



## ARTIGO DE REVISÃO

# ANÁLISE DA EFICÁCIA DE NUTRACÊUTICOS NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE: REVISÃO DE LITERATURA

## ANALYSIS OF THE EFFICACY OF NUTRACEUTICALS IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS: LITERATURE REVIEW

Ana Luísa Braga Campos<sup>1</sup>, Renato Ventura<sup>2</sup>

### Resumo

A osteoartrite (OA) é a doença articular crônica mais frequente e confere um alto grau de incapacidade devido as limitações funcionais e as dores. A utilização de fontes naturais, conhecidos como nutracêuticos, para o tratamento da OA são alvos de pesquisas na atualidade. Essa pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica, na qual foram analisados 27 estudos com o objetivo de avaliar a eficácia dos derivados de colágeno, ácido hialurônico, metilsulfonilmetano, glucosamina e condroitina, individualmente e combinados, no tratamento e evolução da osteoartrite. Conclui-se que os nutracêuticos apresentam melhores resultados no tratamento a longo prazo. Percebe-se, também, que as combinações entre as substâncias e as maiores doses geram melhores avaliações dos pacientes. O colágeno, hidrolisado e não hidrolisado, mostram resultados melhores em relação ao uso de glicosaminoglicanos de forma isolada, SG e SC. O uso do ácido hialurônico combinado aos glicosaminoglicanos obtiveram melhores resultados quando comparados com o uso de SG e SC isoladamente. Quanto ao MSM, foi melhor avaliado em combinação com os glicosaminoglicanos.

**Descritores:** Osteoartrite, Nutracêuticos, Colágeno, Ácido Hialurônico, Glicosaminoglicanos, Metilsulfonilmetano.

### Abstract

Osteoarthritis (OA) is the most common chronic joint disease and has a high degree of disability due to functional limitations and pain. The use of natural sources, known as nutraceuticals, for the treatment of OA is currently the subject of research. This research is a bibliographic review, in which 27 studies were analyzed with the aim of evaluating the effectiveness of collagen derivatives, hyaluronic acid, methylsulfonylmethane, glucosamine and chondroitin, individually and combined, in the treatment and evolution of osteoarthritis. It is concluded that nutraceuticals show better results in long-term treatment. It was also noted that combinations of substances and higher doses led to better patient evaluations. Hydrolyzed and non-hydrolyzed collagen show better results than glycosaminoglycans alone, SG and SC. The use of hyaluronic acid combined with glycosaminoglycans obtained better results when compared to the use of SG and SC alone. MSM was better evaluated in combination with glycosaminoglycans.

**Keywords:** Osteoarthritis, Nutraceuticals, Collagen, Hyaluronic Acid, Glycosaminoglycans, Methylsulfonylmethane.

<sup>1</sup>Graduanda do 10º período de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas-MG.

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM – Ortopedista e Traumatologista – Membro Titular da SBOT – Membro da ABOOM



A osteoartrite (OA) é a doença articular crônica mais frequente de origem inflamatória, com progressão lenta e persistente, que afeta toda a articulação. Acomete, principalmente, joelhos, quadris, mão e pés, e sua prevalência vem crescendo em todo o mundo devido ao aumento da expectativa de vida da população. Estima-se que 64 milhões de brasileiros em 2050 terão idade superior a 60 anos, e, apesar de a OA não ser considerada uma doença degenerativa, está relacionada ao envelhecimento<sup>24</sup>. Além disso, ela possui um alto grau de incapacidade devido as limitações funcionais e as dores, o que a evidencia como grande impacto social e econômico, principalmente na saúde pública<sup>13</sup>.

Entende-se que o funcionamento correto da articulação está relacionado com seu formato e com sua propriedade biomecânica, na qual a cartilagem articular hialina é a principal responsável. Os condrócitos são as células encarregadas de sintetizar a matriz cartilaginosa que sofre constante processo de reparação estimulado por metaloproteinases (MMP). Essas células estão imersas em água, colágeno tipo II, predominantemente e proteoglicanos, formando a matriz extracelular<sup>31</sup>.

O processo patológico da osteoartrite é motivado por fatores mecânicos, inflamatórios e genéticos que levam ao desequilíbrio entre a degradação e a síntese da matriz cartilaginosa, resultando em maior catabolismo dos elementos constituintes. Os sinalizadores dessa degradação e o desbalanço metabólico são produtos de mediadores inflamatórios e cascatas de citocinas. Sabe-se que os tecidos mais atingidos são a cartilagem hialina, o osso subcondral e a membrana sinovial, porém a cápsula articular e os ligamentos também estão sujeitos as consequências da inflamação<sup>28</sup>.

Substâncias como a interleucina 1beta (IL-1beta) e fator de necrose tumoral produzidas pelos condrócitos e células sinoviais patogênicas, diminuem a síntese de colágenos e aumentam os mediadores catabólicos, as metaloproteinases (MMPs), interleucina 8 (IL-8), interleucina 6 (IL-6), prostaglandina E2 (PGE2) e óxido nítrico (NO). Como resposta a esse processo, os condrócitos se proliferam na tentativa de suprir a degradação da cartilagem, entretanto esse reparo não é possível e essas células acabam sofrendo apoptose. Estabelecidos as duas principais características dos condrócitos osteoartros, a senescência prematura e a apoptose, a doença se perpetua progressivamente lesionando os tecidos articulares<sup>28,24</sup>.

A dor é o principal sintoma limitante da OA e o que leva o paciente a procurar assistência médica. Além disso a doença também pode manifestar rigidez, limitação da amplitude de movimento, diminuição da força e edema da articulação acometida. Esses sintomas de caráter localizado, com dor acentuada em pontos da articulação e exacerbada por movimento, combinado com ausência de sinais sistêmicos inflamatórios e presença de alterações radiográficas sugerem o diagnóstico de OA<sup>19</sup>.

O tratamento visa principalmente alívio dos sintomas e melhora da qualidade de vida. A abordagem não farmacológica inclui exercícios adequados, evitar situações que agravam as dores, estimular práticas saudáveis e a perda de peso. Já o tratamento farmacológico até algumas décadas atrás era postulado

no uso de AINES, analgésicos simples, infiltrações com corticóide na articulação acometida e tratamento cirúrgico<sup>13,8,9</sup>.

A utilização de fontes naturais, conhecidos como nutracêuticos, para o tratamento da OA são alvos de pesquisas na atualidade. Os derivados de colágeno, tipo II hidrolisado e tipo II não hidrolisado, ácido hialurônico, metilsulfonilmetano, glucosamina e condroitina são substâncias que vem sendo estudadas como possíveis drogas capazes de modificar a progressão natural da doença<sup>8</sup>.

Sendo assim, o objetivo desse estudo é realizar uma revisão elucidando os resultados obtidos a partir do uso dessas substâncias para o tratamento da osteoartrite e analisar sua eficácia quanto a melhor progressão dessa doença.

## OBJETIVOS

### Objetivo Geral

Avaliar a eficácia dos derivados de colágeno, ácido hialurônico, metilsulfonilmetano, glucosamina e condroitina, individualmente e combinados, no tratamento e evolução da osteoartrite.

### Objetivos Específicos

- Compreender a função dessas substâncias no processo de reparo articular e alívio da dor.

## JUSTIFICATIVA

Considerando-se o aumento da expectativa de vida da população brasileira e a fisiopatologia da osteoartrite, que está relacionada ao envelhecimento, observa-se o consequente crescimento da prevalência dessa doença. Por ser incapacitante fisicamente e socialmente, a OA é considerada um problema de saúde pública devido aos gastos relacionados ao tratamento e as limitações dos pacientes, que muitas vezes são afastados de suas atividades laborais. As novas pesquisas procuram medicamentos que não somente aliviam a dor, mas alteram a progressão desfavorável da doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes que sofrem diariamente com as limitações impostas por ela. Diante da relevância desse assunto, a presente revisão propõe-se a avaliar a eficácia dessas novas vertentes de tratamento e auxiliar nas futuras abordagens terapêuticas para a osteoartrite.

## METODOLOGIA

Esse estudo consiste em uma revisão bibliográfica, de natureza qualitativa exploratória. A pesquisa foi direcionada por meio do levantamento bibliográfico, utilizando como bases de dados os portais virtuais públicos de periódicos científicos presentes no Google Acadêmico e na Biblioteca Virtual de Saúde: LILACS, MEDLINE, SCIELO. Utilizou-se de descritores selecionados de acordo com a temática do estudo, sendo eles: "osteoartrite", "colágeno", "ácido hialurônico", "metilsulfonilmetano", "glucosamina" e "condroitina". Os documentos foram analisados e selecionados elegendo os que abordassem o assunto proposto, publicados entre os anos de 2015 a 2023, disponíveis na íntegra e nos idiomas português, inglês e espanhol. A busca resultou em 419 publicações, das quais foram selecionadas 27, após leitura



dos resumos, exclusão dos trabalhos que não abordaram o tema proposto e artigos repetidos.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os nutraceuticos são substâncias bioativas que proporcionam benefícios médicos à saúde, tanto na prevenção quanto no tratamento de doenças crônicas. O desenvolvimento das pesquisas e produção dos suplementos naturais aumentou consideravelmente devido a maior conscientização do consumidor pela busca de práticas saudáveis e pela eficácia dos compostos, utilizados de maneira isolada ou em associação com outras medicações, comprovada por trabalhos científicos<sup>2</sup>. No presente trabalho será abordado os principais nutraceuticos utilizados para o tratamento da OA.

O colágeno é uma proteína sintetizada pelo próprio organismo humano a partir de aminoácidos absorvidos com a digestão. Ele também pode ser obtido de diversas espécies animais, no Brasil a maior parte é proveniente dos subprodutos da indústria de carne. Já na forma industrializada, esse colágeno de origem animal pode ser submetido a um processo de hidrólise, na qual o colágeno insolúvel passa a ter uma forma biologicamente passível de absorção no organismo humano<sup>1</sup>.

A característica mais importante do colágeno hidrolisado (CH) é a sua composição de aminoácidos, fornecendo um alto nível de glicina e prolina, duas substâncias essenciais para a estabilidade e a regeneração das cartilagens. Portanto, apresenta efeitos benéficos ao organismo<sup>1</sup>. O CH utilizado como tratamento a longo prazo, segundo Gonçalves GB, 2021, é responsável por melhoras na função articular e redução da dor. Os pacientes com doenças articulares que consumiam 10 miligramas de CH diariamente apresentaram melhores resultados em comparação com aqueles que estavam consumindo 1,5 gramas de sulfato de glucosamina<sup>11</sup>.

Além disso, de acordo com Cruz DS, 2021, o consumo de CH estimula a síntese de colágeno nas cartilagens auxiliando no desbalanço do processo patológico. Ele relata em sua tese que essa substância não possui efeitos adversos em seu consumo e recomenda a utilização de 10 mg diários, indo ao encontro da dosagem postulada por Gonçalves GB, 2021. Cita ainda o estudo realizado com o colágeno hidrolisado na dose de 10 mg foi importante na manutenção do colágeno II contribuindo no fortalecimento das articulações, sendo mais evidente nas de maior sustentabilidade (quadril, joelho), além de melhorar a elasticidade e a hidratação dos tecidos<sup>10, 11</sup>.

Peptídeos de colágeno hidrolisado ainda são melhores absorvidos no organismo pelo fato de serem moléculas menores, então garantem melhor aproveitamento<sup>10</sup>. Medicamentos que tem formulação com substâncias antioxidantes garantem também melhor absorção, pois participam de reações de hidroxilação da prolina, um dos componentes do colágeno. As vitaminas A, C, E são exemplos<sup>14</sup>.

Já o colágeno tipo II não hidrolisado (CNH II) é mais abundante no tecido cartilaginoso e mais indicado para as patologias associadas a articulações e cartilagens. É uma substância que não tem absorção no trato gastrointestinal, já que sua função é imunomoduladora, reduzindo a resposta inflamatória mediada

das células T reguladoras contra o colágeno articular, diminuindo então, o processo da inflamação articular<sup>14, 27</sup>.

O estudo de Sadigursky D, 2020, analisou 106 pacientes entre 60 e 80 anos com OA de joelho e os separou randomicamente, um grupo seguiu o tratamento tradicional e conservador e o grupo experimental usou 40 mg de colágeno tipo II não hidrolisado diariamente por 90 dias. Os dois grupos foram submetidos a prática de exercícios físicos, instruções nutricionais durante esse período e receberam analgésicos ou opioides caso necessitassem de alívio para dor. Os pacientes foram avaliados no primeiro dia e após a intervenção utilizando escalas para avaliação de dor (Escala Visual Analógica), de funcionalidade (WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities, conhecida como índice de osteoartrite) e radiografia. O resultado do trabalho identificou significativa diferença entre os pacientes. O grupo medicado com CNH II demonstrou melhora da dor, da limitação da articulação e da qualidade de vida, concluindo o benefício do uso dessa substância<sup>27</sup>.

A revisão realizada por Prabhoo R, 2018, também revela benefícios significativos em pacientes submetidos a uma dose de 40 mg diárias do colágeno tipo II por 4 meses. A eficácia foi determinada por meio da avaliação da articulação do joelho, grau de flexão e extensão, além do alívio da dor após exercício físico. Além disso, o CNH II foi melhor avaliado pelos pacientes quando comparado a combinação de glucosamina e condroitina<sup>22</sup>.

Quanto a origem do colágeno tipo II não desnaturado utilizado para a suplementação, vários estudos avaliam a cartilagem de frango como precursora. Em sua maioria utilizaram o colágeno extraído do esterno do frango para os testes clínicos com pacientes diagnosticados com OA. Os trabalhos que citaram essa fonte de colágeno obtiveram resultados satisfatórios ao final da pesquisa<sup>17, 18, 32</sup>.

Uma substância utilizada como fonte de pesquisa para fonte de nutraceuticos é a membrana natural da casca do ovo (NEM) de galinha, localizada entre a casca calcificada e a clara do ovo. É composta primeiramente por proteínas, como colágeno tipo I, mas também é rica em glicosaminoglicanos e ácido hialurônico. E é por possuir essas duas substâncias que a NEM pode promover a saúde da cartilagem reduzindo dor e rigidez em pacientes com OA<sup>26</sup>.

O estudo duplo cego, placebo-controle, conduzido por Kiers JL e Bult JHF, 2021, selecionou participantes de 40 a 75 anos de idade com OA de joelho. Metade deles receberam 300 mg de NEM durante 12 semanas e a outra metade, placebo. Os participantes começaram a ser avaliados com 1 semana de tratamento e obtiveram resultados satisfatórios quanto a melhora da dor e do desempenho em atividades diárias e variadas. Ao longo do período as avaliações positivas se mantiveram, comprovando melhoria duradoura<sup>15</sup>.

Um segundo trabalho estimou os benefícios da NEM em doses diferentes. O estudo randomizado, caso controle e duplo-cego realizado com 80 pacientes, dividiu-os em 3 grupos, um grupo utilizando placebo, outro com 300 mg de NEM diários e o outro com 500 mg de NEM diários durante um ano. Além da suplementação os participantes tiveram acompanhamento nutricional e realizaram atividade física por 9 semanas. Ao



final, os grupos que receberam a substância tiveram melhoras significantes dose dependentes, sendo os resultados melhores avaliados pelos pacientes que tomaram 500mg da NEM<sup>5</sup>.

Outro estudo disponibilizou a membrana da casca do ovo aos participantes na dosagem de 450 mg dissolvida em água por 12 semanas. Ao final do trabalho a autora concluiu que o consumo diário de NEM melhorou significativamente a capacidade física individual, reduziu a rigidez a partir do quinto dia de suplementação<sup>12</sup>.

Sobre os componentes da membrana da casca do ovo, a glucosamina é uma substância precursora de glicosaminoglicanos, importante constituinte da cartilagem. Estudos recentes demonstram o potencial anti-inflamatório dessa substância, sendo bastante aplicada no tratamento da OA<sup>6</sup>.

Sabe-se que a glucosamina inibe a ativação de genes envolvidos na resposta inflamatória local e reduz a destruição da cartilagem. O estudo de Sun Y, 2020, concluiu que o sulfato de glucosamina (SG) oral suplementa a matriz cartilaginosa, retarda sua degradação e facilita a síntese de proteínas locais e secreção da matriz pelos condrócitos, o que melhora a estrutura articular. Os benefícios relatados pelos pacientes foram significativos para aqueles que consumiram 0,5g, três vezes ao dia por seis semanas<sup>23, 30</sup>.

A condroitina também é um componente da matriz extracelular cartilaginosa, presente em glicosaminoglicanos, que promove atividade anti-inflamatória e crescimento de células. Esse mecanismo é devido a propriedade reguladora do sistema complemento apresentada pelo sulfato de condroitina (SC), a qual inibe a formação de complexos imuno-dependentes degradadores de membrana e diminui a formação de citocinas pró inflamatórias<sup>34</sup>.

Já foi evidenciado redução de sintomas dolorosos em pacientes com OA que utilizaram a substância. Nessa perspectiva, a meta análise de Singh JA, 2015, avaliou 39 artigos que abordavam o uso da condroitina na osteoartrose do joelho e do quadril. Em todos houve uma redução significativa da dor e melhoria da capacidade funcional, tanto a curto quanto a longo prazo<sup>29, 33</sup>.

Ademais, a terapia combinada entre condroitina e glucosamina foi apresentada no estudo de Cabral F, 2020, já que ambas apresentam propriedades semelhantes na metabolização da matriz cartilaginosa. Foram analisados cinco trabalhos que estudaram a suplementação das duas substâncias em conjunto e/ou isoladas, utilizando grupo controle e placebo. Concluiu-se que, apesar de terem efeito similares, apenas dois dos artigos analisados apresentaram benefício maior na terapia combinada. No uso das medicações isoladas, ganhou destaque o SC, pontuado como efetivo nos cinco artigos, em comparação ao SG, citado positivamente em apenas três<sup>4</sup>.

Outra substância atualmente utilizada no tratamento da OA é o ácido hialurônico (AH), o qual tem efeito lubrificante e amortecedor da articulação e também é um glicosaminoglicano responsável pela proteção cartilaginosa contra os efeitos inflamatórios e degradantes. Com o envelhecimento articular, promovido pela longevidade, o AH reduz em torno de 30 a 50%, gerando desconforto articular, limitação da mobilidade e dor.

Em um estudo realizado in vitro para análise da resposta do AH em paciente com OA de joelho demonstrou melhores resultados com maiores concentrações do componente, melhorando o potencial proliferativo e reduzindo a apoptose dos condrócitos. Comprovou-se, também, que os condrócitos previamente lesionados pela OA crescem com a presença de AH<sup>20</sup>.

O ácido hialurônico é mais conhecido no tratamento de OA como forma injetável intra articular. Essa forma de tratamento associada a AINES por via oral eram amplamente usadas. Estudos comprovam que as vantagens da viscosuplementação consistem em minimizar os efeitos sistêmicos do produto e atrasam a necessidade de artroplastia, principalmente de joelho, visto que se trata de uma intervenção local<sup>7</sup>.

Entretanto, trabalhos randomizados recentes, cuja metodologia se baseia em caso-controle com uso de AH e placebo, demonstraram resultados satisfatórios no uso da substância de forma oral para dores nos joelhos, inclusive pacientes obesos com OA após 3 meses de tratamento mostraram melhora da sintomatologia e redução das citocinas inflamatórias locais<sup>21</sup>.

Outro estudo dirigido por Ricci M, 2017, separou 60 pacientes em dois grupos, sendo que um dos grupos utilizou injeções intra-articulares de ácido hialurônico na dose 1,6% e o outro consumiu a substância por via oral na dosagem de 300 mg ao dia durante 20 dias seguido de 150 mg ao dia por mais 20 dias. Os pacientes foram entrevistados antes do tratamento e após 3 meses. Concluiu-se que os pacientes com idade abaixo dos 60 anos tiveram melhores respostas em ambos os tratamentos, e tanto o AH injetável quanto por via oral tiveram resultados similares ao questionar os pacientes sobre melhoria da dor e da qualidade de vida<sup>25</sup>.

Outra substância aplicada como nutracêutico é o metilsulfonilmetano (MSM), muito utilizado combinado com sulfato de glucosamina e sulfato de condroitina. Trata-se de um derivado de enxofre já usado como suplemento natural medicinal para vários propósitos, inclusive como agente anti-inflamatório e protetor cartilaginoso em pacientes com OA. Possui rápida absorção por via oral, distribuição sistêmica homogênea e também tem propriedades antioxidantes e imunomoduladoras. Testes clínicos comprovaram a redução da dor, rigidez e inchaço em pacientes que utilizam a substância. Além disso, a combinação do composto com SG e SC também demonstra resultados satisfatórios<sup>3</sup>.

Segundo o teste clínico duplo cego randomizado de Lubis AM, 2017, no qual 147 pacientes com OA de joelho foram divididos em 3 grupos (grupo 1: 1500 mg SG + 1200mg SC; grupo 2: 1500mg SG + 1200mg SC + 500mg MSM; grupo 3: placebo). Os medicamentos foram administrados 1 vez ao dia durante 3 meses e após esse período, o tratamento foi avaliado pela WOMAC e pela escala visual da dor. Concluiu-se, então, que o tratamento combinando glucosamina, condroitina e MSM obteve melhoria clínica significativa quanto ao alívio da dor. Entretanto, a combinação de SG e SC, isoladamente, não foi capaz de reduzir consideravelmente a dor dos pacientes tanto quanto a outra combinação, porém foi melhor avaliada em relação ao placebo<sup>16</sup>.



## CONCLUSÃO

Os nutraceuticos são uma excelente opção para o tratamento de osteoartrite, tanto associados a outras medicações quanto de forma isolada. Sabe-se que a osteoartrite não possui tratamento definitivo, então é importante conscientizar o paciente de realizar mudanças em seus hábitos de vida, alimentação e exercícios físicos para fortalecimento da musculatura, e aderir ao uso da medicação diária e para as crises álgicas.

Nesse sentido, conclui-se que os nutraceuticos são importantes como suplementação de rotina para os pacientes com OA, visto que os estudos apresentados evidenciam os melhores resultados com tratamento a longo prazo. Percebe-se, também, que as combinações entre as substâncias e as maiores doses geram melhores avaliações dos pacientes.

O colágeno, hidrolisado e não hidrolisado, mostram resultados significativos quando usados a longo prazo e conclusões melhores em relação ao uso de glicosaminoglicanos de forma isolada, SG e SC.

O uso do ácido hialurônico combinado aos glicosaminoglicanos obtiveram melhores resultados quando comparados com o uso de SG e SC isoladamente, porém, esses isolados apresentaram desfechos superiores em relação aos grupos placebos. Quanto ao MSM, foi melhor avaliado em combinação com os glicosaminoglicanos.

## REFERÊNCIAS

- Adrianssens KA. Suplementação de colágeno hidrolisado e seu impacto no tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide: uma revisão da literatura. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Nutrição) - Faculdade de ciências da educação e saúde - FACES, Centro Universitário de Brasília - UniCEUB, Brasília, 2015.
- Batista NRA, Abud AKZ. Prospecção Tecnológica do Setor de Nutraceuticos no Brasil e no Mundo. Cadernos de Prospecção - Salvador. v. 15, n. 1, p. 178-195. 2022.
- Butawan, M, Benjamin RL, Bloomer RJ. Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. *Nutrients*. v. 9, n. 3. 2017.
- Cabral F, Beirão D, Barbosa R, Assunção P, Bernardes J. Glucosamina e/ou condroitina na osteoartrose da anca e do joelho. *Aimgf Magazine*. vol. 10, n. 2. 2020.
- Cándovas F, Ruíz MSA, Muñoz AMG, Rubia AJL, Montesinos DV, Piñero SP, Macarro MS, Román FJL. Randomised Clinical Trial to Analyse the Efficacy of Eggshell Membrane to Improve Joint Functionality in Knee Osteoarthritis. *Nutrients*. v. 14, n. 11. 2022.
- Camargo LTFM, Camargo AJ. Estudos Teóricos Sobre a Glucosamina: Uma Revisão Sistemática. *Rev. Virtual Quim.* - vol 11, n° 6, 1835-1852, 2019.
- Carvalho JL, Borges G. Tratamento Minimamente Invasivo da Osteoartrose do Joelho: Corticosteroides, Ácido Hialurônico ou Produtos Biológicos Regenerativos? *Rev. Medicina Desportiva*. v. 9, n. 3, p. 14-17. 2018
- Carvalho MA, Lanna CCL, Bertolo MB, Ferreira GA. Reumatologia: diagnóstico e tratamento - 5. ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
- Coimbra IC, Pastor EH, Greve GMDA, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavalcanti FS, Maciel FMB, Honda E. Consenso brasileiro para o tratamento da osteoartrite (artrose). *Rev Bras Reumatol* - vol. 42, n° 6, nov/dez. 2002.
- Cruz DS. Uso de colágeno no tratamento de doenças osteoarticulares: uma revisão integrativa. Monografia (Bacharelado em Farmácia) - Centro Universitário AGES. Paripiranga. 2021.
- Gonçalves GB, Camara Jf, Wintruff IT, Castro LD, Berrettari MS, Coimbra CN, Quinones EM, Diniz R, Maccagnan P. Colágeno na prevenção e tratamento de lesões articulares: uma revisão bibliográfica. *Revista científica das faculdades de medicina, enfermagem, odontologia, veterinária e educação física*. ISSN - 2525-5827. v. 3, n. 6. 2021.
- Hewlings, S, Kalman D, Schneider LV. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Prospective Clinical Trial Evaluating Water-Soluble Chicken Eggshell Membrane for Improvement in Joint Health in Adults with Knee Osteoarthritis. *Journal of Medicinal Food*. v. 22, n. 9, p. 875-884. 2019.
- Ito CB, Schneider LCL, Massuda, EM, Bertolini SMMG. Causas, consequências e tratamento da osteoartrite do joelho e quadril: revisão sistemática. *Arquivos do MUDI*, v 23, n 3, p. 455-466. 2019.
- Júnior FD, Oliveira, DAG, Soares VCG. Nutraceuticos: o colágeno e suas diversas combinações em produtos disponibilizados para venda. *Teoria & prática: revista de humanidades, ciências sociais e cultura*. v.1, n.1, 37-50. 2019.
- Kiers JL, Bult, JHF. Mildly Processed Natural Eggshell Membrane Alleviates Joint Pain Associated with Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Journal of Medicinal Food*. v. 24, n. 3, p. 292-298. 2021.
- Lubis AMT, Siagian C, Wonggokusuma E, Marsetyo AF, Setyohadi B. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones - Indones J Intern Med*. v. 49, n. 2. 2017.
- Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition journal*. v. 15, n.14. 2016.
- Luo C, Su W, Song Y, Srivastava S. Efficacy and safety of native type II collagen in modulating knee osteoarthritis symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of experimental orthopaedics*. v. 9, n. 1. 2022.
- Miguel RCC. Perfil sócio-demográfico, clínico e funcional de idosos comunitários com osteoartrite de joelhos e/ou quadris com enfoque na síndrome da fragilidade. Tese (pós graduação em Ciências da Reabilitação) - Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia



- Ocupacional, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. 2011.
20. Nascimento L. Ação in vitro do Ácido Hialurônico na Viabilidade e Proliferação de Condrócitos Humanos. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul. 2019.
  21. Oliveira, F, Ramonda R, Hoxha A, Scanu A, Galozzi P, Favero M, Frallonardo P, Punzi L. Effect of an oral preparation containing hyaluronic acid, chondroitin sulfate, hydrolyzed collagen type II and hydrolyzed keratin on synovial fluid features and clinical indices in knee osteoarthritis. A pilot study. *Reumatismo*. v. 72, n. 3, p. 125-130. 2020.
  22. Prabhoo R, Billa G. Undenatured collagen type II for the treatment of osteoarthritis: a review. *Int J Res Orthop*.4(5):684-689. 2018.
  23. Queirós AS, Soares D, Sousa L, Lopes S, Melo T, Baltazar A. Glucosamina: evidencia no tratamento da osteoartrite. *Acta Portuguesa de Nutrição*. v. 28, p. 60-63. 2022.
  24. Rezende UM, Campos GCC, Pailo AF. Conceitos atuais em osteoartrite. *Acta Ortop Bras*. v. 21, n. 2, p. 120-2. 2013.
  25. Ricci M, Micheloni GM, Berti M, Perusi F, Sambugaro E, Vecchini E, Magnan B. Clinical comparison of oral administration and viscosupplementation of hyaluronic acid (HA) in early knee osteoarthritis. *Musculoskelet Surg*. v. 101, p. 45-49. 2017.
  26. Ruff KJ, Morrison D, Duncan SA, Back M, Aydogan C, Theodosakis J. Beneficial effects of natural eggshell membrane versus placebo in exercise-induced joint pain, stiffness, and cartilage turnover in healthy, postmenopausal women. *Clin Interv Aging*. v. 19, n. 13, p. 285-295. 2018.
  27. Sadigursky D, Magnavita VFS, Sá CKC, Monteiro HS, Braghiroli OFM, Matos MAA. Undenatured collagen type ii for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Acta Ortop Bras*. v. 30, n. 2. 2022.
  28. Shinjo SK, Moreira C, Vasconcelos JTS, Neto JFM, Radominski SC. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia - 2. ed. - Barueri [SP]: Manole. 2021.
  29. Singh JA, Noorbaloochi S, Macdonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. vol. 28, n. 1. 2015.
  30. Sun Y, Wang C, Gong C. Repairing effects of glucosamine sulfate in combination with etoricoxib on articular cartilages of patients with knee osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. v. 15, n. 150. 2020.
  31. Velosa APP, Teodoro WR, Yoshinari NH. Colágeno na cartilagem osteoartrótica. *Rev Bras Reumatol*, v. 43, n. 3, p. 160-6. 2003.
  32. Wang J, Luo D, Liang M, Zhang T, Yin X, Zhang Y, Yang X, Liu W. Spectrum-Effect Relationships between High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) Fingerprints and the Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Collagen Peptides. *Molecules (Basel, Switzerland)*. v. 23, n. 12. 2018.
  33. Yamada ALM, Vendruscolo CDP, Marsiglia MF, Sotelo EDP, Agreste FR, Seidel SRT, Fülber, J, Baccarin RYA, Silva LCLC. Effects of oral treatment with chondroitin sulfate and glucosamine in an experimental model of metacarpophalangeal osteoarthritis in horses. *BMC Veterinary Research*. vol. 18, n. 215. 2022.
  34. Yu C, Zang H, Yang C, Liaang D, Quan S, Li D, Li Y, Dong Q, Wang F, Li L. Study of chondroitin sulfate E oligosaccharide as a promising complement C5 inhibitor for osteoarthritis alleviation. *Materials Science & Engineering C*. vol. 127. 2021