

**Comparação do custo de formas farmacêuticas sólidas orais para tratamento de osteoartrite****Comparing the cost in oral solid pharmaceutical dosage forms for treatment of osteoarthritis**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-071

Recebimento dos originais:12/06/2020

Aceitação para publicação: 14/07/2020

**Carla Tamires Faria**

Formação acadêmica mais alta: Especialista em Cosmetologia e Manipulação Farmacêutica - Farmácia Magistral

Instituição: Universidade Federal de São João del-Rei

Endereço: Rua Sesóstris Milagres, 58 Apto.302, Lourdes, CEP 35680-173,Itaúna-MG

E-mail: carlatamiresfaria@hotmail.com

**Larissa Marques Pereira**

Formação acadêmica mais alta: Graduanda em Farmácia

Instituição: Universidade Federal de São João del-Rei

Endereço: Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, CEP 35501-296, Divinópolis-MG

E-mail: larissamarques0301@outlook.com

**Guilherme Ferreira Menezes**

Formação acadêmica mais alta: Especialista em Homeopatia

Instituição: Faculdade Inspirar

Endereço: Rua Sesóstris Milagres, 58 Apto.302, Lourdes,CEP 35680-173, Itaúna-MG

E-mail: farmaceutico.guilhermefmenezes@gmail.com

**Grazielle Aparecida Silva Maia**

Formação acadêmica mais alta: Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Federal de São João del-Rei

Endereço: Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, CEP 35501-296, Divinópolis-MG

E-mail: graquimica@ufsj.edu.br

**Renê Oliveira do Couto**

Formação acadêmica mais alta: Doutor em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade de São Paulo (FCFRP-USP)

Endereço: Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, CEP 35501-296, Divinópolis-MG

E-mail: rocouto@ufsj.edu.br

**Diego da Silva Ribeiro**

Formação acadêmica mais alta: Mestre em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade Federal de São João del-Rei

Endereço: Rua Pará, 1100, Apto.203, Vila Belo Horizonte, CEP 35500-032, Divinópolis-MG

E-mail: diegoo.ribeiro@gmail.com

**Ana Julia Pereira Santinho Gomes**

Formação acadêmica mais alta: Doutora em Ciências Farmacêuticas

Instituição: Universidade de São Paulo (FCFRP-USP)

Endereço: Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Chanadour, CEP 35501-296, Divinópolis-MG

E-mail: ajpsant@ufs.edu.br

## RESUMO

A osteoartrite (OA) caracteriza-se pela degradação progressiva da cartilagem articular acompanhada por alterações ósseas subcondrais que levam a restrição de atividades físicas e afetam a qualidade de vida dos pacientes. Os tratamentos disponíveis geralmente são longos e onerosos influenciando na adesão terapêutica e benefícios futuros. Comparou-se o custo mensal de formas farmacêuticas sólidas orais contendo sulfato de glucosamina associado ou não ao sulfato de condroitina, ambas produzidas por farmácias de manipulação situadas no interior de Minas Gerais e por laboratórios farmacêuticos brasileiros. Para tanto, investigou-se o custo do sulfato de glucosamina 1500 mg (G1500) na forma de pó fabricado por sete laboratórios farmacêuticos. Pesquisou-se também o custo da associação de G1500 e sulfato de condroitina 1200 mg (C1200) nas formas de pó e cápsula fabricadas por três laboratórios farmacêuticos. Compararam-se os custos encontrados em relação às respectivas preparações manipuladas (PM). As PM exibiram custos significativamente inferiores em relação aos produtos industrializados. O custo do pó (G1500) manipulado foi 147 % menor que o industrializado. Já os valores encontrados para o pó contendo a associação (G1500 + C1200) foram, em média, 189 % inferiores às especialidades farmacêuticas. Por fim, nas cápsulas contendo a associação (G1500 + C1200), o custo encontrado foi aproximadamente 61 % menor. É evidente que as farmácias de manipulação oferecem o referido tratamento por um valor mais acessível, seja para a associação de G1500 e C1200 ou apenas G1500, independentemente da forma farmacêutica.

**Palavras-chave:** osteoartrite, glucosamine, condroitina, custo.

## ABSTRACT

The osteoarthritis (OA) is characterized by the progressive degradation of articular cartilage accompanied by subchondral bone changes that lead to the restriction of physical activities and affect the quality of life of patients. The treatments available are generally long and costly, influencing therapeutic adherence and future benefits. We compared the monthly cost of glucosamine sulphate combined or not to chondroitin sulphate-containing pharmaceutical oral dosage forms, both prepared by compounding pharmacies located in the inner of Minas Gerais and manufactured by Brazilian pharmaceutical laboratories. To this end, the costs of glucosamine sulfate 1500 mg (G1500) in the form of powder manufactured by seven pharmaceutical laboratories were investigated. For the association of G1500 and chondroitin sulfate 1200 mg (C1200) powder and hard capsule manufactured by three pharmaceutical laboratories were investigated. The costs found to the respective compounded preparations (PM) were compared. PM presented a significantly lower cost compared to manufactured products. The cost of G1500 compounding powder was 147 % lower than the manufactured. The values found for the powder containing the association (G1500 + C1200) were on

average 189 % lower than the pharmaceutical specialties. Finally, in the compounding capsules containing the association (G1500 + C1200), the cost found was around 61% lower. It is evident that the compounding pharmacies offer this treatment for a more affordable value, either for the association of G1500 and C1200 or just G1500, regardless of the pharmaceutical form.

**Keywords:** osteoarthritis, glucosamine, chondroitin, cost.

## 1 INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma doença muscoesquelética caracterizada pela degradação progressiva da cartilagem articular acompanhada por alterações ósseas subcondrais que levam ao desenvolvimento de osteófitos (formações ósseas atípicas com formato de ganchos) e esclerose, além de afrouxamento e fraqueza dos músculos periarticulares<sup>1,2</sup>. Essas alterações estruturais resultam em dores e rigidez nas articulações sempre acompanhadas de edema e sensibilidade, os quais levam a restrição de atividades físicas e afetam a qualidade de vida dos pacientes<sup>1,3</sup>.

Vários estudos indicam que fatores intrínsecos e extrínsecos, tais como, idade, predisposição genética, obesidade, inflamação e excesso de carga mecânica predis põem à ocorrência e ao desenvolvimento da OA<sup>1,4,5</sup>. Sua prevalência comumente encontra-se relacionada as grandes articulações de sustentação de peso, tais como joelho e quadril<sup>1</sup>.

A Organização Mundial da Saúde estima que 10% da população com mais de 60 anos apresenta sérios problemas médicos decorrentes da OA<sup>4</sup>. Senna et al. relataram em 2004 sua prevalência em cerca de 4% da população brasileira<sup>6</sup>. Contudo, a incidência e a prevalência tendem a elevar-se devido ao envelhecimento da população promovendo, conseqüentemente, um aumento no impacto socioeconômico devido ao ônus relacionado as opções de tratamento<sup>5,7,8</sup>. Em paralelo, revela-se a necessidade urgente na área de pesquisa clínica sobre a OA para garantir que os pacientes recebam tratamentos seguros e eficazes<sup>9</sup>.

Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos têm o objetivo primário de aliviar a dor frequentemente associada a este tipo de doença. Simultaneamente, grupos de pesquisa distintos têm discutido sobre ações para minimizar os sintomas e aumentar a qualidade de vida destes pacientes<sup>8,10</sup>.

Para o tratamento farmacológico da OA, a The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) tem recomendado a terapia crônica com fármacos sintomáticos de ação lenta – symptomatic slow-acting drugs for OA (SySADOAs), os quais incluem a glucosamina, a condroitina, a

diacereína e um suplemento dietético não absorvível constituído por soja e abacate, mais conhecido por avocado/soybean unsaponifiables (ASU)<sup>11,12</sup>.

Formas farmacêuticas sólidas orais contendo glucosamina em associação com condroitina têm sido amplamente recomendadas no manejo da OA nos últimos vinte anos<sup>13,14</sup>.

A propósito, a condroitina é um glicosaminoglicano sulfatado composto por cadeias alternadas de D-glucurônico, ácido e N-acetil-D-galactosamina, com diferentes quantidades e padrões de sulfatação<sup>15,16</sup> que atua inibindo a geração de metaloproteinases e IL-1<sup>14</sup>. Pode ser extraída de cartilagem animal, sendo várias as possíveis fontes como bovinos, tubarões, entre outros e por essa diversidade, pode apresentar variações no comprimento das cadeias e dessa forma apresentar também diferença no peso molecular<sup>17</sup>.

Os padrões internacionais referentes à condroitina utilizada nas formulações diferem quanto à pureza e ao peso molecular. A Farmacopéia Americana segue um parâmetro divergente da Farmacopéia Européia<sup>18</sup>.

Independente do seu alto peso molecular, a condroitina oral é absorvida no intestino e sua administração de forma isolada não apresenta resultados satisfatórios para alívio das dores provocadas pela OA<sup>15</sup>. Em contrapartida, Clegg e colaboradores descreveram sobre o alívio significativo das dores em pacientes com OA tratados a partir da associação de condroitina e glucosamina quando comparado ao uso isolado de condroitina, glucosamina e um placebo<sup>19</sup>.

Já a glucosamina é um aminossacarídeo endógeno sintetizado a partir de glicose. Está presente em quase todos os tecidos humanos e quando ingerida, é absorvida rapidamente. Ela atua na estimulação direta de condrócitos e inibe a geração de metaloproteinases<sup>20</sup>.

O sulfato de glucosamina, associado ou não à condroitina, pode limitar ou reduzir a progressão da OA, resumida em perda estrutural de cartilagem, proporcionando alívio concomitante da dor nos pacientes<sup>21</sup>. No entanto, o custo deste tipo de tratamento também é elevado e tem influencia na adesão terapêutica<sup>22</sup>. Neste sentido, ressalta-se que a dispensação de medicamentos por farmácias magistrais propicia adesão mais acessível para o cumprimento desta farmacoterapia oral<sup>23,24,25</sup>.

O objetivo deste trabalho foi comparar o custo mensal do tratamento da OA baseado em formas farmacêuticas sólidas orais contendo sulfato de glucosamina associado ou não ao

sulfato de condroitina produzidas por laboratórios farmacêuticos e por farmácias de manipulação.

## 2 MATERIAL E MÉTODO

Investigou-se o custo mensal do sulfato de glucosamina 1500 mg (G1500) como pó produzido por sete (07) laboratórios farmacêuticos (Dinaflex<sup>®</sup>, Glicolive<sup>®</sup>, Ortosamin<sup>®</sup>, Sulglic<sup>®</sup>, Osteoglic<sup>®</sup> e Artoglico<sup>®</sup> e um medicamento genérico). Tais amostras foram nomeadas como pó industrializado (PI), especificamente PI G1500.

Para a associação de G1500 com sulfato de condroitina 1200 mg (C1200), pesquisaram-se os custos mensais tanto do pó quanto da cápsula dura produzidos por três (03) laboratórios farmacêuticos (Artrolive<sup>®</sup>, Condroflex<sup>®</sup> e Artico<sup>®</sup>). Esta associação foi nomeada como PI G1500+C1200 e as cápsulas industrializadas (CI) foram designadas como CI G1500+C1200. No entanto, devido a fatores inerentes ao encapsulamento das dosagens em questão, as cápsulas apresentam-se preenchidas com 1/3 da quantidade de cada fármaco, contendo 500 mg de sulfato de glucosamina (G500) e 400 mg de sulfato de condroitina (C400), o que leva à administração de três unidades ao dia.

Em seguida, compararam-se os custos mensais encontrados para as respectivas preparações manipuladas em estabelecimentos farmacêuticos, os quais foram denominados como segue: pó manipulado (PM), sendo PM G1500 e PM G1500+C1200, e cápsulas manipuladas (CM), especificamente CM G1500+C1200.

A pesquisa de preço, em R\$, foi realizada em abril de 2019 na cidade de Itaúna, Minas Gerais, Brasil, com população estimada de 93.214 pessoas<sup>26</sup>. Para este levantamento, consultaram-se todas as farmácias de manipulação do município (n=5) e equivalentemente cinco drogarias. Estes dados foram apresentados no 12<sup>th</sup> International Congress of Pharmaceutical Sciences (CIFARP).

Todos os resultados foram expressos como média aritmética dos valores encontrados e respectivo desvio padrão ( $\bar{X}$ DP). Análises estatísticas foram realizadas usando GraphPad Prism v.5.0 aplicando-se o teste *t* e considerando-se  $p < 0,05$  como nível de significância.

## 3 RESULTADOS

As farmácias de manipulação representam uma importante estratégia para o cuidado integrativo com a saúde, visto que podem preparar medicamentos utilizados no tratamento de uma variedade significativa de condições patológicas, incluindo distúrbios digestivos,

infecções bacterianas e virais crônicas, anemia e deficiências de vitaminas, mal de Parkinson, enxaqueca, hepatite, diabetes, fadiga crônica, asma, artrite e outros distúrbios autoimunes<sup>25</sup>.

A Figura 1 mostra que as preparações manipuladas apresentaram custo significativamente inferior em relação aos medicamentos industrializados. Em seguida, a Tabela 1 mostra a diferença, em %, entre os custos encontrados;

FIGURA 1 – Comparação de custos entre formas farmacêuticas sólidas orais contendo sulfato de glucosamina associada ou não ao sulfato de condroitina, sendo \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  e \*\*\* $p < 0,001$ .

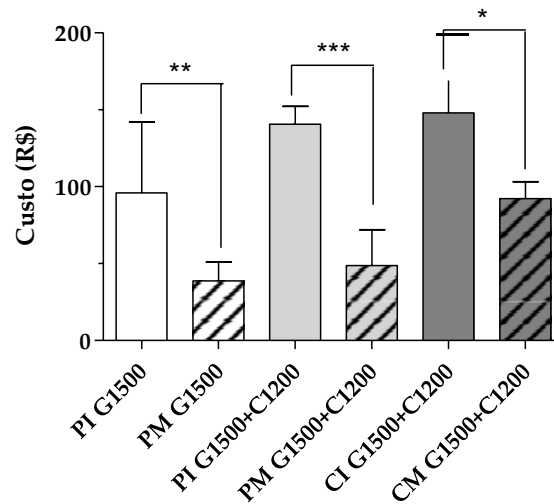


TABELA 1 – Custos de formas farmacêuticas sólidas orais, industrializadas e manipuladas, contendo sulfato de glucosamina associada ou não ao sulfato de condroitina e respectiva diferença percentual.

| Forma farmacêutica e apresentação   | Custo do industrializado (R\$) | Custo do manipulado (R\$) | Diferença |
|---|--------------------------------|---------------------------|-----------|
| Pó contendo G1500 com 30 unidades   | 95,95 ± 46,14                  | 38,78 ± 12,32             | 147,3 %   |
| Pó contendo G1500 e C1200 com 30 unidades                                       | 140,62 ± 11,59                 | 48,68 ± 23,35             | 188,7 %   |
| Cápsula dura contendo G1500 e C1200, sendo G500 e C400 com 90 unidades (3x/dia) | 148,13 ± 20,88                 | 92,18 ± 10,99             | 60,7 %    |

#### 4 DISCUSSÃO

Dentre os constituintes da cartilagem saudável estão os condrócitos e seus principais componentes, o colágeno tipo 2 e o agrecan, capazes de manter o equilíbrio entre a síntese e a degradação da matriz extracelular (ECM)<sup>2</sup>. Fatores intrínsecos e extrínsecos citados anteriormente podem desfavorecer este equilíbrio com consequente perda de componentes da ECM<sup>1,4,5</sup>.

A presença de radicais livres, dentre eles o óxido nítrico (NO), podem desencadear estresse oxidativo e consequentemente levar a diminuição da proliferação dos condrócitos e apoptose<sup>2,27,28</sup>. O aumento da presença de substâncias reativas ao oxigênio e o déficit do sistema antioxidante podem aumentar a expressão de enzimas degradantes da matriz celular, causando inibição de sua síntese e aumentando a produção de mediadores pró-inflamatórios como citocinas, quimiocinas e produtos de degradação da ECM o que contribui para o desenvolvimento da OA<sup>29,30</sup>.

As recomendações farmacoterapêuticas clássicas para indivíduos com OA são embasadas na administração de paracetamol, opióides, capsaicina, duloxetina, corticóides intrarticulares e antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) orais seletivos e não seletivos, e ainda AINEs para uso tópico<sup>21,31</sup>. Contudo, o emprego da terapia oral com SySADOAs tem sido uma alternativa interessante, pois o uso prolongado dos primeiros agentes apresentam elevada incidência de efeitos adversos, como no caso dos AINEs que aumentam o risco de problemas gastrintestinais, eventos cardíacos e falha renal<sup>21</sup>.

Outra opção para o tratamento conta com bloqueadores de citocina, como por exemplo, o TNF- $\alpha$ . Estas substâncias apresentam efetividade em doenças inflamatórias da articulação, porém seus efeitos sobre o progresso da OA ainda não foram provados clinicamente<sup>2</sup>.

Não obstante a isto, sabe-se que os custos relacionados ao tratamento da doença em questão impactam em um ônus socioeconômico significativo para o paciente<sup>32</sup>, que pode abandonar a terapêutica por motivos financeiros e comprometer sua qualidade de vida.

Estudos de farmacoeconomia demonstraram uma redução a longo prazo da necessidade de analgesia adicional da dor usando AINEs em comparação com sulfato de glucosamina, com redução significativa de mais de 50% nos custos associados a medicamentos, consultas médicas e exames ao longo de 12 meses<sup>33</sup>.

Os dados da Figura 1 revelam que a aquisição de sulfato de glucosamina associado ou não ao sulfato de condroitina pode ser realizada nas farmácias de manipulação por um

custo significativamente mais baixo independentemente da forma farmacêutica. A propósito, sugere-se que adesão terapêutica será maior se o paciente adquirir o pó manipulado acondicionado em envelopes (sachês), pois neste caso o tratamento com os produtos industrializados mostraram-se mais caros.

Tais informações podem ser confirmadas observando-se a Tabela 1 que mostra a diferença percentual em relação à aquisição de cada tipo de formulação disponível como especialidade farmacêutica ou não.

Convém ressaltar também que o protocolo de administração influencia na adesão ao tratamento. Neste sentido, tem-se observado maior adesão dos pacientes que usam o pó (1x/dia) em comparação com aqueles que usam as cápsulas (3x/dia), embora o fracionamento da dose não afete a eficácia da associação em questão (G1500+C1200)<sup>34</sup>. Em particular, o uso de 1500 mg de sulfato de glucosamina em dose única diminuiu o uso de AINEs em pacientes com OA de joelho<sup>35</sup>, indicando que esta dosagem terapêutica pode manter a concentração plasmática média em estado estacionário de 10 µmol/L responsável por inibir os genes que expressam interleucina-1 e, conseqüentemente, diminuir a dor, apesar da dose fracionada também não ter influencia sobre a eficácia<sup>36</sup>.

Além disso, é importante destacar que ao adquirir um medicamento magistral é possível minimizar a ocorrência de reações adversas (RA) provenientes de excipientes contidos nas especialidades farmacêuticas (EF), tais como conservantes ou substâncias alergênicas<sup>25</sup>. Isto foi observado em duas das EF estudadas neste trabalho, as quais empregam corantes azoicos, fato inquietante devido ao potencial toxicológico e mutagênico destas substâncias, dentre várias outras RA<sup>37</sup>.

É imprescindível, portanto, que os medicamentos manipulados apresentem qualidade, eficácia e segurança, características frequentemente discutidas em relação a este segmento farmacêutico<sup>24,25,38,39</sup>.

## **5 CONCLUSÃO**

Evidenciou-se que as farmácias de manipulação oferecem o tratamento por um valor mais acessível, seja para a associação de sulfato de glucosamina (G1500) e sulfato de condroitina (C1200) ou apenas de G1500, independentemente da forma farmacêutica sólida oral (pó ou cápsula). Isso certamente diminui o impacto socioeconômico agregado à terapia em questão, pois geralmente há necessidade de uso prolongado desses medicamentos, conseqüentemente, amplia-se a adesão e os benefícios dos pacientes com OA. Por fim, o



presente trabalho ratifica a necessidade de novos estudos sobre custo-benefício no intuito de avaliar a eficácia e a segurança geradas pela aquisição de medicamentos manipulados usados no tratamento da osteoartrite, bem como da satisfação dos pacientes.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a ausência de quaisquer conflitos de interesse.

### REFERENCIAS

1. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jian L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2018;13:170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5.
2. Kim JR, Yoo JJ, ID , Kim HA. Therapeutics in osteoarthritis based on an understanding of its molecular pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2018;19:674. doi: 10.3390/ijms19030674.
3. Vasiliadis HS, Tsikopoulos K. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. *World J Orthop.* 2017;8(1):1-11. doi: 10.5312/wjo.v8.i1.1.
4. Pacca DM, De-Campos GC, Zorzi AR, Chaim EA, De-Miranda JB. Prevalence of joint pain and osteoarthritis in obese Brazilian population. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(1):e1344. doi: 10.1590/0102-672020180001e1344.
5. Wallace IJ, Worthington S, Felson DT, Jurmain RD, Wren KT, Maijanen H, Woods RJ, Lieberman DE. Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(35):9332-9336. doi: 10.1073/pnas.1703856114.
6. Senna ER, De Barros AL, Silva EO, Costa IF, Pereira LVB, Ciconelli RM, Ferraz MB. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *J Rheumatol.* 2004;31(3):594-7.
7. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(9):152-62. doi: 10.3238/arztebl.2010.0152.
8. Seed SM, Dunican KC, Lynch AM. Osteoarthritis: a review of treatment options. *Geriatrics.* 2009 Oct;64(10):20-9.
9. Mandl LA. Osteoarthritis year in review 2018: clinical. *Osteoarthr Cartilage.* 2019;27(3):359-364. doi: 10.1016/j.joca.2018.11.001.
10. Bruyère O, Reginster JY, Honvo G, Detilleux J. Cost-effectiveness evaluation of glucosamine for osteoarthritis based on simulation of individual patient data obtained from aggregated data in published studies. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(6):881-7. doi: 10.1007/s40520-019-01138-1.
11. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, Al-Daghri NM, Herrero-Beaumont G, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Rannou F, Rizzoli R, Roth R,

- Uebelhart D, Cooper C, Reginster JY. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic
12. Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
  13. Christiansen BA, Bhatti S, Goudarzi R, Emami S. Management of osteoarthritis with avocado/soybean unsaponifiables. *Cartilage.* 2015;6(1):30-44. doi: 10.1177/1947603514554992.
  14. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA.* 2000;283(11):1469-75. doi: 10.1001/jama.283.11.1469.
  15. Lopes Júnior OV, Inácio AM. Use of glucosamine and chondroitin to treat osteoarthritis: a review of the literature. *Rev Bras Ortop.* 2013;48(4):300-6. doi: 10.1016/j.rboe.2012.12.001.
  16. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, Vergés J, Pelletier JP. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules.* 2015;20(3):4277-89. doi: 10.3390/molecules20034277.
  17. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Bürgi E, Bürgi U, Dieppe PA, Jüni P. Meta- analysis: Chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med.* 2007;146(8):580- 90. doi: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00009.
  18. Restaino OF, Finamore R, Diana P, Marseglia M, Vitiello M, Casillo A, Bedini E, Parrilli M, Corsaro MM, Trifuoggi M, De Rosa M, Schiraldi C. A multi-analytical approach to better assess the keratan sulfate contamination in animal origin chondroitin sulfate. *Anal Chim Acta.* 2017;958:59-70. doi: 10.1016/j.aca.2016.12.005.
  19. Santos GRC, Piquet AA, Glauser BF, Tovar AMF, Pereira MS, Vilanova E, Mourão PAS. Systematic analysis of pharmaceutical preparations of chondroitin sulfate combined with glucosamine. *Pharmaceuticals (Basel).* 2017;10(2):38. doi: 10.3390/ph10020038.
  20. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, Bradley JD, Bingham CO 3rd, Weisman MH, Jackson CG, Lane NE, Cush JJ, Moreland LW, Schumacher HR Jr, Oddis CV, Wolfe F, Molitor JA, Yocum DE, Schnitzer TJ, Furst DE, Sawitzke AD, Shi H, Brandt KD, Moskowitz RW, Williams HJ. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006;354(8):795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
  21. Dahmer S, Schiller RM. Glucosamine. *Am Fam Physician.* 2008;78(4):471-6.
  22. Roman-Blas JA, Castañeda S, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Beaumont G; CS/GS Combined Therapy Study Group. Combined treatment with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate shows no superiority over placebo for reduction of joint pain and functional impairment in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):77-85. doi: 10.1002/art.39819.
  23. Laba TL, Brien JA, Fransen M, Jan S. Patient preferences for adherence to treatment for osteoarthritis: the MEDication Decisions in Osteoarthritis Study (MEDOS). *BMC*

- Musculoskelet Disord. 2013;14:160. doi: 10.1186/1471-2474-14-160.
24. Gindri AL, De Souza LB, Gindri LL, Gindri, AL. Análise dos consumidores de drogarias e farmácias e índice de aceitação dos medicamentos manipulados na cidade de São Francisco de Assis, RS. *Rev Bras Farm.* 2013;94(2):184-8.
  25. Leal AS, Melo FPS, Gomes TCB, Santana AS, Cunha TH, Saiki M. Preliminary assessment of the quality of the fluoxetine commercialized by pharmacies of manipulation from the city of Belo Horizonte/Brazil. *Vigil Sanit Debate* 2017;5(1):76-83. doi: [10.22239/2317-269x.00810](https://doi.org/10.22239/2317-269x.00810).
  26. Dumoff A. Food and Drug Administration restrictions on drug compounding: Needed medications are going to disappear: A call for intervention. *Integr Med (Encinitas)*. 2018;17(3):22-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6396767/pdf/imcj-17-22.pdf>  
Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Itáuna. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/mg/itauna.html>.
  27. Maldonado M, Nam J. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:284873. doi: 10.1155/2013/284873
  28. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, Goldring SR, Jones G, Teichtahl AJ, Pelletier JP Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
  29. Chelleschi S, Barbarino M, Gallo I, Tenti S, Bottaro M, Frati E, Giannotti S, Fioravanti A. Hydrostatic pressure regulates oxidative stress through microRNA in human osteoarthritic chondrocytes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3653. <https://doi.org/10.3390/ijms21103653>.
  30. Ahmada N, Ansarib MY, Bano S, Haqqi TM. Imperatorin suppresses IL-1 $\beta$ -induced iNOS expression via inhibiting ERKMAPK/AP1 signaling in primary human OA chondrocytes. *Int Immunopharmacol.* 2020;85:106612. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106612>.
  31. Gourdine J. Review of nonsurgical treatment guidelines for lower extremity osteoarthritis. *Orthopaedic Nursing* 2019;38(5):303-8. doi: 10.1097/NOR.0000000000000591.
  32. Hermann W, Lambova S, Muller-Ladner U. Current treatment options for osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rev.* 2018;14(2):108-116. doi: 10.2174/1573397113666170829155149.
  33. Bruyère O, Altman RD, Reginster JY. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):S12-S17. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.011>.
  34. Provenza JR, Shinjo SK, Silva JM, Peron CR, Rocha FA. Combined glucosamine and chondroitin sulfate, once or three times daily, provides clinically relevant analgesia in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(8):1455-62. doi: 10.1007/s10067-014-2757-1.
  35. Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, Giacobelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: [Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 3, n. 4, p. 8106-8117 jul./ago. 2020. ISSN 2595-6825](#)

- Results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4 Suppl):S34-S41. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.009.
36. Saengnipanthkul S, Waikakul S, Rojanasthien S, Totemchokchyakarn K, Srinkapaibulaya A, Chin TC, Hong NM, Bruyère O, Cooper C, Reginster JY, Lwin M. Differentiation of patented crystalline glucosamine sulfate from other glucosamine preparations will optimize osteoarthritis treatment. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(3):376-85. doi: 10.1111/1756- 185X.13068.
37. Pérez-Ibarbia L, Majdanski T, Schubert S, Windhab N, Schubert US. Safety and regulatory review of dyes commonly used as excipients in pharmaceutical and nutraceutical applications. *Eur J Pharm Sci.* 2016;93:264-73. doi: 10.1016/j.ejps.2016.08.026.
38. Benzi JRL, Mastroianni PC. Analysis of extemporaneous oral liquid from commercially available drugs in hospital. *Braz J Pharm Sci.* 2016;52(3):517-25. <https://doi.org/10.1590/s1984-82502016000300017>.
39. Neumann U, Burau D, Spielmann S, Whitaker MJ, Ross RJ, Kloft C, Blankenstein O. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(2):239-42. doi: 10.1530/EJE-17-0248.