

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA COMBINAÇÃO GLICOSAMINA E CONDROITINA COMPARADA A MEDICAMENTOS DISPONÍVEIS NO SUS PARA O TRATAMENTO DE OSTEOARTRITE: REVISÃO RÁPIDA

*EFFECTIVENESS AND SAFETY OF GLUCOSAMINE AND CHONDROITIN
COMBINATION COMPARED TO DRUGS AVAILABLE IN BRAZILIAN PUBLIC HEALTH
SYSTEM FOR THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS: RAPID REVIEW*

FRANÇA, Divânia Dias da Silva¹
NASCIMENTO, Laís Cardoso²
LIMA, Edmila Lucas de³

1. Enfermeira, doutora em enfermagem, especialista em análise de situação em saúde e em gestão de emergência em saúde pública, coordenadora geral de apoio técnico da Superintendência de Vigilância em Saúde da Secretaria de Estado da Saúde-GO, divania.franca@gmail.com.

2. Enfermeira, doutoranda em enfermagem, Universidade Federal de Goiás, lais_cardoso99@hotmail.com.

3. Enfermeira, Doutoranda em Enfermagem. Mestre em atenção à saúde. Especialista em Economia da Saúde. Analista de saúde na Secretaria de Saúde Aparecida de Goiânia-GO, edmiladelima@gmail.com.

RESUMO

Tecnologia: Combinação de glicosamina e condroitina. **Indicação:** Tratamento de osteoartrite em adultos. **Pergunta:** O tratamento com a combinação de glicosamina e condroitina é mais eficaz e seguro que os demais tratamentos para osteoartrite disponíveis no SUS? **Métodos:** Uma revisão rápida de evidências, uma revisão de revisões sistemáticas, com levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, utilizando estratégia estruturada de busca. A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada com AMSTAR-2. **Resultados:** Foi selecionada uma revisão sistemática, que atendiam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** A combinação de glicosamina com condroitina, comparados ao placebo, mostrou ser mais eficaz para tratamento da dor e função e alcançou o segundo lugar nas alternativas terapêuticas para tratamento da dor e função.

Palavras-chave: Osteoartrite; Eficácia; Glicosamina; Condroitina; Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Technology: Combination of glucosamine and chondroitin. **Indication:** Treatment of osteoarthritis in adults. **Question:** Is the treatment with the combination of glucosamine and chondroitin more effective and safer than the other treatments for osteoarthritis available in the Brazilian Public Health System? **Methods:** A rapid review of evidence, a overview of

systematic reviews, with bibliographic search done in PUBMED database, using a structured search strategy. The methodological quality of systematic reviews was assessed using AMSTAR-2. **Results:** A systematic review was selected, which met the inclusion criteria. **Conclusion:** The combination of glucosamine and chondroitin, compared to placebo, proved to be more effective for the treatment of pain and function and reached second place in therapeutic alternatives for the treatment of pain and function.

Keywords: Osteoarthritis; Efficacy; Glycosamine; Chondroitin; Systematic Review.

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

AINEs: anti-inflamatórios não esteroides.

AMSTAR-2: escala *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2.

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

ATS: Avaliação de tecnologias em saúde.

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

ECR: Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s).

EULAR: European League Against Rheumatism

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, sistema que gradua a qualidade das evidências e a força das recomendações em saúde, para desfechos em meta-análises.

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

MA: meta-análise.

OA: Osteoartrite.

OARSI: Osteoarthritis Research Society International

PCDT: Protocolo(s) Clínico(s) e Diretriz(es) Terapêutica(s).

PUBMED: versão online e pública do Index Medicus da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, contêm a **MEDLINE** – *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*.

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais.

RoB: Ferramenta *Risk of Bias* da Colaboração Cochrane, para análise do risco de viés de um ensaio clínico randomizado.

RS: revisão(ões) sistemática(s).

SBR: Sociedade Brasileira de Reumatologia.

SMD: *standardized mean difference* ou diferença média padronizada.

SUS: Sistema Único de Saúde.

INTRODUÇÃO

Contexto

A osteoartrite (OA) é uma doença articular degenerativa, sendo uma das causas mais frequentes de dor crônica. Caracteriza-se por um processo degenerativo com erosão contínua da cartilagem das articulações e uma inflamação secundária que acomete as articulações do quadril, joelho e vértebras.¹ Os sintomas primários incluem dor, rigidez, efusão deformidades articulares e limitação de atividades.²

A doença é mais prevalente no sexo feminino e em indivíduos com mais de 60 anos. Estima-se que, cerca de 85% das pessoas com 75 anos ou mais, apresentarão alterações relacionadas a OA, sendo que 30% a 50% delas associadas a dor crônica.^{3,4} A OA ficou em décimo sétimo lugar entre as 369 doenças mais prevalentes⁵, é considerada a décima primeira causa de incapacidade no mundo.⁶

A Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR)⁴ recomenda que o tratamento seja multidisciplinar condicionados aos tratamentos não farmacológicos, farmacológicos e cirúrgicos, a depender do grau de acometimento articular.⁷

Do ponto de vista não farmacológico, a maioria dos pacientes com OA beneficiam-se da prática regular de exercícios físicos, terapia cognitiva comportamental, fisioterapia, terapia ocupacional, perda ponderal, exercícios físicos, reabilitação, acupuntura e calor local, conforme a capacidade física e sob supervisão de profissional habilitado.^{7,8}

Dentre as alternativas farmacológicas, recomenda-se o uso de analgésicos, anti-inflamatórios, fármacos adjuvantes^{7,8}. Em relação a dor crônica, o tratamento ocorre por ativação fisiológica de receptores de dor e está relacionada à lesão de tecidos ósseos, musculares ou ligamentares, a qual inclui os quadros de OA, e que responde bem ao tratamento sintomático com analgésicos ou anti-inflamatórios não esteroides (AINES)⁹. Há três graus de indicação farmacológica: Analgésicos e um anti-inflamatório + fármacos adjuvantes; analgésicos e dois anti-inflamatórios + fármacos adjuvantes + opioides fracos; analgésicos e três anti-inflamatórios +

fármacos adjuvantes + opioides fortes⁹.

De modo geral, os fármacos de todas as classes disponíveis no SUS para o tratamento de dores nociceptivas, bem como adjuvantes à terapia, incluem: analgésicos: ácido acetilsalicílico, dipirona, paracetamol; AINES: ibuprofeno e naproxeno; Terapia adjuvante: amitriptilina, nortriptilina, clomipramina e opioides: codeína, morfina, metadona⁹.

Recentemente, novos medicamentos têm sido considerados no tratamento da osteoartrite. A combinação de glicosamina e a condroitina surge como opções biológicas para o tratamento medicamentoso. Mesmo sem evidências científicas fortes, ambos os medicamentos têm sido considerados como modificadores da OA.

Registro da tecnologia na ANVISA

Glicosamina e a condroitina são medicamentos biológicos, geralmente combinados, indicados para tratamento de osteoartrite, osteoartrose ou artrose em todas as suas manifestações, que possuem vários registros ativos na Anvisa, sendo eles: Cndroflex (122140069), produzido pela Adium S.A.; Artrolive (105730286), produzido pela Aché Laboratórios Farmacêuticos; Bolt Caps (100431375), Ártico (100431036), fabricados pela Eurofarma Laboratórios; entre outras opções¹⁰.

O Artrolive tem apresentação em cápsulas e é composto por sulfato de glicosamina (500 mg) e sulfato de condroitina (400 mg). A posologia (1 cápsula 3 x ao dia),¹⁰ com o preço máximo de venda ao consumidor, variando de R\$ 35,32 reais a 309,49 reais.¹¹ O Ártico, a apresentação é em sachê para solução oral, cuja embalagem de 5 ou 30 sachês de dose única contendo 1,5 g de sulfato de glicosamina e 1,2 g de sulfato sódico de condroitina. A indicação é um sachê por dia,¹⁰ com preço máximo de venda ao consumidor, variando de R\$ 36,77 e R\$ 220,97 reais.¹¹

Estágio de incorporação ao SUS

A glicosamina associado à condroitina não estão incorporados à RENAME pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para tratamento de OA.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não há inserção da combinação de glicosamina e condroitina em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para tratamento de OA, porém de acordo com Sociedade Brasileira de Reumatologia⁴ e entidades internacionais, *European League Against Rheumatism* (EULAR)^{13,14} e a *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI)¹⁵ há evidências que a associação de tais agentes tem se mostrado alívio sintomático e controle da progressão da doença.

Objetivo

Analisar as evidências científicas dos desfechos de eficácia, segurança e tolerabilidade da administração da combinação de glicosamina e condroitina em comparação com medicamentos disponíveis no SUS, para o tratamento de pacientes com OA.

Pergunta clínica ou problema de pesquisa

A combinação de glicosamina e condroitina é mais eficaz, efetiva, tolerável e segura que os medicamentos já incorporados ao SUS (analgésicos, AINES, opioides) para o tratamento de OA em adultos?

P: Osteoartrite em adultos e idosos

I: Combinação de glicosamina e condroitina

C: Analgésicos (ácido acetilsalicílico, dipirona, paracetamol); anti-inflamatórios não esteroidais – AINES (ibuprofeno, naproxeno), terapia adjuvante (amitriptilina, nortriptilina, clomipramina) e Opioides (codeína, morfina, metadona) e placebo.

O: Analgesia, mobilidade articular e redução dos eventos adversos.

S: Revisão sistemática (RS) com meta-análise (MA), ensaios clínicos randomizados (ECR.)

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta é uma revisão rápida de evidências científicas, no contexto de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), elaborada para facilitar a tomada de decisão informada por evidências em

políticas e práticas de saúde. É uma forma de *overview* de revisões sistemáticas, que seguiu o protocolo proposto por Silva *et al.*¹⁶

Critérios de inclusão e de seleção

Os critérios de inclusão para esta revisão rápida foram: RS com MA sobre a eficácia, segurança e tolerabilidade da combinação de glicosamina e condroitina no tratamento de OA em adultos publicadas nos últimos 5 anos. Não houve restrições quanto aos idiomas e dosagem.

Definição da estratégia e realização da busca

A busca foi feita na base de dados PUBMED em outubro de 2022, conforme o quadro 1.

Quadro 1. Estratégias de busca e bases utilizadas

Estratégia na base PUBMED	Resultados
(Osteoarthritis[MeSH Terms] OR Arthroses[tiab] OR Arthrosis[tiab] OR Degenerative Arthritides[tiab] OR Degenerative Arthritis[tiab] OR Osteoarthritis[tiab] OR Osteoarthroses[tiab] OR Osteoarthrosis[tiab] OR Osteoarthrosis Deformans[tiab]) AND (Glucosamine[MeSH Terms] OR Dona[tiab] Dona S[tiab] OR Glucosamine Sulfate[tiab] OR AND Chondroitin[MeSH Terms]) AND (meta-analysis[Filter] OR systematic review[Filter])	32

Fonte: os próprios autores

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou 32 registros. Durante a leitura e análise de título e resumo, foram selecionadas quatro (04) publicações. Estas foram inteiramente lidas e analisadas, ao final foi selecionada uma (01) revisão sistemática para compor a revisão rápida, por atender aos critérios de inclusão.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica do estudo selecionado foi avaliada por dois revisores utilizando a ferramenta AMSTAR-2¹⁷, para RS.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análise das evidências disponíveis

O quadro 2 apresenta o resumo analítico da RS incluída¹⁸. A avaliação da qualidade do estudo é apresentada no quadro 3.

Quadro 2. Característica da revisão sistemática incluída

Estudo	Zhu et al.¹⁸
Objetivo	Comparar a eficácia da glicosamina oral, condroitina, a combinação de glicosamina e condroitina, paracetamol e celecoxibe no tratamento da OA do joelho e/ou quadril.
Métodos	RS com meta-análise em rede, que incluiu 61 ECRs de pacientes com osteoartrite de joelho e/ou quadril que foram recuperados em bancos de dados eletrônicos, incluindo <i>PUBMED</i> , <i>Embase</i> e <i>Cochrane Library</i> até 23 de outubro de 2017. Os desfechos primários: intensidade da dor, melhora da função e pontuação de rigidez desde o início até o final do tratamento usando certas dosagens de celecoxibe, acetaminofeno, glicosamina, condroitina ou a combinação de glicosamina e condroitina. Os desfechos secundários: segurança dos estudos, que foi investigado com base no número de pacientes que abandonaram os ensaios por causa dos eventos adversos. Foram avaliados qualidade metodológico (Rob) e da evidência (GRADE). Para estimar a densidade das variáveis desconhecidas foi utilizado a Cadeia Bayesiana de <i>Markov Monte Carlo</i> . Para resultados contínuos, o tamanho do efeito resumido foi calculado como o SMD junto com intervalos de 95% de credibilidade. Para os dados de contagem, o risco relativo (RR) com IC 95% foi usado para apresentar o tamanho do efeito. A superfície sob as curvas cumulativas de classificação (SUCRA) foi realizada para classificar as intervenções para cada resultado.
Conclusões	Dada a eficácia desses AINEs e medicamentos sintomáticos de ação lenta, o celecoxibe oral é mais eficaz do que o placebo no alívio da dor e na melhora da função física, seguido pela combinação de glicosamina e condroitina. O paracetamol é provavelmente a opção de intervenção menos eficaz. Em comparação com o placebo, a combinação de glicosamina e condroitina obteve -0,48 unidades (95% CI, -0,80 a -0,17 unidades) (SUCRA=65%) e houve melhora da função e da dor, em que o escore foi de -0,58 cm (IC de 95%, -0,98 a -0,18 cm) (SUCRA=67%). Entretanto, em relação a rigidez não apresentou significância estatística (SUCRA=58%)
Limitações	A variação do tempo de seguimento pode contribuir para a evidência de heterogeneidade significativa. A tolerabilidade de tipos específicos de eventos adversos (diarreia, dor abdominal, náusea, cefaleia) não pode ser comprovada devido ao relato inadequado de dados de eventos adversos. Os motivos radiológicos provavelmente significam mais sensibilidade e incluíram casos leves. Não foi possível realizar a análise de subgrupo para o grau de OA devido às restrições de dados originais. Além disso, os resultados entre as comparações diretas e indiretas identificaram inconsistências para dor (glicosamina vs. celecoxibe e glicosamina vs. paracetamol) e função (glicosamina vs. celecoxibe). Isso pode ser devido ao número limitado de comparações diretas entre essas intervenções. Restrição de idiomas
Evidência	RS de confiabilidade alta (AMSTAR-2 ¹⁷)

Fonte: os próprios autores.

Quadro 3. Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Revisão sistemática	Item do AMSTAR-2 ¹⁷																Confiabilidade
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Zhu <i>et al.</i> ¹⁸	S	S	S	SP	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	Alta

Legenda: N: não; S: sim; SP: sim parcial.

Fonte: os próprios autores.

Síntese dos resultados

A RS de Zhu *et al.*¹⁸ realizou meta-análise de rede, classificada como tendo alta qualidade (ou alta confiabilidade) na avaliação do AMSTAR-2¹⁷. Os revisores utilizaram a ferramenta RoB, da Colaboração Cochrane, para avaliar o risco de viés de cada ECR incluído e utilizou de ferramenta GARDE para avaliar a certeza das evidências. O estudo incluiu 61 ensaios clínicos randomizados de pacientes com OA primária de quadril e/ou joelho com diagnóstico clínico e/ou radiológico que comparou a eficácia e aceitabilidade da glicosamina, condroitina, os dois em combinação, acetaminofeno, celecoxibe e placebo. Foram acondicionadas como desfechos primários as respostas relacionadas à intensidade da dor, função e mobilidade articular e os desfechos secundários a taxa de abandono em virtude dos eventos adversos.

O gráfico de *funnel plot* foi utilizado para análise de comparação ajustada e não evidenciou assimetrias. Nas proposições de análises, considerando, dor, função e mobilidade articular a associação de glicosamina e condroitina demonstrou alta qualidade de evidência nos estudos quando comparados à glicosamina, condroitina, celecoxibe e placebo. As evidências moderadas foram observadas na análise de dor para a comparação com o paracetamol e na de mobilidade articular para condroitina e paracetamol. Entretanto, não foi observado risco de viés.

Dentre os ECRs incluídos, quatro deles avaliaram a associação condroitina e glicosamina no tratamento de OA. Todos restringiram-se as articulações de joelho, conduzidos na Austrália e Estados Unidos da América (EUA), entre indivíduos com média de idade variando entre 52,6 e 63,2 anos, majoritariamente do sexo feminino.

Para análise da resposta terapêutica à dor, todos os tratamentos mostraram respostas mais

efetivas quando comparadas com o placebo, para a combinação de glicosamina com condroitina a análise revelou valor de (SMD: -0,20; IC 95%: -0,30 a -0,10), sendo que a condroitina isoladamente mostrou-se mais efetiva (SMD: 0,13; IC 95%: 0,01 a 0,24) quando comparada com a associação.

É importante ressaltar que foi calculado a diferença média padrão (SMD) e observou-se -0,58 (IC 95%: -0,98 a -0,18), portanto, evidenciado associação estatisticamente significativa no controle da dor. De acordo com *ranking* de opções terapêuticas com melhor resposta na dor, baseada na análise cumulativa, a associação glicosamina e condroitina ocupou o segundo lugar (SMD: 0,67; IC 95%: 0,20 a 1,00), sendo superada apenas pelo celecoxibe (SMD: 0,96; IC 95%: 0,80 a 1,00).

Já em relação a função física, a combinação de glicosamina e condroitina foi de -0,48 (IC 95%: -0,80 a -0,17), deste modo, estatisticamente relacionada a melhora da função física. De acordo com o SUCRA de função, o celecoxibe foi o melhor tratamento (96%), seguido pela combinação de glicosamina e condroitina (65%), condroitina (62%) e glicosamina (44%), com placebo como o pior tratamento (1%).

Por sua vez, a análise de mobilidade articular foi evidenciada em 30 ECRs, envolvendo 12.404 participantes. Nesta, a associação glicosamina e condroitina não mostraram significância estatística. A classificação SUCRA foi apresentada da seguinte forma: glicosamina (82%), celecoxibe (73%), a combinação de glicosamina e condroitina (58%), paracetamol (37%), condroitina (31%) e placebo (20%). Independente das análises conduzidas não foram detectadas inconsistências entre as evidências diretas e indiretas.

Quanto a segurança e tolerabilidade, não foi evidenciada significância estatística quando comparado a glicosamina (RR: 1,70; IC 95%: 0,86-3,37); condroitina (RR: 1,02; IC 95%: 0,53-1,96); celecoxibe (RR: 1,07; IC 95%: 0,61-1,88); paracetamol (RR: 1,16; IC 95%: 0,59-2,29) e placebo (RR: 0,62; IC 95%: 0,35-1,09).

Ante ao exposto, é notório a eficácia da combinação de glicosamina e condroitina no resultado da dor e na melhora da função. Além disso, a glicosamina parece ter efeito mais significativo

no escore de rigidez e muito mais segura em termos de eventos adversos. Pelas razões acima, os autores recomendam que diretrizes futuras reconsiderem a opção de tratamento oral de condroitina e glicosamina para o tratamento clínico da OA em contramão as diretrizes da OARSI, publicadas em 2014.

Zhu *et al.*¹⁸ integrou todas as evidências ECRs de alta qualidade disponíveis sobre medicamentos sintomáticos de ação lenta e AINEs para avaliar seus efeitos no tratamento de OA de joelho e/ou quadril. Este método forneceu uma estimativa de efeito indireto onde as comparações diretas não estavam disponíveis. A precisão e robustez dos resultados foram validadas pelo ajuste do modelo e ausência de inconsistência.

Futuras pesquisas entre medicamentos sintomáticos de ação lenta e AINEs ainda são necessários devido às limitações na qualidade e quantidade das evidências atualmente disponíveis.

CONCLUSÃO

A combinação de glicosamina com condroitina, comparados ao placebo, eram mais eficazes para tratamento da dor e função. Além disso, alcançou o segundo lugar nas alternativas terapêuticas para tratamento da dor e função, ocupando o terceiro lugar nas respostas relacionadas a mobilidade, mostrando-se mais segura quando comparada com o celecoxibe que liderou o *ranking* para as duas primeiras avaliações.

Em observância ao cenário que OA configura no mundo, com padrão de crescimento geométrico, especialmente em mulheres, com potencial de comprometer a qualidade de vida, podendo configurar-se um sério problema de saúde pública há a necessidade veemente de identificar alternativas não farmacológicas e/ou farmacológica para minimizar os impactos deletérios individuais e coletivos decorrentes do agravo.

Diante desse resultado, a combinação de glicosamina e condroitina configura-se uma alternativa promissora para o tratamento da OA, com efetividade, segurança e com resultados duradouros.

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSES

As autoras Divânia Dias, Laís Cardoso e Edmila Lucas não têm vínculo com indústria farmacêutica ou com empresas privadas de serviços de saúde. Não participa de projetos de pesquisa de ensaios clínicos de medicamentos.

Aprovação ética por comitê independente: Não aplicável.

Fontes de financiamento: Esta pesquisa não recebeu nenhuma bolsa específica de agências de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

1. Leopoldino AAO, Bertolini FM, Mesquita JVD, Cousin E, Passos VMA. Increasing burden of osteoarthritis in Brazil from 2000 to 2017-- results from the Global Burden of Disease Study (GBD), 2017. *Acta Fisiátrica* [Internet]. 2020; 27(2). Available: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/view/169409/167758>.
2. Perrot S. Osteoarthritis pain: pathophysiology, diagnosis, and management. In: International Association for the Study of Pain. 2016 Global Year Against Pain in the Joints. Yokohama: IASP; 2016. Available: https://www.apsoc.org.au/PDF/GYAP/2016_GYAP/Fact_Sheet_13_Osteoarthritis_Pain.pdf.
3. O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2018;32(2):312-326. Available: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.007>.
4. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Osteoartrite (Artrose). 2022. Available: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/osteoartrite-artrose/>.
5. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet* [Internet]. 2020 Oct. Available: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
6. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. 2016 Jun;59(3):134-138. Available: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2016.01.006>.
7. Coimbra IB, Pastor EH, Greve JMD, Puccinelli MLC, Fuller R, Cavancanti FS, et al. Osteoartrite (Artrose): Tratamento. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2004;44(6):450-3. Available: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/F39LTRWZ985dPVQTPYPcvfJ/?format=pdf&lang=pt>.
8. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of

Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-162. Available: <https://doi.org/10.1002/acr.24131>.

9. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1083, de 02 de outubro de 2012. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica. Available: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2012/prt1083_02_10_2012.html.

10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (BR). Bulário Eletrônico [Internet]. 2022. Available: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.

11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (BR). Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo. ICMS 17% para o estado de Goiás. [Internet]. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, CMED. 2022 [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>.

12. Ministério da Saúde. (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS. Relatório técnico nº 298. Ampliação de uso do naproxeno para osteoartrite de joelho e quadril. 2017. Available: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2017/Recomendacao/RELATORIO_Naproxeno_Osteoartrite_Joelho_Quadril_Secretario_298_2017.pdf.

13. Geenen R, Overman CL, Christensen R, Åsenlöf P, Capela S, Huisinga KL, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018 Jun;77(6):797-807. Available: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/77/6/797.full.pdf>.

14. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019;78:16-24. Available: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/78/1/16.full.pdf>.

15. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Apr;18(4):476-99. Available: <https://www.oarsijournal.com/action/showPdf?pii=S1063-4584%2810%2900046-4>.

16. Silva MT, Silva EN da, Barreto JOM. Rapid response in health technology assessment: a Delphi study for a Brazilian guideline. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2018 Jun 8 [cited 2020 Apr 20];18(1):51. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29884121>.

17. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku1 M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2020 Nov 17];358:4008. Available: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>.

18. Zhu X, Wu D, Sang L, Wang Y, Shen Y, Zhuang X, Chu M, Jiang L. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2018 Jul-Aug;36(4):595-602. Available: <https://www.clinexprheumatol-.org/abstract.asp?a=12104>.