

# A influência da suplementação de sulfato de condroitina na dor e nos aspectos funcionais associados à osteoartrose

## *Influence of chondroitin sulfate supplementation in pain and functional aspects associated with osteoarthritis*

Monique Antunes Ulysséa<sup>1</sup>; Lisiane Piazza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fisioterapeuta – Universidade do Estado de Santa Catarina – Udesc, Nutricionista – Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC. Florianópolis, SC – Brasil.

<sup>2</sup>Fisioterapeuta, Mestre em Ciências do Movimento Humano, Professora do Departamento de Fisioterapia – Universidade do Estado de Santa Catarina – Udesc e do curso de Fisioterapia – Instituto de Ensino Superior da Grande Florianópolis – IESGF. Florianópolis, SC – Brasil.

### Endereço para correspondência

Monique Antunes Ulysséa  
Av. Madre Benvenuta, 411, bloco C, 102  
88036500 – Florianópolis – SC [Brasil]  
nutricionistamonique@hotmail.com

### Resumo

**Introdução:** A osteoartrose é a principal causa de limitação da funcionalidade e incapacidade nos idosos. Dentre os tratamentos farmacológicos está a suplementação com sulfato de condroitina. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática sobre a influência do sulfato de condroitina na dor e aspectos funcionais associados à osteoartrose. **Métodos:** Foram utilizados os descritores “osteoarthritis” e “chondroitin”. Os artigos foram selecionados de forma independente e cega, por dois pesquisadores. Foram incluídos somente ensaios clínicos primários, escritos na língua portuguesa, inglesa e espanhola entre 2005 a 2013. A escala PEDro foi utilizada como instrumento de avaliação. **Resultados:** Foram encontrados 1.916 estudos, permanecendo nove artigos para a análise. Dos nove analisados, quatro mostraram a eficácia da suplementação do sulfato de condroitina na redução da dor e da incapacidade funcional, enquanto cinco investigações não mostraram efeitos estatisticamente significantes. **Conclusões:** A influência do sulfato de condroitina na dor e aspectos funcionais na osteoartrose permanece questionável.

**Descritores:** Causalgia; Condroitina; Osteoartrose.

### Abstract

**Introduction:** Osteoarthritis is the leading cause of limitation of functionality and disability in the elderly. The supplementation with chondroitin sulfate is among the pharmacological treatments. **Objective:** To conduct a systematic review of the influence of chondroitin sulfate on pain and functional aspects associated with osteoarthritis. **Methods:** The keywords “osteoarthritis” and “chondroitin” were used. The articles were selected independently and blindly by two researchers. Only primary clinical trial, written in Portuguese, English and Spanish in the period between 2005 to 2013 were included. The PEDro scale was used as an evaluation tool. **Results:** A total of 1.916 studies with appropriate descriptors were found, and nine of these papers remained for analysis. Of these nine studies analyzed, four showed the effectiveness of supplementation of chondroitin sulfate in reducing pain and functional disability, while five studies showed no statistically significant effects. **Conclusions:** The influence of chondroitin sulfate in pain and functional aspects in osteoarthritis remains questionable.

**Key words:** Causalgia; Chondroitin; Osteoarthritis.

Editorial

Artigos

Estudos de casos

Revisões de literatura

Instruções para os autores

## Introdução

A osteoartrose (OA) é a doença crônica musculoesquelética mais frequente, e a principal causa de limitação da funcionalidade e incapacidade nos idosos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), 40% dos adultos acima de 70 anos apresentam OA de joelho, 80% das pessoas com essa anomalia têm limitação de movimentos e 25% não conseguem desempenhar as atividades de vida diária<sup>1</sup>. Estima-se que a prevalência dessa doença e os altos custos à saúde, dela decorrentes, devem crescer com o aumento da expectativa de vida da população e do número de indivíduos com obesidade<sup>2,3</sup>.

A OA é caracterizada pela degeneração progressiva da cartilagem articular e alterações dos tecidos em torno, como osso subcondral, sinóvia, disco intra-articular, ligamentos e estruturas neuromusculares. Múltiplos fatores estão envolvidos na patogênese desta doença, incluindo os mecânicos, os genéticos, e os de efeitos do envelhecimento sobre a cartilagem<sup>4</sup>. Sua sintomatologia inclui dor na articulação afetada, aliviada no repouso; rigidez articular, principalmente pela manhã; presença de crepitações; aumento articular, com formação de edema e deformidades; e limitação da funcionalidade da articulação acometida<sup>4</sup>.

O principal objetivo no tratamento dessa doença é proporcionar o alívio dos sintomas, recuperar a funcionalidade articular e minimizar o agravo decorrente de sua progressão<sup>5</sup>. Porém, ainda não existe um consenso sobre o tratamento ideal para a osteoartrose. Dentre os principais tratamentos, destacam-se os não farmacológicos, como a fisioterapia, terapia ocupacional, perda ponderal e exercícios; e os farmacológicos<sup>6</sup>, como os analgésicos, os anti-inflamatórios não esteroides e as drogas modificadoras da doença osteoartrose (DMOAD), como o sulfato de condroitina (CS)<sup>5</sup>.

O CS é um componente da matriz extracelular de alguns tecidos conjuntivos, incluindo cartilagem, ossos, pele, ligamentos e tendões<sup>7</sup>.

Há décadas foi proposto que a suplementação de CS poderia ter efeitos benéficos para a síntese de um novo componente da matriz e, consequentemente, para sua regeneração<sup>8</sup>. Apesar de alguns estudos mais antigos serem controversos<sup>9,10</sup>, a eficácia terapêutica do CS tem sido analisada e relatada em vários ensaios clínicos em indivíduos com OA<sup>11,12</sup>.

O CS atua na estimulação dos componentes da matriz extracelular pelos condrócitos, na supressão dos mediadores inflamatórios e na diminuição da degeneração da cartilagem<sup>13,14</sup>. Por isso, pesquisadores relatam que a administração de CS em indivíduos com OA melhora a dor e a funcionalidade da articulação<sup>11,12</sup>.

Considerando o exposto acima, neste estudo, teve-se como objetivo revisar a literatura acerca dos efeitos do CS na melhora da dor e nos aspectos funcionais em indivíduos com OA.

## Métodos

### Procedimentos para obtenção de dados

Nesta pesquisa, foram utilizados estudos primários sobre a influência da suplementação de sulfato de condroitina no tratamento da OA, focando quais os efeitos desta suplementação na melhora da dor, função e estrutura articular em indivíduos com OA. Os procedimentos para obtenção desses estudos são listados a seguir:

### Fonte de busca dos estudos

Para a busca dos estudos foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Medline, periódicos Capes e Lilacs.

### Critérios de elegibilidade

A fim de responder as questões propostas nesta investigação, foram considerados para esta revisão sistemática estudos primários sobre os efeitos da suplementação de sulfato de condroi-

tina na dor e nos aspectos funcionais associados à OA e escritos na língua portuguesa, inglesa e espanhola no período de 2005 a 2013. Foram excluídos trabalhos secundários, como estudos de revisão bibliográfica ou metanálise, pesquisas em que se avaliavam a glucosamina e a condroitina de forma conjunta ou outra substância que pudesse interferir nos resultados isolados da condroitina. Foram também excluídos capítulos de livros.

## Estratégia de busca, instrumentos e procedimentos

O processo de busca em bases eletrônicas teve início em 2013. Para ser realizada a pesquisa, foram utilizados descritores em português, inglês e espanhol estabelecidos pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual da Saúde (Tabela 1). Estas são terminologias que indexam os artigos por assunto. A estratégia foi baseada na busca cruzada ou truncada de descritores usados pelos autores nos títulos ou resumos, sendo adotada a expressão booleana AND.

**Tabela 1:** Descritores utilizados na busca dos artigos para esta pesquisa (descritores em português, inglês e espanhol)

Descritores em português	Descritores em inglês	Descritores em espanhol
Osteoartrose	Osteoarthritis	Osteoartritis
Condroitina	Chondroitin	Condroitina

## Seleção dos dados obtidos

Os trabalhos encontrados com os descritores foram avaliados, primeiramente, por intermédio de títulos, em cada base de dados, por dois pesquisadores, de forma independente, obedecendo aos critérios de elegibilidade. Após a seleção dos títulos de cada base, foram verificados os títulos comuns entre as bases para evitar a inclusão de artigos repetidos. Em seguida, foi realizada a leitura dos resumos dos textos selecionados, de acordo com a questão

norteadora e com os critérios de elegibilidade previamente definidos, e foram excluídos aqueles que não correspondiam ao estudo. Foi efetuada a avaliação completa das pesquisas escolhidas após a leitura do resumo, e excluídas as que não estavam de acordo com os critérios de elegibilidade ou que não disponibilizavam o artigo por completo.

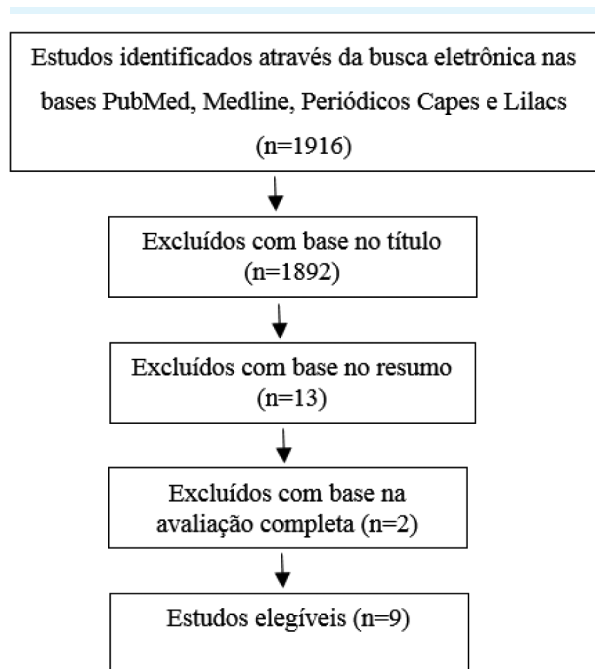
## Análise da qualidade metodológica

Com o intuito de preservar a relevância do estudo em questão, aplicou-se a escala PEDro, de forma independente pelos pesquisadores, para cada artigo selecionado. Desenvolvida para ser empregada em ensaios clínicos, esta escala, atualmente, é uma das mais utilizadas na área da fisioterapia, permite rápida avaliação da validade das pesquisas. A escala PEDro possibilita uma pontuação total de dez pontos. Para cada critério, pode-se atribuir uma pontuação de um ou zero ponto<sup>15,16</sup>.

## Resultados

Na combinação dos descritores osteoartrose e condroitina, foram encontrados 862 artigos na base PubMed, 848 na Medline, 196 na Periódicos Capes e 10 na Lilacs, totalizando 1.916 artigos na busca inicial (Figura 1). Após a leitura dos títulos, por ambos os pesquisadores, 24 deles foram mantidos, pois estavam de acordo com os critérios de elegibilidade. Feita a leitura dos resumos, 11 estudos foram selecionados para análise final, porém dois não estavam disponibilizados na íntegra, sendo excluídos da pesquisa, permanecendo nove para análise. A Tabela 2 apresenta as características da amostra.

Na avaliação realizada por meio da escala PEDro, oito artigos de ensaio clínico obtiveram pontuação igual ou maior a seis, sendo considerados de alta expressividade metodológica (Tabela 3).



**Figura 1:** Fluxograma da seleção dos estudos para a revisão sistemática

## Discussão

Dos nove estudos analisados, quatro<sup>17,18,11,12</sup> mostraram a eficácia da suplementação de CS na redução da dor e da incapacidade funcional, enquanto cinco<sup>19,20,9,10,21</sup> estudos não mostraram efeitos estatisticamente significantes desta suplementação na melhora da dor e funcionalidade.

Dos cinco estudos que não mostraram efeitos significantes, em dois deles (o de Michel et al.<sup>21</sup> e o de Clegg et al.<sup>10</sup>) avaliou-se a eficácia do CS, utilizando-se o The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC), em pacientes com OA de joelho por seis meses. Ambos os autores justificaram a ausência de resultados positivos desta suplementação ao baixo escore de dor no início do estudo, não modificando com isso o índice avaliado<sup>10, 21</sup>.

O estudo de Mazières et al.<sup>9</sup>, realizado em seis meses, apresentou redução maior da dor

**Tabela 2:** Estudos selecionados e suas respectivas características

Autor(es)/Ano	Intervenção	População	Duração (meses)	Dose	Medidas de desfecho	Resultados	Conclusão
Fardellone et al. <sup>11</sup>	Structum x Chondrosulf	692 pacientes com OA de joelho	6	Structum 500 mg ou Chondrosulf 400 mg/dia	Escala Visual Analógica (EVA). Índice de algo funcional de Lequesne.	A análise não mostrou diferença entre os grupos nas variações médias da EVA ou índice de Lequesne em seis meses.	Structum e Chondrosulf foram igualmente eficazes na redução da incapacidade funcional e alívio da dor em seis meses em pacientes com OA de joelho.
Zegels et al. <sup>12</sup>	CS x Placebo	353 pacientes com OA de joelho	3	Dose única de 1200 mg/dia ou 400 mg/3x dia	Escala Visual Analógica (EVA). Índice de algo funcional de Lequesne.	Não houve diferença significativa entre a dose única e a fracionada. Verificou-se melhora na EVA e no índice de Lequesne, em ambos os grupos, quando comparados ao grupo placebo.	A suplementação de 1200 mg/dia de CS promoveu melhora da dor nos participantes que receberam essa dose, quando comparados aos do placebo, e uma melhora semelhante, quando comparados aos voluntários que receberam a suplementação fracionada.
Railhac et al. <sup>19</sup>	CS (Structum) x Placebo	48 pacientes com OA de joelho	12	500 mg/2x dia	Escala Visual Analógica (EVA). Índice de algo funcional de Lequesne.	Os sintomas de dor diminuíram em ambos os grupos, mas não houve diferenças estatísticas significativas.	Nenhuma correlação foi evidenciada entre os principais parâmetros de ressonância magnética e sintomas.
Wildi et al. <sup>20</sup>	CS (Condrosan) x Placebo	69 pacientes com OA de joelho	6 + 6 (fase aberta)	800 mg/dia	Escala Visual Analógica (EVA). Índice WOMac.	Não houve diferenças significativas nos sintomas da doença avaliadas pela EVA e pelo índice de WOMac.	O estudo demonstra que o CS tem efeitos positivos sobre as alterações estruturais comuns na OA, mas não nos sintomas da doença.

Continua...

**Continuação Tabela 2: Estudos selecionados e suas respectivas características**

Autor(es) / Ano	Intervenção	População	Duração (meses)	Dose	Medidas de desfecho	Resultados	Conclusão
Gabay et al. <sup>17</sup>	CS (Condrosulf) x Placebo	162 pacientes com OA de mão	6	800 mg/dia	Escala Visual Analógica (EVA). Índice Funcional para osteoartrite de mão.	Houve redução mais significativa na EVA e no índice funcional no grupo com CS do que no placebo.	O CS diminui a dor e melhora a função nos pacientes com OA sintomática da mão.
Kahan et al. <sup>18</sup>	CS x Placebo	622 pacientes com OA de joelho	24	800 mg/dia	Escala Visual Analógica (EVA). Índice Womac.	Observaram-se diferenças significativas entre os dois grupos, a favor do CS, na diminuição de dor na EVA, nos primeiros nove meses. Melhora na pontuação da dor no índice Womac mais significativa no grupo com CS aos seis meses.	Os efeitos benéficos do CS sugerem que ele diminui a dor em pacientes com OA de joelho.
Mazières et al. <sup>9</sup>	CS x Placebo	307 pacientes com OA de joelho sintomático	6 meses	500 mg/2x dia	Escala Visual Analógica (EVA). Índice de algo funcional de Lequesne.	Verificou-se redução maior da dor no grupo do CS do que no placebo, mas a diferença entre grupos foi pequena. Alterações na função não foram diferentes entre os grupos.	Não mostrou eficácia do CS nos critérios primários apesar de o CS ser ligeiramente mais eficaz para diminuir a dor nos componentes que o receberam do que nos participantes do placebo.
Clegg et al. <sup>10</sup>	Cloridrato de glucosamina x CS x Celecoxib x Placebo	1.583 pacientes com OA de joelho	6 meses	500 mg de cloridrato de glucosamina/3x dia 400mg de CS/3x dia 500mg de glucosamina + 400mg de CS sulfato/3x dia 200mg de celecoxib/dia	Índice Womac.	A suplementação de glucosamina e CS não foi significativamente melhor do que o placebo na redução da dor do joelho.	A glucosamina e o CS sozinhos ou em combinação não reduziram a dor efetivamente no grupo total de pacientes com OA do joelho. As análises exploratórias sugerem que a combinação de glucosamina e CS pode ser eficaz no subgrupo de pacientes com dor moderada a grave de OA no joelho.
Michel et al. <sup>21</sup>	CS (Condrosulf) x Placebo	300 pacientes com OA de joelho primária	6 meses	800 mg/dia	Índice Womac.	Apesar da melhora no índice Womac, no grupo do CS, quando comparado ao grupo placebo, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.	Embora não tenha sido identificado efeito sintomático significativo, nesse estudo, o tratamento de longo prazo com o CS pôde retardar a progressão radiográfica nos pacientes com OA do joelho.

nos pacientes com suplementação de CS, quando comparado ao placebo, mas sem mostrar diferença estatística significativa. As alterações na função, avaliadas pelo índice de Lequesne, não apresentaram diferenças entre os grupos. Os autores relacionam este fato ao valor moderadamente aumentado do índice no início da pesquisa, o que pode ter limitado uma alteração significativa desse parâmetro; e também à ausência

de efeitos significativos do CS ao tempo de tratamento. Esses pesquisadores referem que seis meses não seriam suficientes para modificar o nível dos marcadores<sup>9</sup>.

Além da gravidade da dor no início do estudo, outros fatores devem ser analisados para que resultados positivos sejam alcançados com esta suplementação. A faixa etária dos pacientes deve ser considerada, pois adultos jovens

**Tabela 3:** Tabela da pontuação dos estudos na escala PEDro

Autor(es) / Ano	Pontuação na escala PEDro (10)
Fardellone et al. <sup>11</sup>	8/10
Zegels et al. <sup>12</sup>	8/10
Railhac et al. <sup>19</sup>	5/10
Wildi et al. <sup>20</sup>	7/10
Gabay et al. <sup>17</sup>	8/10
Kahan et al. <sup>18</sup>	9/10
Mazières et al. <sup>9</sup>	9/10
Clegg et al. <sup>10</sup>	6/10
Michel et al. <sup>21</sup>	9/10

têm uma capacidade de responder ao tratamento melhor do que idosos, que já apresentam um processo de degeneração da cartilagem comum na idade. Além disso, o uso de medicação, como os analgésicos, durante o tratamento interfere de maneira significativa na percepção da dor pelo paciente, o que influencia nos resultados das investigações. Outro fator importante que deve considerado é a prática de atividades físicas e/ou fisioterapia que o paciente realiza, pois ambos podem interferir nos achados.

Wildi et al.<sup>20</sup> e Railhac et al.<sup>19</sup>, em suas pesquisas, correlacionaram os efeitos estruturais da cartilagem e os sintomas clínicos da OA. Apesar de ambos os estudos apresentarem resultados positivos da suplementação na estrutura da cartilagem, esses achados, porém, não foram verificados com os sintomas. Wildi et al.<sup>20</sup> justificaram este fato ao impacto do efeito do CS na modificação da estrutura tornar-se clinicamente significativa em relação aos sintomas somente após um período prolongado de tratamento. Por sua vez, os autores<sup>19</sup> do outro trabalho explicaram a ausência de resultados positivos pelo fato de que a cartilagem pode ser danificada sem a dor estar diretamente associada, pois esta não se origina apenas a partir da cartilagem, mas sim a partir dos ossos, meniscos, cápsulas e ligamentos envolvidos<sup>19</sup>.

A OA é caracterizada pela degeneração progressiva da cartilagem, esclerose óssea e inflamação da membrana<sup>22</sup>. Portanto, além de ser

uma doença degenerativa, esta também é considerada uma doença inflamatória. Os condrócitos produzem as metaloproteínases, que são as enzimas que degradam a cartilagem e, com isso, permitem que catabólitos sejam liberados no líquido sinovial, provocando um processo inflamatório<sup>23</sup>.

A dor é a principal manifestação clínica desta doença. Um dos mecanismos envolvidos na sua etiologia está relacionado ao processo inflamatório. A dor e as alterações da cartilagem e das estruturas em sua volta, como ligamentos e estruturas neuromusculares, são os responsáveis pela perda da funcionalidade nos pacientes com OA<sup>4</sup>.

Estudos mostram efeitos positivos do CS na melhora da dor e da funcionalidade na OA<sup>11,17,12,18</sup>. A suplementação do CS mostrou-se eficaz quanto à dor e funcionalidade na OA das mãos<sup>17</sup>. O estudo de Fardellone et al.<sup>11</sup> demonstrou que o CS, tanto o de origem aviária quanto o de origem bovina, mostrou-se eficaz na melhora da dor e funcionalidade na OA de joelho. A suplementação de CS, a longo prazo, apresentou benefícios nos primeiros nove meses de tratamento, diminuindo os sintomas de dor; contudo, não promoveu melhoras significativas posterior a esse período<sup>18</sup>. Além disso, a eficácia do CS na OA do joelho, em um curto período de tempo, também foi demonstrada<sup>12</sup>, o que contradiz a justificativa dos outros trabalhos, porém com uma dose mais elevada de CS por dia.

Os efeitos benéficos da suplementação do CS na OA estão relacionados à estimulação dos componentes da matriz extracelular pelos condrócitos, supressão de mediadores inflamatórios e diminuição da degeneração da cartilagem<sup>13,14</sup>.

A pontuação na escala PEDro dos estudos que mostraram efeitos benéficos variou de oito a nove, sendo considerados de alta expressividade metodológica. Entretanto, apenas uma das pesquisas que não apresentaram efeitos estatisticamente significantes da suplementação na dor e na função obteve pontuação abaixo de seis. Assim, tanto os estudos que mostraram os efei-

tos benéficos quanto aqueles que não os demonstraram apresentam boa qualidade metodológica.

Apesar de haver investigações em que não se comprovam a eficácia da suplementação do CS na melhora da dor e da funcionalidade, justifica-se a continuidade desta suplementação, uma vez que os estudos mostram resultados positivos com tratamentos a curto prazo e/ou com doses elevadas. Portanto, mais ensaios clínicos devem ser realizados para comprovar a relação custo-benefício desta suplementação na dor e na função de pacientes com OA.

## Conclusão

Nesta pesquisa, foi realizada uma avaliação qualitativa dos artigos com a escala PEDro. Oito, dos nove estudos obtiveram pontuação igual ou maior a seis, sendo considerados de alta expressividade metodológica.

A maior parte dos trabalhos não apresentou benefícios do CS na dor e na função de pacientes com OA. Porém, investigações mais recentes têm mostrado benefícios desta suplementação com tratamentos a curto prazo e/ou com doses elevadas.

## Referências

- Punzi L, Oliviero F, Ramonda R. New horizons in osteoarthritis. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:13098.
- Egloff C, Hogle T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:13583.
- Machado E, Machado P, Cunali PA. Use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in degenerative changes in TMJ: a systematic review. *Dental Press J Orthop*. 2012;17(4):19e1-5.
- Rosis RGD, Massabk PS, Kairalla M. Osteoartrite: avaliação clínica e epidemiológica de pacientes idosos em instituição de longa permanência. *Rev Soc Bras Clín Méd*. 2010;8(2):101-8.
- Rezende UM, Hernandez AJ, Camanho GL, Amatuzzi MM. Cartilagem articular e osteoartrose. *Acta Ortop Bras*. 2000;8(2):100-4.
- Junior OVL, Inácio AM. Uso de glucosamina e condroitina no tratamento da osteoartrose: uma revisão da literatura. *Rev Bras Ortop*. 2013;48(4):300-6.
- Henrotin Y, Mathy M, Sanchez C, Lambert C. Chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: from in vitro studies to clinical recommendations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(6):335-48.
- Schwartz NB, Dorfman A. Estimulação do sulfato de condroitina na produção de proteoglicanos pelos condrócitos em monocamada. *Connect Tissue Res*. 1975;3:115-22.
- Mazières B, Hucher M, Zaïm M, Garnerio P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):639-45.
- Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N England J Med*. 2006;354(8):795-808.
- Fardellone P, Zaim M, Saurel AS, Maheu E. Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate preparations from different origin (avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee. *Open Rheumatol J*. 2013;7:1-12.
- Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyère O, Reginster JY. 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. *Osteoarthr Cartil*. 2012;21(1):22-7.
- Kubo M, Ando K, Mimura T, Matsusue Y, Mori K. Chondroitin sulfate for the treatment of hip and knee osteoarthritis: Current status and future trends. *Life Sci*. 2009;85:477-83.
- Santos CV. Sulfato de condroitina: da matéria-prima à terapêutica [monografia de graduação em Medicina Veterinária]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária; 2009.
- Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para a síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter*. 2007;11(1):83-9.

16. The Centre of Evidence-Based Physiotherapy. PEDro: physiotherapy evidence database [homepage na Internet]. Australia: The George Institute for International Health [acesso em: 2013 jul 20]. Disponível em: <http://www.pedro.org.au/>
17. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, Kolo F, Finckh A. 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 Rheum.* 2011;63(11):3383-91.
18. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. 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 Rheum.* 2009;60(2):524-33.
19. Railhac JJ, Zaim M, Saurel AS, Vial J, Fournie B. 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.* 2012;31(9):1347-57.
20. Wildi LM, Raynaud JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, et al. Chondroitin sulfate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):982-9.
21. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfates in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(3):779-86.
22. Verbruggen G. Chondroprotective drugs in degenerative joint diseases. *Rheumatol.* 2006;45:129-38.
23. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol.* 2007;213(3):626-34.