389, mar. 2021. DOI. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-21692-5>.

BARRETO, N.; FULLER, R.; DÓRIO, M. Métricas para osteoartrite. **Revista Paulista de Reumatologia**, n. 2022-211, p. 62-71, mar. 2022. DOI. <http://dx.doi.org/10.46833/reumatologiasp.2022.21.1.62-71>.

BELLAMY, N. The WOMAC Knee and Hip Osteoarthritis Indices: development, validation, globalization and influence on the development of the AUSCAN Hand Osteoarthritis Indices. **Clinical and experimental rheumatology**, v. 23, n. 5, Suppl 39, p. S148–S153, 2005.

BERT, J. M.; GASSER, S. I. Approach to the osteoarthritic knee in the aging athlete: debridement to osteotomy. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery**, v. 18, n. 9, p. 107-110, nov. 2002. DOI. <http://dx.doi.org/10.1053/jars.2002.36513>.

BICHSEL, D. *et al.* Cross-sectional Analysis of Recommendations for the Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis in Clinical Guidelines. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 103, n. 3, p. 559-569, mar. 2022. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2021.07.801>.

BOTTEGONI, C. *et al.* Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. **Carbohydrate Polymers**, v. 109, p. 126-138, ago. 2014. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.03.033>.

BOURGEOIS, P. *et al.* Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3x400 mg/day vs placebo. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 6, p. 25-30, maio 1998. DOI. [http://dx.doi.org/10.1016/s1063-4584\(98\)80008-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1063-4584(98)80008-3).

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretriz brasileira para o tratamento não cirúrgico da osteoartrite de joelho**. Brasília: CONITEC, 2017 Disponível em http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/Relatorio_PCDT_Osteoartrite_de_Joelho_CP_66_2017.pdf Acesso em: 28 jun. 2023.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo patologia**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

BRUYÈRE, O. *et al.* An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the european society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (esceo). **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 44, n. 3, p. 253-263, dez. 2014. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.014>.

BRUYÈRE, O. *et al.* An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 49, n. 3, p. 337-350, dez. 2019. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.

BRUYÈRE, O. *et al.* Responder Profile to Pharmaceutical-Grade Chondroitin Sulfate: an analysis of the concept trial. **Advances in Therapy**, v. 37, n. 11, p. 4641-4648, set. 2020. DOI. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-020-01484-x>.

BUCSI, L.; POÓR, G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 6, p. 31-36, maio 1998. DOI. [http://dx.doi.org/10.1016/s1063-4584\(98\)80009-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1063-4584(98)80009-5).

CLEGG, D. O. *et al.* Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. **New England Journal of Medicine**, v. 354, n. 8, p. 795-808, fev. 2006. DOI. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa052771>.

CLERC, O. *et al.* A pipeline to translate glycosaminoglycan sequences into 3D models. Application to the exploration of glycosaminoglycan conformational space. **Glycobiology**, v. 29, n. 1, p. 36-44, set. 2019. DOI. <http://dx.doi.org/10.1093/glycob/cwy084>.

COIMBRA, I. B. *et al.* **Osteoartrite (artrose): tratamento**. Projeto Diretrizes. Brasília: Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2003. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/077.pdf. Acesso em: 28 jun. 2023.

COUTO, M. R.; RODRIGUES, J. L.; RODRIGUES, L. R. Heterologous production of chondroitin. **Biotechnology Reports**, v. 33, p. 00710, mar. 2022. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.btre.2022.e00710>.

DREISER, R.-L. *et al.* Validation of an algofunctional index for osteoarthritis of the hand. **Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteoarticulaires**, v. 62, n. 6, supl. 1, p. 43S-53S, 1995.

DU SOUICH, P. *et al.* Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 13, n. 8, p. 1451-1463, jun. 2009. DOI. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00826.x>.

DWYER, J.; COATES, P.; SMITH, M. Dietary Supplements: regulatory challenges and research resources. **Nutrients**, v. 10, n. 1, p. 41, jan. 2018. DOI. <http://dx.doi.org/10.3390/nu10010041>.

EL DIB, R. P. Como praticar a medicina baseada em evidências. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 6, n. 1, p. 1-4, mar. 2007. DOI. <http://dx.doi.org/10.1590/s1677-54492007000100001>.

FARDELLONE, P. *et al.* Comparative Efficacy and Safety Study of Two Chondroitin Sulfate Preparations from Different Origin (Avian and Bovine) in Symptomatic Osteoarthritis of the Knee. **The Open Rheumatology Journal**, v. 7, n. 1, p. 1-12, fev. 2013. DOI. <http://dx.doi.org/10.2174/1874312901307010001>.

FAUCHER, M. *et al.* Algo-functional assessment of knee osteoarthritis: comparison of the test: retest reliability and construct validity of the WOMAC and Lequesne indexes. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 10, n. 8, p. 602-610, ago. 2002. DOI. <http://dx.doi.org/10.1053/joca.2002.0533>.

FERNANDES, J. C.; MARTEL-PELLETIER, J.; PELLETIER, J. P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. **Biorheology**, v. 39, n. 1-2, p. 237-246, 2002.

FERRIER, D. R. **Bioquímica ilustrada**. Porto Alegre: Artmed, 2019.

GABAY, C. *et al.* Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. **Arthritis & Rheumatism**, v. 63, n. 11, p. 3383-3391, out. 2011. DOI. <http://dx.doi.org/10.1002/art.30574>.

HENROTIN, Y. *et al.* Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. **Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease**, v. 2, n. 6, p. 335-348, out. 2010. DOI. <http://dx.doi.org/10.1177/1759720x10383076>.

HOCHMAN, B. *et al.* Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, n. 2, p. 2-9, 2005. DOI. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-86502005000800002>.

HOCHBERG, Marc C. *et al.* **Reumatologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. E-book.

HONVO, G. *et al.* Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. **Advances in Therapy**, v. 36, n. 5, p. 1085-1099, mar. 2019. DOI. <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-019-00921-w>.

HONVO, Germain; BRUYÈRE, Olivier; REGINSTER, Jean-Yves. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 31, n. 8, p. 1163-1167, jun. 2019. DOI. <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-019-01253-z>.

HULLEY, S. B. *et al.* **Delineando a pesquisa clínica**. 4.ed. Porto Alegre: ArtMed, 2015. E-book.

HUNTER, D. J.; ROEMER, F. W.; MOSHER, T. J. A special Osteoarthritis and Cartilage issue on imaging in osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 22, n. 10, p. 1347-1348, out. 2014. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.06.009>.

KAHAN, A. *et al.* Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis & Rheumatism**, v. 60, n. 2, p. 524-533, fev. 2009. DOI. <http://dx.doi.org/10.1002/art.24255>.

KATZ, J; MELZACK, R. Measurement of pain. **Surgical Clinics of North America**, v. 79, n. 2, p. 231-252, abr. 1999. DOI. [http://dx.doi.org/10.1016/s0039-6109\(05\)70381-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0039-6109(05)70381-9).

KOHN, M. D.; SASSOON, A. A.; FERNANDO, N. D. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis. **Clinical Orthopaedics & Related Research**, [S.L.], v. 474, n. 8, p. 1886-1893, ago. 2016. DOI. <http://dx.doi.org/10.1007/s11999-016-4732-4>.

KOLASINSKI, S. L. *et al.* 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. **Arthritis & Rheumatology**, v. 72, n. 2, p. 220-233, jan. 2020. DOI. <http://dx.doi.org/10.1002/art.41142>.

KRAUS, V. B. *et al.* Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 19, n. 5, p. 515-542, maio 2011. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.08.019>.

KUCHARZ, Eugene J. *et al.* Endorsement by Central European experts of the revised ESCEO algorithm for the management of knee osteoarthritis. **Rheumatology International**, v. 39, n. 7, p. 1117-1123, 25 maio 2019. DOI. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04332-6>.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins patologia básica**. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

LAGE, P. T. S. *et al.* Measurement properties of Portuguese–Brazil Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC) for the assessment of knee complaints in Brazilian adults: elsa-brasil musculoskeletal cohort. **Rheumatology International**, v. 40, n. 2, p. 233-242, dez. 2019. DOI. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-019-04496-1>.

LARA, C. N. *et al.* Avaliação da velocidade de hemossedimentação e da proteína C-reativa em pacientes submetidos à artroplastia total do quadril. **Revista Brasileira de Ortopedi**, v. 40, n. 4, p. 175-181, 2005.

LAUDER, R. M. Chondroitin sulphate: a complex molecule with potential impacts on a wide range of biological systems. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 17, n. 1, p. 56-62, jan. 2009. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2008.08.004>.

LEEB, B. F.; PETERA, P.; NEUMANN, K. Ergebnisse einer multizentrischen Anwendungsbeobachtung von Chondroitinsulfat (Condrosulf) bei Arthrosen der Finger-, Knie- und Hüftgelenke [Results of a multicenter study of chondroitin sulfate (Condrosulf) use in arthroses of the finger, knee and hip joints]. **Wiener medizinische Wochenschrift**, v. 146, n. 24, p. 609–614, 1996.

LEVAC, D.; COLQUHOUN, H.; O'BRIEN, K. K. Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation Science**, v. 5, n. 1, p. 69, set. 2010. DOI. <http://dx.doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>.

LO, G. H. *et al.* Bone marrow lesions in the knee are associated with increased local bone density. **Arthritis & Rheumatism**, v. 52, n. 9, p. 2814-2821, 2005. DOI. <http://dx.doi.org/10.1002/art.21290>.

LYSHOLM, J.; GILLQUIST, J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. **The American Journal of Sports Medicine**, v. 10, n. 3, p. 150-154, maio 1982. DOI. <http://dx.doi.org/10.1177/036354658201000306>.

MARTEL-PELLETIER, J. *et al.* Discrepancies in Composition and Biological Effects of Different Formulations of Chondroitin Sulfate. **Molecules**, v. 20, n. 3, p. 4277-4289, mar. 2015. DOI. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules20034277>.

MARTEL-PELLETIER, J. *et al.* Levels of serum biomarkers from a two-year multicentre trial are associated with treatment response on knee osteoarthritis cartilage loss as assessed by magnetic resonance imaging: an exploratory study. **Arthritis Research & Therapy**, v. 19, n. 1, p. 169, jul. 2017. DOI. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-017-1377-y>.

MATHIEU, P. Radiological progression of internal femorotibial osteoarthritis in gonarthrosis - Effect of chondroitin sulfates ACS4-ACS6 as a Structure Modifying Drug in knee OA (SMOAD). **Presse Medicale**, v. 31, n. 29, p. 1386-1390, Sep 2002.

MAZIÈRES, B. *et al.* [Chondroitin sulfate in the treatment of gonarthrosis and coxarthrosis. 5-months result of a multicenter double-blind controlled prospective study using placebo]. **Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires**, v. 59, n. 7-8, p. 466-472, Jul./Sep., 1992.

MAZIÈRES, B. *et al.* Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: A prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. **Journal of Rheumatology**, v. 28, n. 1, p. 173-181, Jan 2001.

MAZIÈRES, B. *et al.* Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 66, n. 5, p. 639-645, maio 2007. DOI. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.059899>.

MCALINDON, T. E. *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 22, n. 3, p. 363-388, mar. 2014. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.01.003>.

MICHEL, B. A. *et al.* Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. **Arthritis & Rheumatism**, v. 52, n. 3, p. 779-786, 2005. DOI. <http://dx.doi.org/10.1002/art.20867>.

MIRAGLIA, N. *et al.* Safety assessment of non-animal chondroitin sulfate sodium: subchronic study in rats, genotoxicity tests and human bioavailability. **Food and Chemical Toxicology**, v. 93, p. 89-101, jul. 2016. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2016.04.013>.

MISHRA, S.; GANGULI, M. Functions of, and replenishment strategies for, chondroitin sulfate in the human body. **Drug Discovery Today**, v. 26, n. 5, p. 1185-1199, maio 2021. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2021.01.029>.

MIZUMOTO, S.; FONGMOON, D.; SUGAHARA, K. Interaction of chondroitin sulfate and dermatan sulfate from various biological sources with heparin-binding growth factors and cytokines. **Glycoconjugate Journal**, v. 30, n. 6, p. 619-632, 2013. DOI. <http://dx.doi.org/10.1007/s10719-012-9463-5>.

MOLIN, T. R. *et al.* Regulatory framework for dietary supplements and the public health challenge. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, p. 90, out. 2019. DOI. <http://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2019053001263>.

MÖLLER, I. *et al.* Effect of chondroitin sulfate on soluble biomarkers of osteoarthritis: a method to analyze and interpret the results from an open-label trial in unilateral knee osteoarthritis patients. **Bmc Musculoskeletal Disorders**, v. 17, n. 1, p. 416, out. 2016. DOI. <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-016-1268-4>.

MÖLLER, I. *et al.* Effectiveness of chondroitin sulphate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 18, p. 32-40, jun. 2010. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.01.018>.

MONFORT, J. *et al.* Efectos del condroitín sulfato sobre la respuesta cerebral a la estimulación dolorosa en pacientes con artrosis de rodilla. Estudio de resonancia magnética funcional aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. **Medicina Clínica**, v. 148, n. 12, p. 539-547, jun. 2017. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.036>.

MORITA, M. *et al.* Efficacy of Chondroitin Sulfate for Painful Knee Osteoarthritis: a one-year, randomized, double-blind, multicenter clinical study in japan. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 41, n. 2, p. 163-171, 2018. DOI. <http://dx.doi.org/10.1248/bpb.b17-00556>.

MORREALE, P. *et al.* Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. **The Journal of rheumatology**, v. 23, n. 8, p. 1385-1391, Aug 1996.

PAGE, M. J. *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**, p. 160, mar. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n160>.

PAN, N. C. *et al.* Ácido hialurônico: características, produção microbiana e aplicações industriais. **BBR - Biochemistry and Biotechnology Reports**, v. 2, n. 4, p. 42-58, mar. 2013. DOI. <http://dx.doi.org/10.5433/2316-5200.2013v2n4p42>.

- PAVELKA, K. *et al.* Efficacy and safety of piascledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. **Clinical Rheumatology**, v. 29, n. 6, p. 659-670, fev. 2010. DOI. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-010-1384-8>.
- PELLETIER, J.-P. *et al.* Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. **Arthritis Research & Therapy**, v. 18, n. 1, p. 256, nov. 2016. DOI. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1149-0>.
- PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F.; SILVA, M. T. **Saúde baseada em evidências**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. E-book.
- PETERS, M. D. J. *et al.* Scoping reviews. *In*: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (Ed.). **JBIMANUAL FOR EVIDENCE SYNTHESIS**. [S. l.]: JBI, 2020. Chapter 11. DOI. <https://doi.org/10.46658/JBIMES-20-01>.
- PETERS, M. D. J. *et al.* Scoping reviews: reinforcing and advancing the methodology and application. **Systematic Reviews**, v. 10, n. 1, p. 263, out. 2021. DOI. <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-021-01821-3>.
- PHAM, T. *et al.* OMERACT-OARSI Initiative: osteoarthritis research society international set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 12, n. 5, p. 389-399, maio 2004. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2004.02.001>.
- PHAM, T. *et al.* Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. **The Journal of Rheumatology**, v. 30, n. 7, p. 1648-1654, 2003.
- RAILHAC, J.-J. *et al.* Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using mri. **Clinical Rheumatology**, v. 31, n. 9, p. 1347-1357, jun. 2012. DOI. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-012-2022-4>.
- RAT, A.-C. *et al.* Development and testing of a specific quality-of-life questionnaire for knee and hip osteoarthritis: OAKHQOL (osteoarthritis of knee hip quality of life). **Joint Bone Spine**, v. 73, n. 6, p. 697-704, dez. 2006. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.01.027>.
- RAYNAULD, J.-P. *et al.* Long term evaluation of disease progression through the quantitative magnetic resonance imaging of symptomatic knee osteoarthritis patients: correlation with clinical symptoms and radiographic changes. **Arthritis Research & Therapy**, v. 8, n. 1, p. 21, 2005. DOI. <http://dx.doi.org/10.1186/ar1875>.
- REGINSTER, J.-Y. *et al.* Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the chondroitin versus celecoxib versus placebo trial (concept). **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 9, p. 1537-1543, maio 2017. DOI. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210860>.

REICHENBACH, S. *et al.* Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. **Annals of Internal Medicine**, v. 146, n. 8, p. 580, abr. 2007. DOI. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00009>.

RONDANELLI, M. *et al.* Effectiveness of Non-Animal Chondroitin Sulfate Supplementation in the Treatment of Moderate Knee Osteoarthritis in a Group of Overweight Subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2027, ago. 2019. DOI. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11092027>.

RONDANELLI, M. *et al.* Short- and Long-Term Effectiveness of Supplementation with Non-Animal Chondroitin Sulphate on Inflammation, Oxidative Stress and Functional Status in Obese Subjects with Moderate Knee Osteoarthritis before and after Physical Stress: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Antioxidants**, v. 9, n. 12, p. 1241, 7 dez. 2020. DOI. <http://dx.doi.org/10.3390/antiox9121241>.

ROSSBACH, P. Arthrose. **Therapeutische Umschau**, v. 80, n. 1, p. 11-15, fev. 2023. DOI. <http://dx.doi.org/10.1024/0040-5930/a001401>.

SACKETT, D. L. *et al.* Evidence based medicine: what it is and what it isn't. **BMJ**, v. 312, n. 7023, p. 71-72, 13 jan. 1996. DOI. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>.

SAWITZKE, A. D. *et al.* The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. **Arthritis & Rheumatism**, v. 58, n. 10, p. 3183-3191, out. 2008. DOI. <http://dx.doi.org/10.1002/art.23973>.

SCHWELLNUS, M. P. *et al.* Healthy lifestyle interventions in general practice Part 10: lifestyle and arthritic conditions.:osteoarthritis. **South African Family Practice**, v. 52, n. 2, p. 91-97, mar. 2010. DOI. <http://dx.doi.org/10.1080/20786204.2010.10873946>.

SEVIMLI, R. *et al.* Microbial chondroitin sulfate in experimental knee osteoarthritis model investigation of chondroprotective effect. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 25, n. 17, p. 5402-5411, set. 2021. DOI. http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202109_26647.

SIMENTAL-MENDÍA, M. *et al.* Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. **Rheumatology International**, v. 38, n. 8, p. 1413-1428, jun. 2018. DOI. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-018-4077-2>.

TÍO, L. *et al.* Efecto del condroitín sulfato en la sinovitis de pacientes con artrosis de rodilla. **Medicina Clínica**, v. 149, n. 1, p. 9-16, jul. 2017. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.045>.

TONG, L. *et al.* Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches. **Bone Research**, v. 10, n. 1, p. 60, set. 2022. DOI. <http://dx.doi.org/10.1038/s41413-022-00226-9>.

UEBELHART, D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis.

Osteoarthritis and Cartilage, v. 16, p. 19-21, out. 2008. DOI.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2008.06.006>.

UEBELHART, D. *et al.* Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 6, p. 39-46, maio 1998.

DOI. [http://dx.doi.org/10.1016/s1063-4584\(98\)80011-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1063-4584(98)80011-3).

UEBELHART, D. *et al.* Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 12, n. 4, p. 269-276, abr. 2004. DOI.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2004.01.004>.

UEBELHART, D.; VATHAIRE, F. European multicenter study on the use of chondroitin sulfate in gonarthrosis: A new look at biochemical and radiological results. **Presse Medicale**, v. 29, n. 27 Suppl., p. 15-18, 2000.

VERBRUGGEN, G.; GOEMAERE, S.; VEYS, E. M. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 6, p. 37-38, maio 1998. DOI.

[http://dx.doi.org/10.1016/s1063-4584\(98\)80010-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1063-4584(98)80010-1).

VOLPI, N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 12, p. 3168-3180, 2007. DOI.

<http://dx.doi.org/10.1002/jps.20997>.

VOLPI, N. Chondroitin Sulfate Safety and Quality. **Molecules**, v. 24, n. 8, p. 1447, abr. 2019. DOI. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24081447>.

VOLPI, N. *et al.* Oral Bioavailability and Pharmacokinetics of Nonanimal Chondroitin Sulfate and Its Constituents in Healthy Male Volunteers. **Clinical Pharmacology in Drug Development**, v. 8, n. 3, p. 336-345, jul. 2019. DOI.

<http://dx.doi.org/10.1002/cpdd.587>.

VOLPI, N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 11, n. 6, p. 433-441, jun. 2003. DOI. [http://dx.doi.org/10.1016/s1063-4584\(03\)00051-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1063-4584(03)00051-7).

VOLPI, N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf®) and its constituents in healthy male volunteers. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 10, n. 10, p. 768-777, out. 2002. DOI. <http://dx.doi.org/10.1053/joca.2002.0824>.

WANG, Z. *et al.* Clinical Efficacy and Safety of Chondroitin Combined with Glucosamine in the Treatment of Knee Osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. **Computational and Mathematical Methods In Medicine**, v. 2022, p. 1-8, jul. 2022. DOI. <http://dx.doi.org/10.1155/2022/5285244>.

WARE JR., J. E.; SHERBOURNE, C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). **Medical Care**, v. 30, n. 6, p. 473-483, 1992.

WEE, C. C.; DAVIS, R. B.; HAMEL, M. B. Comparing the SF-12 and SF-36 health status questionnaires in patients with and without obesity. **Health and Quality Of Life Outcomes**, v. 6, n. 1, p. 11, 2008. DOI. <http://dx.doi.org/10.1186/1477-7525-6-11>.

WILDI, L. M. *et al.* Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using mri. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 6, p. 982-989, mar. 2011. DOI. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.140848>.

YEAP, S. S. *et al.* 2019 revised algorithm for the management of knee osteoarthritis: the southeast asian viewpoint. **Ageing Clinical and Experimental Research**, v. 33, n. 5, p. 1149-1156, mar. 2021. DOI. <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-021-01834-x>.

ZEGELS, B. *et al.* Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. **Osteoarthritis and Cartilage**, v. 21, n. 1, p. 22-27, jan. 2013. DOI. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2012.09.017>.

ZHANG, W. *et al.* Emerging Trend in the Pharmacotherapy of Osteoarthritis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, p. 431, jul. 2019. DOI. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00431>.

ZHANG, Z. *et al.* 2021 revised algorithm for the management of knee osteoarthritis—the Chinese viewpoint. **Ageing Clinical and Experimental Research**, v. 33, n. 8, p. 2141-2147, 29 jun. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40520-021-01906-y>.

ZHENG, H.; CHEN, C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. **BMJ Open**, v. 5, n. 12, p. 007568, dez. 2015. DOI. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007568>.

APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA

PUBMED

- #1. (chondroitin[MeSH Terms]) OR (chondroitin[Title/Abstract])
 #2. ((((((osteoarthritis[MeSH Terms]) OR (Osteoarthritis[Title/Abstract])) OR (Osteoarthritis[Title/Abstract])) OR (Osteoarthros*[Title/Abstract])) OR ("Degenerative Arthritides"[Title/Abstract])) OR ("Degenerative Arthritis"[Title/Abstract])) OR (Arthros*[Title/Abstract])
 #3. #1 AND #2

SCOPUS

- #1. TITLE-ABS-KEY (chondroitin)
 #2. (TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis) OR TITLE-ABS-KEY (osteoarthritis) OR TITLE-ABS-KEY (osteoarthros) OR TITLE-ABS-KEY ("degenerative arthritides") OR TITLE-ABS-KEY ("degenerative arthritis") OR TITLE-ABS-KEY (arthros*))
 #3. #1 AND #2

Web of Science

- #1. TS= (chondroitin)
 #2. ((((((TS= (osteoarthritis)) OR TS= (osteoarthritis)) OR TS= (Osteoarthros*)) OR TS= ("Degenerative Arthritides")) OR TS= ("Degenerative Arthritis")) OR TS= (Arthros*))
 #3. #1 AND #2

APÊNDICE 2 – MOTIVOS DE EXCLUSÃO DOS ARTIGOS

TÍTULO	AUTORES	MOTIVO
A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the effects of chondroitin sulphate in patients with knee osteoarthritis and psoriasis	Moller, I.; Perez, M.; Monfort, J.; Benito, P.; Cuevas, J.; Perna, C.; Coll, M.; Dalmau, J.; Ferran, M.; Gilaberte, M.; Marti, N.; Moragues, C.; Roe, E.; Segales, N.; Herrero, M.; Montell, E.; Verges, J.	Anais de congresso
A two-year prospective, randomized, double-blind, controlled study assessing the effect of chondroitin 4&6 sulfate (CS) on the structural progression of knee osteoarthritis: STOPP (Study on Osteoarthritis Progression Prevention)	Reginster, J. Y.; Kahan, A.; Vignon, E.	Anais de congresso
A randomized controlled trial with chondroitin sulfate involving over 600 patients: STOPP (STudy on Osteoarthritis Progression Prevention)	Kahan, A.; Vignon, E.; Uebelhart, D.; Reginster, J. Y.	Anais de congresso
An economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study (Valoración Económica y Sanitaria de Condroitín Sulfato para el Tratamiento de la Artrosis)	Carlos Rubio-Terres e Grupo de estudo VECTRA.	Sem discussão do desfecho para SC
Analysis of glycosaminoglycans in human serum after oral administration of chondroitin sulfate	Baici, A.; Hörler, D.; Moser, B.; Hofer, H. O.; Fehr, K.; Wagenhäuser, F. J.	Sem discussão do desfecho para SC
Analysis of the health and budgetary impact of chondroitin sulfate prescription in the treatment of knee osteoarthritis compared to NSAIDs and COXIBs	Rubio-Terrés, C.; Pineda, M. B.; Herrero, M.; Nieto, C.; Rubio-Rodríguez, D.	Sem discussão do desfecho para SC
Anti-angiogenic action of chondroitin sulfate: a novel target for osteoarthritis therapy	Calamia, V.; Mateos, J.; Fernandez-Puente, P.; Lourido, L.; Rocha, B.; Fernandez-Costa, C.; Montell, E.; Verges, J.; Ruiz-Romero, C.; Blanco, F. J.	Anais de congresso
Anti-arthritis treatments: efficacy and tolerance of chondroitin sulfates (CS 4&6)	Conrozier, T.	Estudo secundário
Antiresorptive-cytokine effects of the chondroprotective therapy in patients with lower back pain	Zolotovskaya, I. A.; Davydkin, I. L.	Publicação em caracteres não romanos
Bone curvature changes can predict the impact of treatment on cartilage volume loss in knee osteoarthritis: data from a 2-year clinical trial	Raynauld, J. P.; Pelletier, J. P.; Delorme, P.; Dodin, P.; Abram, F.; Martel-Pelletier, J.	Sem discussão do desfecho para SC
Can Medical Cannabis Therapies be Cost-Effective in the Non-Surgical Management of Chronic Knee Pain?	Vannabouathong, C.; Zhu, M.; Chang, Y. P.; Bhandari, M.	Sem discussão do desfecho para SC
Chondroitin for OA?	Não localizado	Estudo secundário
Chondroitin in patients with severe knee osteoarthritis	Barry, H.	Estudo secundário
Chondroitin sulfate and not acetaminophen effectively reduces synovitis in patients with knee osteoarthritis: results from a pilot study	Monfort, J.; Orellana, C.; Montanes, F.; Garcia, N.; Tio, L.; Benito, P.	Anais de congresso

TÍTULO	AUTORES	MOTIVO
Chondroitin Sulfate Improves Knee-extensor Strength-A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study	Yamada, K.; Hoita, N.; Hori, A.; Hasegawa, D.; Honda, S.; Sakurai, H.	Publicação em caracteres não romanos
Chondroitin sulfate seems as effective for knee osteoarthritis as widely used celecoxib	Torjesen, I.	Estudo secundário
Chondroitin sulfates (CS 4 & 6): practical use and economical impact	Conrozier, T.	Estudo secundário
Clinical evaluation of chondroitin 4&6 sulfate (Condrosulf (R)) in the treatment of symptomatic hand osteoarthritis. A 6-month randomized double-blind, placebo controlled study	Gabay, C.; Medinger, C.; Gascon, D.; Finckh, A.	Anais de congresso
Clinical trial of 24-month on the effects of chondroitin sulfate on structural changes in knee osteoarthritis patients as assessed by MRI	Pelletier, J. P.; Beaulieu, A. D.; Bessette, L.; Morin, F.; Raynauld, J. P.; Fernandes, A.; Martel-Pelletier, J.	Anais de congresso
Comparative clinical and economic analysis of using SYSADOA drugs containing chondroitin sulphate or influencing its biosynthesis in the treatment of patients with stage II knee osteoarthritis	Sarvilina, I. V.; Galustyan, A. N.; Hadzhidis, A. K.; Sardaryan, I. S.; Lavrov, N. V.; Gromova, O. A.; Prokofieva, Yu S.	Publicação em caracteres não romanos
Conservative treatment of severe osteoarthritis of the knee and hip joints by long series of arteparon injections	Arct, W.	Sem discussão do desfecho para SC
Current possibilities of pharmacological correction of neuroimmune joint damage in patients with knee osteoarthritis in long COVID conditions	Sarvilina, I. V.; Dydykina, I. S.; Lila, A. M.	Publicação em caracteres não romanos
Differentiated approach to treatment of osteoarthrosis in cardiovascular pathology	Vasilieva, L. V.; Evstratova, E. F.; Nikitin, A. V.; Burdina, N. S.; Lednyova, V. S.	Publicação em caracteres não romanos
Drug cost-effect aspects of structum administration in osteoarthrosis	Alekseeva, L. I.; Mednikov, B. L.; Piyavsky, S. A.; Nasonova, V. A.; Soldatov, D. G.	Publicação em caracteres não romanos
Economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis	Rubio-Terres, C.; Rubio-Rodriguez, D.	Anais de congresso
Economy of nsaid in the management of osteoarthritis: sodium chondroitin sulfate vs. Control group	Taieb, C.; Pibourdin, J. M.	Anais de congresso
Effect of chondroitin sulfate on soluble biomarkers of osteoarthritis: how to analyze and interpret the results from an open-label trial in unilateral knee osteoarthritis patients	Moller, I.; Gharbi, M.; Martinez, H.; Herrero, M.; Verges, J.; Henrotin, Y.	Anais de congresso
Effect of chondroitin sulfate on soluble biomarkers of osteoarthritis: how to analyze and interpret the results from an open-label trial in unilateral knee osteoarthritis patients	Parera, I. M.; Gharbi, M.; Serrano, H. M.; Barbero, M. H.; Milano, J. V.; Henrotin, Y.	Anais de congresso
Effect of diacerin vs glucosamine-chondroitin on disease progression, and measures of function in persons with knee osteoarthritis: a 2-year randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Khan, M. A.; Chinoy, M.; Iftikhar, S.; Siddiqui, D.; Ashfaq, S.	Associação

TÍTULO	AUTORES	MOTIVO
Effect of drug treatment on serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein levels in patients of Rheumatoid Arthritis and Knee Osteoarthritis in Bandung, Indonesia	Saptarini, N. M.; Hadisoebroto, G.; Wibowo, M. S.; Gusdinar, T.	Sem discussão do desfecho para SC
Effect of protracted therapy with chondroprotectors and non-steroidal anti-inflammatory drugs on the quality of life in patients with osteoarthritis	Maïko, Olu; Bagirova, G. G.	Publicação em caracteres não romanos
Effectiveness and safety of parenteral form of pharmaceutical grade chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis in the post-covid period	Sarvilina, I.; Dydykina, I.; Lila, A.	Anais de congresso
Effectiveness of dietary supplements in patients with osteoarthritis: the doubt persists	Lems, W. F.; Bijlsma, J. W.	Estudo secundário
Effects Of Chondroitin Sulfate On Brain Response To Painful Stimulation In Knee Osteoarthritis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial	Monfort, J.; Pujol, J.; Contreras-Rodriguez, O.; Llorente-Onaindia, J.; Lopez-Sola, M.; Blanco-Hinojo, L.; Deus, J.; Ortiz, H.; Montanes, F.; Campillo, M.; Benito, P.; Sanchez, L.; Herrero, M.; Verges, J.	Anais de congresso
Effects of the use of hyaluronic acid as compared with standard chondroprotectors therapy in patients with various degrees of gonarthrosis	Kuznetsov, V. I.	Publicação em caracteres não romanos
Efficacy and safety of 2 proprietary based chondroitin sulphate medicinal products: structum (r) 1000mg (500 mg bid) and chondrosulf (r) 1200mg (400 mg tid) in 837 patients with symptomatic knee osteoarthritis (koa)	Fardellone, P.; Zaim, M.; Maheu, E.; Saurel, A. S.	Anais de congresso
Efficacy and safety of chondroitin sulfate therapy in patients with knee and hip osteoarthritis	Sadykov, R. I.; Akhtyamov, I. F.	Publicação em caracteres não romanos
Efficacy of chondroitin sulphate in the treatment of elderly patients with gonarthrosis and coxarthrosis	Lazebnik, L. B.; Drozdov, V. N.	Publicação em caracteres não romanos
Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a 3-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis: results of a randomized double blind placebo controlled study	Zegels, B.; Leonori, L.; Crozes, P.; Uebelhart, D.; BRUYÈRE, O.; Reginster, J. Y.	Anais de congresso
Erratum to "Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo" [Osteoarthritis Cartilage 12 (2004) 269-276] (DOI:10.1016/j.joca.2004.01.004)	Uebelhart, D.; Malaise, M.; Marcolongo, R.; de Vathaire, F.; Piperno, M.; Mailleux, E.; Fioravanti, A.; Matoso, L.; Vignon, E.	Errata
Erratum to: Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI [Clin Rheumatol, 31, 2012 (1347-1357), Doi 10.1007/s10067-012-2022-4]	Railhac, J. J.; Zaim, M.; Saurel, A. S.; Vial, J.; Fournie, B.	Errata

TÍTULO	AUTORES	MOTIVO
Erratum: Efficacy and safety of piascledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee (Clinical Rheumatology DOI: 10.1007/s10067-010-1384- 8)	Pavelka, K.; Coste, P.; Géher, P.; Krejci, G.	Errata
Estimation of the health and economic impact of chondroitin sulphate prescription in the treatment of knee and hand osteoarthritis compared to non-steroidal anti-inflammatory drugs in Catalonia	Rubio-Terrés, C.; Rubio-Rodríguez, D.; Möller, I.	Sem discussão do desfecho para SC
Functional indices in assessment of gonarthrosis treatment efficacy with structum and chondrolon	Maïko, Olu; Bagirova, G. G.	Publicação em caracteres não romanos
Hepatotoxicity associated with glucosamine and chondroitin sulfate in patients with chronic liver disease	Cerda, C.; Bruguera, M.; Parés, A.	Sem discussão do desfecho para SC
Impact of chondroitin sulphate on health utility in patients with knee osteoarthritis: towards economic analysis	Bruyère, O.; Scholtissen, S.; Neuprez, A.; Hiligsmann, M.; Toukouki, A.; Reginster, J. Y.	Sem discussão do desfecho para SC
In a 2-year double-blind randomized controlled multicenter study, chondroitin sulfate was significantly superior to celecoxib at reducing cartilage loss with similar efficacy at reducing disease symptoms in knee osteoarthritis patients	Pelletier, J. P.; Raynauld, J. P.; Beaulieu, A.; Bessette, L.; Morin, F.; de Brum-Fernandes, A. J.; Abram, F.; Dorais, M.; Verges, J.; Martel-Pelletier, J.	Anais de congresso
Less use of NSAIDs in long-term than in recent chondroitin sulphate users in osteoarthritis: a pharmacy-based observational study in France	Lagnaoui, R.; Baumevielle, M.; Begaud, B.; Pouyanne, P.; Maurice, G.; Depont, F.; Moore, N.	Sem discussão do desfecho para SC
Long-term effects of structum administration (according to data from multicenter trial)	Alekseeva, L. I.; Arkhangel'skaia, G. S.; Davydova, A. F.; Karmil'tseva, E. A.; Kogan, K. M.; Mazurov, V. I.; Rebrov, A. P.; Riabitseva, O. F.; Shemerovskaia, T. G.; Iakushin, S. S.	Publicação em caracteres não romanos
Long-term efficacy and safety of chondroitin sulphate (Structum, France) in patients with coxarthrosis	Shmitd, E. I.; Bilinskaya, M. A.; Belozeroval, I. V.; Soldatov, D. G.; Dmitrieva, M. E.	Publicação em caracteres não romanos
Long-term results of structum (R) administration (data from a multicenter trial)	Alekseeva, L. I.; Arkhangel'skaya, G. S.; Davydova, A. F.; Karmil'tseva, E. A.; Kogan, K. M.; Mazurov, V. I.; Rebrov, A. P.; Ryabitseva, O. F.; Shemerovskaya, T. G.; Yakushin, S. S.; Nasonova, V. A.; Soldatov, D. G.	Publicação em caracteres não romanos
Meriva®+Glucosamine versus Chondroitin+Glucosamine in patients with knee osteoarthritis: an observational study	Belcaro, G.; Dugall, M.; Luzzi, R.; Ledda, A.; Pellegrini, L.; Cesarone, M. R.; Hosoi, M.; Errichi, M.	Associação
Mitochondria: a new chondroitin sulphate therapeutic target for osteoarthritis	Montell, E.; Calamia, V.; Lopez-Armada, M.; Milano, J. V.; Ruiz-Romero, C.; Garcia, F. J. B.	Anais de congresso

TÍTULO	AUTORES	MOTIVO
Objective assesment of the effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis pain by functional mri: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial	Monfort, J.; Benito, P.; Sierpowska, J.; Blanco, L.; Contreras, O.; Lopez, M.; Pujol, J.	Anais de congresso
Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers	Volpi, N.	Sem discussão do desfecho para SC
Oral Bioavailability and Pharmacokinetics of Nonanimal Chondroitin Sulfate and Its Constituents in Healthy Male Volunteers	Volpi, N.; Mantovani, V.; Galeotti, F.; Bianchi, D.; Straniero, V.; Valoti, E.; Miraglia, N.	Sem discussão do desfecho para SC
Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers	Volpi, N.	Sem discussão do desfecho para SC
Osteoarthritis: Chondroitin sulfate long term utilization is cost-saving	Taieb, C.; Huichard, C.; Labeled, D.; Myon, E.;	Anais de congresso
Periodontitis disease as a model of inflammation and bone remodelling to study osteoarthritis drug effects. Results from a pilot study in oa patients treated with chondroitin sulfate	Gurt, A.; Lopez, C.; Sales, M. J.; Tio, L.; Benito, P.; Monfort, J.	Sem discussão do desfecho para SC
Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the management of knee osteoarthritis	Bruyère, O.	Estudo secundário
Pharmacoeconomic analysis of arthrosis treatment with chondroitin sulfate in comparison to NSAIs	Rubio-Terrés, C.; Möller Parera, I.; Campeny, E. T.; Vergés Milano, J.	Sem discussão do desfecho para SC
Pharmacoeconomic analysis of osteoarthritis treatment with chondroitin sulfate vs NSAIDs	Verges, J.; Tomas, E.; Moller, I.; Rubio, C.	Anais de congresso
Pharmacoeconomic aspects of use of structum in osteoarthritis	Alekseeva, L. I.; Mednikov, B. L.; Piiavskiĭ, S. A.; Nasonova, V. A.; Soldatov, D. G.	Publicação em caracteres não romanos
Pig-derived chondroitin sulfate attenuates mild knee joint pain in healthy middle and old aged people: - A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison trial	Sugino, T.; Fujita, M.; Sugawara, Y.; Kajimoto, O.	Publicação em caracteres não romanos
Potential effects of chondroitin sulfate on joint swelling: a GAIT report	Hochberg, M. C.; Clegg, D. O.	Estudo secundário
Prediction of total knee replacement in a 6-month multicentre clinical trial with chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: results from a 4-year observation	Raynaud, J. P.; Martel-Pelletier, J.; Dorais, M.; Abram, F.; Haraoui, B.; Choquette, D.; Morin, F.; Bessette, L.; Beaulieu, A.; Pelletier, J. P.	Anais de congresso
Results of multicenter clinical trial of the drug structum in Russia	Nasonova, V. A.; Alekseeva, L. I.; Arkhangelskaya, G. S.; Davydova, A. F.; Karmiltseva, E. A.; Kogan, K. M.; Mazurov, V. I.; Rebrov, A. P.; Ryabtseva, O. F.; Shemerovskaya, T. G.; Shmidt, E. I.; Yakushin, S. S.; Soldatov, D. G.	Publicação em caracteres não romanos
Role of chondroitin in osteoarthritis	Não localizado	Anais de congresso
Structum (chondroitin sulfate)--a new agent for the treatment of osteoarthritis	Alekseeva, L. I.; Benevolenskaia, L. I.; Nasonov, E. L.; Chichasova, N. V.; Kariakin, A. N.	Publicação em caracteres não romanos

TÍTULO	AUTORES	MOTIVO
Structum therapy of patients with rheumatoid arthritis	Shmidt, Y. L.; Belozero, I. V.; Akhmedzhanov, F. M.; Soldatov, D. G.	Publicação em caracteres não romanos
Study of the effect of chondroitin sulfate on pain in knee osteoarthritis patients assessed by functional mri: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial	Monfort, J.; Pujol, J.; Contreras-Rodriguez, O.; Llorente-Onaindia, J.; Lopez-Sola, M.; Blanco-Hinojo, L.; Deus, I.; Ortiz, H.; Montanes, E.; Campillo, M.; Sanchez, L.; Herrero, M.; Verges, J.; Benito, P.	Anais de congresso
The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination	Jackson, C. G.; Plaas, A. H.; Sandy, J. D.; Hua, C.; Kim-Rolands, S.; Barnhill, J. G.; Harris, C. L.; Clegg, D. O.	Sem discussão do desfecho para SC
The use of injectable chondroitin sulfate in combination with dosed physical exercise for the treatment of patients with hand osteoarthritis	Vasilyeva, L. V.; Evstratova, E. F.; Suslova, E. Yu.	Publicação em caracteres não romanos
Therapeutic effects of Arteparon in arthrosis	Rai Chi, Chen; Chay Chiew, Koh; Tao Chang, Hsu.	Sem discussão do desfecho para SC
Total Knee Replacement as a Knee Osteoarthritis Outcome: Predictors Derived from a 4-Year Long-Term Observation following a Randomized Clinical Trial Using Chondroitin Sulfate	Raynauld, J. P.; Martel-Pelletier, J.; Dorais, M.; Haraoui, B.; Choquette, D.; Abram, F.; Beaulieu, A.; Bessette, L.; Morin, F.; Wildi, L. M.; Pelletier, J. P.	Sem discussão do desfecho para SC
Treatment with chondroitin sulfate reduces cartilage volume loss in knee oa patients assessed by mri: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study	Pelletier, J. P.; Wildi, L. M.; Raynauld, J. P.; Beaulieu, A.; Bessette, L.; Morin, F.; Abram, F.; Dorais, M.; Martel-Pelletier, J.	Anais de congresso
Twenty-four-month clinical trial on the effects of chondroitin sulfate on structural changes in knee osteoarthritis patients as assessed by mri	Pelletier, J. P.; Beaulieu, A.; Bessette, L.; Morin, F.; Raynauld, J. P.; Fernandes, A.; Martel-Pelletier, J.	Anais de congresso
Usefulness of chondroitin sulfate in the treatment of hand osteoarthritis	Olivé-Marqués, A.	Estudo secundário

FONTE: A autora (2023)

LEGENDA: SC (sulfato de condroitina)

APÊNDICE 3 – CARACTERÍSTICAS DAS PUBLICAÇÕES INCLUIDAS (N=33)

TÍTULO	AUTORES	PUBLICAÇÃO	REVISTA	DESENHO	ARTICULAÇÃO AVALIADA	ITT	DOSE/DIA (mg)	TEMPO USO (meses)	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study.	Pelletier, J. P.; Raynaud, J. P.; Beaulieu, A. D.; Bessette, L.; Morin, F.; de Brum-Fernandes, A. J.; Delorme, P.; Dorais, M.; Palement, P.; Abram, F.; Martel-Pelletier, J.	2016	Arthritis Research & Therapy	Randomizado, duplo-cego, duplo-simulado controlado por ativo, multicentrico.	Joelho	194	1200	24	Determinar o efeito de SC 1.200 mg/dia versus celecoxibe 200 mg/dia na perda de volume da cartilagem (CVL) no compartimento lateral ao longo do tempo medido por RNIM.	Demonstrou através da RNIM, a superioridade do SC sobre o celecoxib na redução da CVL em pacientes com OA de joelho.
Chondroitin sulfate for the treatment of coxarthrosis and gonarthrosis - a prospective, multicenter, placebo-controlled, double-blind trial with 5-months follow-up.	Mazieres, B.; Loyau, G.; Menkes, C. J.; Valat, J. P.; Dreiser, R. L.; Charlot, J.; Masounabepuyanne, A.	1992	Revue Du Rhumatisme	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Joelho e quadril	114	2000	3	Avaliar o consumo de AINES, expresso em mg de diclofenaco equivalente.	Após três meses, os pacientes que tomavam SC 2000mg/dia estavam usando significativamente menos AINES persistindo na fase de acompanhamento, dois meses sem tratamento.
Chondroitin Sulfate in Osteoarthritis of the Knee: A Prospective, Double Blind, Placebo Controlled Multicenter Clinical Study.	Mazieres, B.; Combe, B.; Phan Van, A.; Tondut, J.; Grynfeldt, M.	2001	Journal of Rheumatology Copyright	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicentrico.	Joelho	130	1000	6	Avaliar a funcionalidade, osteoartrite de joelho (OAJ), pelo IFL em pacientes usando SC 1000 mg/dia 6 meses.	Houve tendência à eficácia de SC versus placebo e boa tolerabilidade após 3 meses persistindo por mais um mês. Sugere novas investigações.

TÍTULO	AUTORES	PUBLICAÇÃO	REVISTA	DESENHO	ARTICULAÇÃO AVALIADA	ITT	DOSE/DIA (mg)	TEMPO USO (meses)	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA.	Verbruggen, G.; Goemaere, S.; Veys, E. M.	1998	Osteoarthritis Cartilage	Randomizado, duplo cego controlado por placebo.	Dedos	119	1200	36	Avaliar as propriedades como droga modificadora da OA (DMOAD) do SC 1200mg/dia através de radiografias posteriores das articulações interfalângicas, por 36 meses.	Diminuição significativa no número de pacientes que evoluíram à fase erosiva da OA.
Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI.	Wildi, L. M.; Raynauld, J. P.; Martel-Pelletier, J.; Beaulieu, A.; Bessette, L.; Morin, F.; Abram, F.; Dorais, M.; Pelletier, J. P.	2011	Ann Rheum Dis	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, seguido de estudo aberto com S.C. multicêntrico.	Joelho	69	800	12	Determinar o resultado do tratamento com SC 800mg/dia na perda de volume da cartilagem, LMO, sinovite e sintomas da doença em pacientes OAJ.	Redução significativa na perda de volume de cartilagem na OA de joelho em seis meses e na LMO em 12 meses, indicando efeito protetor da estrutura articular do SC e novas informações <i>in vivo</i> sobre seu modo de ação na OA do joelho.
Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial.	Michel, B. A.; Stucki, G.; Frey, D.; DeVathaire, F.; Vignon, E.; Bruehlmann, P.; Uebelhart, D.	2005	Arthritis Rheum	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Joelho	300	800	24	Determinar a eficácia do SC 800mg/dia na inibição da perda de cartilagem na OAJ, avaliada por Rato-X durante 24 meses.	A progressão da perda de cartilagem na osteoartrite (OA) foi reduzida no tratamento a longo prazo. Sugere novos estudos.
Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate preparations from different origin	Fardellone, P.; Zaim, M.; Saurel, A. S.; Maheu, E.	2013	The Open Rheumatology Journal	Randomizado, duplo-cego, duplo-placebo, grupos	Joelho	837	1000	6	Comparar o efeito do SC de origens diferentes, aviária e bovina na OAJ através da alteração	SC de origem aviária e bovina apresentaram eficácia semelhante na melhora da dor EVA, escore IFL e

TÍTULO	AUTORES	PUBLICAÇÃO	REVISTA	DESENHO	ARTICULAÇÃO AVALIADA	ITT	DOSE/DIA (mg)	TEMPO USO (meses)	OBJETIVO	CONCLUSÃO
(avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee.				paralelo, controlado por ativo, multicêntrico.					média da dor EVA e escore IFL durante 6 meses.	segurança.
Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis.	Morreale, P.; Manopulo, R.; Galati, M.; Boccanera, L.; Saponati, G.; Bocchi, L.	1996	J Rheumatol	Randomizado, duplo cego, duplo simulado (placebo e diclofenaco sodico), multicêntrico.	Joelho	146	1200	3	Avaliar a eficácia clínica através do IFL, dor espontânea e sob carga do SC 1200mg/dia em comparação ao diclofenaco sódico na OAJ, durante três meses.	A atividade do SC é lenta, cresce gradativamente e persiste por um período após o tratamento dom SC. Diclofenaco sódico tem ação rápida que se extingue ao final do tratamento.
Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI.	Railhac, J. J.; Zaim, M.; Saurel, A. S.; Vial, J.; Fournie, B.	2012	Clinical Rheumatology	Randomizado, duplo cego, controlado por placebo, de grupos paralelos, multicêntrico.	Joelho	43	1000	12	Avaliar a associação entre os sintomas clínicos e o volume da cartilagem via RNM, na OA de joelho após 12 meses de uso do SC 1000 mg/dia.	Houve melhora superior do volume de cartilagem no grupo teste em relação ao placebo e melhora clínica semelhante entre os dois grupos. A RNM é eficaz ao avaliar a ação das DMOA do joelho.
Effect of chondroitin sulfate on soluble biomarkers of osteoarthritis: a method to analyze and interpret the results from an open-label trial in unilateral knee osteoarthritis patients.	Möller, I.; Gharbi, M.; Martinez Serrano, H.; Herrero Barbero, M.; Verges Milano, J.; Henrotin, Y.	2016	BMC Musculoskeletal Disorders	Prospectivo, observacional e aberto.	Joelho	61	800	6	Investigar os efeitos do SC sobre os níveis de fragmentos do colágeno tipo II no soro de pacientes OAJ.	Propôs uma nova abordagem à análise e interpretação da variação individual nos níveis de biomarcadores e introduz a noção de respondedores metabólicos como indicadores na avaliação da OA.

TÍTULO	AUTORES	PUBLICAÇÃO	REVISTA	DESENHO	ARTICULAÇÃO AVALIADA	ITT	DOSE/DIA (mg)	TEMPO USO (meses)	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study.	Mazieres, B.; Hucher, M.; Zaim, M.; Garner, P.	2007	Annals of Rheumatic Diseases	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico e multinacional.	Joelho	307	1000	6	Avaliar a tolerância e eficácia (dor EVA e IFL) do SC 1000mg/dia, OAJ, 6 meses.	SC não apresentou eficácia na dor e no IFL e teve boa tolerância
Effect of chondroitin sulphate on synovitis of knee osteoarthritic patients.	Tío, L.; Orellana, C.; Pérez-García, S.; Piqueras, L.; Escudero, P.; Juarraz, Y.; Garcia-Giralt, N.; Montañés, F.; Farran, A.; Benito, P.; Gomariz, R. P.; Sanz, M. J.; Monfort, J.	2017	Medicina Clinica	Randomizado, simples-cego e controlado por ativo (paracetamol).	Joelho	70	800	6	Avaliar a ação do SC 800mg/dia na sinovite em pacientes OAJ, 6 meses. Auxiliar no entendimento dos mecanismos bioquímicos decorrentes da sinovite.	SC preveniu ou reduziu a sinovite e melhorou os sintomas da OA.
Effectiveness of chondroitin sulphate in patients with concomitant knee osteoarthritis and psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Möller, I.; Pérez, M.; Monfort, J.; Benito, P.; Cuevas, J.; Perna, C.; Doménech, G.; Herrero, M.; Montell, E.; Vergés, J.	2010	Osteoarthritis Cartilage	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.	Joelho	116	800	3	Avaliar a eficácia do SC 800mg/dia na OAJ sintomática concomitante à psoríase, durante 6 meses.	SC foi seguro e eficaz para OA e colaborou na melhora da psoríase plantar, reduzindo o uso de AINES, contraindicados à psoríase.

TÍTULO	AUTORES	PUBLICAÇÃO	REVISTA	DESENHO	ARTICULAÇÃO AVALIADA	ITT	DOSE/DIA (mg)	TEMPO USO (meses)	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Effectiveness of Non-Animal Chondroitin Sulfate Supplementation in the Treatment of Moderate Knee Osteoarthritis in a Group of Overweight Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study.	Rondanelli, M.; Braschi, V.; Gasparri, C.; Nichetti, M.; Faliva, M. A.; Peroni, G.; Naso, M.; Iannello, G.; Spadaccini, D.; Miraglia, N.; Putignano, P.; Alaiwan, T. A.; Perna, S.	2019	Nutrients	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Joelho	60	600	3	Investigar os efeitos do SC 600 mg/dia, origem bacteriana, sobre a inflamação, dor e funcionalidade em pacientes OAJ e sobrepeso, durante 3 meses.	Houve melhora nos marcadores da inflamação, dor e funcionalidade do joelho.
Effects of chondroitin sulfate on brain response to painful stimulation in knee osteoarthritis patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study.	Monfort, J.; Pujol, J.; Contreras-Rodriguez, O.; Llorente-Onaindia, J.; Lopez-Sola, M.; Blanco-Hinojo, L.; Verges, J.; Herrero, M.; Sanchez, L.; Ortiz, H.; Montanes, F.; Deus, J.; Benito, P.	2017	Medicina Clínica	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	joelho	49	800	4	Analisar o efeito do SC 800mg/dia, versus placebo, na resposta cerebral à estimulação dolorosa do joelho em pacientes OAJ através da RNM funcional, período de 4 meses.	A dor sob pressão entre o fêmur e a patela reduziu no grupo teste, fato observado na RNM funcional do cérebro.
Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study.	Uebelhart, D.; Thonar, E. J.; Delmas, P. D.; Chantaine, A.; Vignon, E.	1998	Osteoarthritis Cartilage	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	joelho	46	800	12	Relatar a tolerância e eficácia clínica (dor e mobilidade), radiológica ou biológica do SC 800mg/dia em pacientes OAJ, 24 meses.	O SC é eficaz, seguro, auxilia na estabilidade do espaço articular e modula o metabolismo ósseo no tratamento da OA de joelho.

TÍTULO	AUTORES	PUBLICAÇÃO	REVISTA	DESENHO	ARTICULAÇÃO AVALIADA	ITT	DOSE/DIA (mg)	TEMPO USO (meses)	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Efficacy and safety of piacledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee.	Pavelka, K.; Coste, P.; Géher, P.; Krejci, G.	2010	Clinical Rheumatology	Randomizado, duplo-cego e duplo-manequim de grupos paralelos, controlado, multinacional, multicêntrico.	Joelho	357	1200	6	Comparar a variação do índice WOMAC após o tratamento da OAJ utilizando abacate insaponificável de soja 300 mg ao dia ou SC 1200mg/dia durante 6 meses. O efeito residual foi avaliado por 2 meses.	A eficácia e segurança de ambos os produtos foi considerada boa a excelente por mais de 80% dos pacientes. O abacate pode possibilitar maior adesão ao tratamento por ser administrado 1/dia contra 3/dia do SC.
Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo.	Bourgeois, P.; Chales, G.; Dehais, J.; Delcambre, B.; Kuntz, J. L.; Rozenberg, S.	1998	Osteoarthritis Cartilage	Randomizado, duplo-cego e duplo-manequim em grupos paralelos, controlado por placebo.	Joelho	127	1200	3	Comparar a eficácia e a tolerabilidade do SC 1200 mg/dia gel oral ao SC 400 mg 3/dia cápsulas versus placebo, OAJ, 3 meses.	A dor e o IFL tiveram melhora significativa nos grupos SC em relação ao placebo. Os grupos SC, 1/dia ou 3/dia, não apresentaram diferença importante durante a avaliação.
Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis.	Bucci, L.; Poór, G.	1998	Osteoarthritis Cartilage	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, dois centros.	Joelho	85	800	6	Avaliar eficácia e tolerância do SC 800 mg/dia por 6 meses na OAJ. Dor mobilidade, IFL, condição clínica.	SC foi considerado superior ao placebo nos critérios dor, capacidade na caminhada, IFL, condição clínica. Ambos obtiveram a tolerância semelhante.
Efficacy of Chondroitin Sulfate for Painful Knee Osteoarthritis: A One-Year, Randomized, Double-Blind,	Morita, M.; Yamada, K.; Date, H.; Hayakawa, K.; Sakurai, H.; Yamada, H.	2018	Biological & Pharmaceutical Bulletin	Randomizado, duplo-cego, de comparação de dose, multicêntrico	Joelho	73	260mg x 1560mg	12	Comparar as doses de SC 260 e 1560 mg/dia e avaliar os desfechos dor EVA e IFL durante 12 meses.	A maior dose resultou em melhora da dor com mais rapidez no grupo de gravidade superior. SC é eficaz para dor e seguro na OAJ.

TÍTULO	AUTORES	PUBLICAÇÃO	REVISTA	DESENHO	ARTICULAÇÃO AVALIADA	ITT	DOSE/DIA (mg)	TEMPO USO (meses)	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Multicenter Clinical Study in Japan. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study.	Zegels, B.; Crozes, P.; Uebelhart, D.; Bruyere, O.; Reginster, J. Y.	2013	Osteoarthritis and Cartilage	Randomizado, comparativo, duplo-cego e duplo-simulado, multicêntrico, multinacional.	Joelho	353	1200	3	Avaliar a eficácia e segurança do SC 1200 mg 1 sachê/dia versus SC 400mg 3capsulas/dia e versus placebo na OAJ, 3 meses.	A administração do SC em dose única ou fracionada apresentou resultados semelhantes e superiores quando comparados ao placebo.
European multicenter study on effectiveness of chondroitin sulfate in gonarthrosis: a new look at biochemical and radiologic results.	Uebelhart, D.; de Vathaire, F.	2000	Presse Med	Randomizado, duplo cego, multicêntrico.	Joelho	110	800	12	Analisar o efeito do SC 800mg/dia, OAJ, durante 12 meses em ciclos alternados a cada 3 meses.	O grupo SC apresentou melhora na dor EVA, IFL e consumo de analgésico superior ao placebo.
Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis.	Clegg, D. O. et al.	2006	N Engl J Med	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e celecoxibe, multicêntrico. Comparação de Glucosamina e condroitina.	Joelho	1583	1200	6	Comparar a eficácia de SC 1200mg/dia, Glucosamina, associação SC e glucosamina, celecoxibe e placebo, OAJ, 6 meses.	Glucosamina e SC, isolados ou combinados, não apresentaram redução significativa da dor.

TÍTULO	AUTORES	PUBLICAÇÃO	REVISTA	DESENHO	ARTICULAÇÃO AVALIADA	ITT	DOSE/DIA (mg)	TEMPO USO (meses)	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo.	Uebelhart, D.; Malaise, M.; Marcolongo, R.; de Vathaire, F.; Piperno, M.; Mailleux, E.; Fioravanti, A.; Matoso, L.; Vignon, E.	2004	Osteoarthritis Cartilage	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico.	Joelho	110	800	12	Investigar a eficácia e a tolerabilidade do SC 800 mg/dia, OAJ, 12 meses em ciclos alternados a cada 3 meses.	SC reduziu a dor e melhorou o IFL, reduziu a progressão radiológica da redução do espaço articular e apresentou características DMOA.
Levels of serum biomarkers from a two-year multicentre trial are associated with treatment response on knee osteoarthritis cartilage loss as assessed by magnetic resonance imaging: an exploratory study.	Martel-Pelletier, J.; Raynaud, J. P.; Mineau, F.; Abram, F.; Patement, P.; Delorme, P.; Pelletier, J. P.	2017	Arthritis Research & Therapy	Post hoc usou a coorte de pacientes de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, duplo-simulado controlado, multicêntrico.	Joelho	194	1200	24	Determinar a possibilidade de biomarcadores séricos indicarem resposta ao tratamento da OAJ ao SC 1200 mg/dia, 24 meses, na redução da perda de volume da cartilagem. Estudo post-hoc.	Indica que o SC reduz a perda de volume da cartilagem articular na OAJ pouco inflamada ou maior nível de catabolismo.
Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Kahan, A.; Uebelhart, D.; De Vathaire, F.; Delmas, P. D.; Reginster, J. Y.	2009	Arthritis Rheum	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multinacional, multicêntrico.	Joelho	622	800	24	Avaliar a progressão radiográfica e alteração nos sintomas da OAJ tratada com SC 800 mg/dia, 24 meses	Os resultados sugerem que o SC pode agir como DMOA.

TÍTULO	AUTORES	PUBLICAÇÃO	REVISTA	DESENHO	ARTICULAÇÃO AVALIADA	ITT	DOSE/DIA (mg)	TEMPO USO (meses)	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Open trial with chondroitinsulfate in the treatment of osteoarthritis of the hip-, knee- and fingerjoints. 1996.	Leeb, B. F.; Petera, P.; Neumann, K.	1996	Wiener Medizinisch e Wochenschrift	Observacional, multicentrico, aberto	Dedos, quadril e joelho	61	1600 (2 semana s) e 800 (10 semana s)	3	Interpretar a eficácia do SC 1600mg/dia (2 semanas) e 800mg/dia (10 semanas) em pacientes com OA descompensada de joelho, quadril e dedos.	Houve redução significativa da dor e no consumo de AINES. Sem relatos de eventos adversos relacionados ao tratamento.
Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT).	Reginster, J. Y.; Dudler, J.; Blicharski, T.; Pavelka, K.	2017	Ann Rheum Dis	Randomizado, duplo-cego, duplo-simulado, 3 braços, controlado por placebo e comparador ativo, multicentrico e multinacional	Joelho	604	800	6	Avaliar o resultado do SC grau farmacêutico 800mg/dia versus placebo e celecoxibe, 6 meses, OAJ.	Houve semelhança na redução da dor (EVA) e melhora no IFL para celecoxibe e SC, ambos superiores ao placebo.
Radiological progression of internal femorotibial osteoarthritis in gonarthrosis - Effect of chondroitin sulfates ACS4-ACS6 as a Structure Modifying Drug in knee OA (SMOAD).	Mathieu, P.	2002	Presse Medicale	Randomizado, duplo-cego controlado por placebo.	Joelho	300	800	24	Acompanhar a alteração na largura mínima do espaço articular, a espessura média e a superfície média da cartilagem na função femorotibial interna do joelho, durante o tratamento SC 800mg/dia, 24 meses.	SC apresentou resultado superior ao placebo nos critérios estabelecidos na avaliação da articularização do joelho.

TÍTULO	AUTORES	PUBLICAÇÃO	REVISTA	DESENHO	ARTICULAÇÃO AVALIADA	ITT	DOSE/DIA (mg)	TEMPO USO (meses)	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Responder Profile to Pharmaceutical-Grade Chondroitin Sulfate: An Analysis of the CONCEPT Trial.	Bruyère, O.; Dardenne, N.; Donneau, A. F.; Reginster, J. Y.	2020	Adv Ther	Post-hoc usou a corte de pacientes de um estudo randomizado, duplo-cego, duplo-simulado, 3 braços, controlado por placebo e comparador ativo.	Joelho	199	800	6	Determinar se o perfil do paciente e características da doença interferem no resultado do tratamento SC 800mg/dia, OAJ, 6 meses. Estudo post-hoc	O tratamento surte melhor resultado quando administrado precocemente.
Short- and Long-Term Effectiveness of Supplementation with Non-Animal Chondroitin Sulphate on Inflammation, Oxidative Stress and Functional Status in Obese Subjects with Moderate Knee Osteoarthritis before and after Physical Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Rondanelli, M.; Miraglia, N.; Putignano, P.; Peroni, G.; Faliva, M. A.; Naso, M.; Gasparri, C.; Infantino, V.; Nichetti, M.; Volpi, N.; Capitani, F.; Mantovani, V.; Perna, S.	2020	Antioxidants (Basel)	Randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Joelho	48	600	2	Identificar a eficácia do SC 600 mg/dia, origem bacteriana, 2 meses, OAJ na fase aguda e pacientes obesos.	Os pacientes apresentaram melhora ao avaliar o processo inflamatório, função do joelho, perfil metabólico e composição corporal.

TÍTULO	AUTORES	PUBLICAÇÃO	REVISTA	DESENHO	ARTICULAÇÃO AVALIADA	ITT	DOSE/DIA (mg)	TEMPO USO (meses)	OBJETIVO	CONCLUSÃO
Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center.	Gabay, C.; Medinger-Sadowski, C.; Gascon, D.; Kolo, F.; Finckh, A.	2011	Arthritis Rheum	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Mãos	162	800	6	Avaliar o efeito nos sintomas da OA das mãos durante o uso de SC 800mg/dia, 6 meses.	A dor e a função das mãos teve melhora significativa e o SC apresentou bom perfil de segurança.
The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial.	Sawitzke, A. D.; Shi, H.; Finco, M. F.; Dunlop, D. D.; Bingham, C. O., 3rd; Harris, C. L.; Singer, N. G.; Bradley, J. D.; Silver, D.; Jackson, C. G.; Lane, N. E.; Oddis, C. V.; Wolfe, F.; Lisse, J.; Furst, D. E.; Reda, D. J.; Moskowitz, R. W.; Williams, H. J.; Clegg, D. O.	2008	Arthritis Rheum	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e celecoxibe, multicêntrico. Comparação Glucosamina e condroitina	Joelho	662	1200	24	Avaliar o espaço articular na OAJ durante o tratamento SC 1200mg/dia, Glucosamina, associação SC e glucosamina, celecoxibe e placebo, 24 meses.	Nenhum dos tratamentos apresentou melhora significativa na perda de espaço articular do joelho comparados ao placebo, após 24 meses. Os pacientes de menor gravidade (K/L 2) demonstraram maior sensibilidade ao tratamento.

FONTE: A autora (2023).

LEGENDA: n (número de estudos), SC (sulfato de condroitina), AINES (anti-inflamatórios não esteroidais), OA (osteoartrite) DMOA (droga modificadora da OA), EVA (escala visual analógica), IFL (índice funcional de Lequesne), LMO (lesão subcondral da medula óssea), SYSADOA (medicamentos de ação lenta para tratamento a OA), CVL (volume de cartilagem no compartimento lateral do joelho), OAJ (osteoartrite de joelho), K/L (Kellgren e Lawrence).

NOTA: Objetivo e conclusão foram citados conforme os critérios estabelecidos para o desfecho primário.