



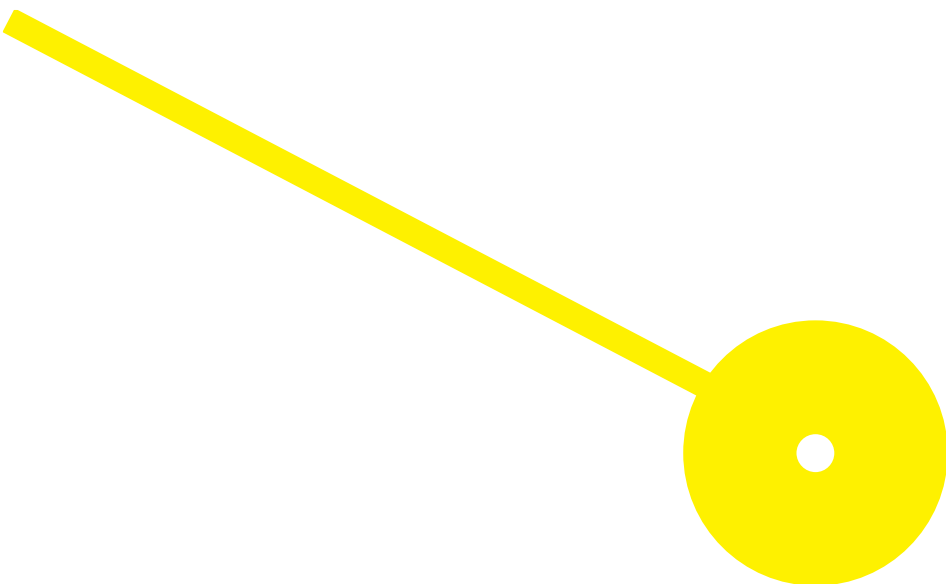
MESTRADO EM FARMÁCIA

Área de Especialização em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia

Suplementos Alimentares para a Osteoartrose: Análise da Informação Disponibilizada *On-line*

Maria Eugénia Castro Pinto

10/2019





Suplementos Alimentares para Osteoartrose: Informação Disponibilizada On-line

Autor

Maria Eugénia Castro Pinto

Orientador(es)

Prof. Doutor Agostinho Cruz/ESS-IPP

Prof. Doutora Cláudia Marta Libreiro de Pinho/ESS-IPP

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia – Área de Especialização em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

Agradecimentos

Um agradecimento sincero a todos aqueles que através do seu apoio, orientação, ensinamentos, disponibilidade e motivação contribuíram para a realização deste projeto e sem os quais ele não estaria agora concluído.

Um agradecimento especial aos meus orientadores; Professor Doutor Agostinho Cruz e Prof. Doutora Cláudia Pinho por aceitarem serem meus orientadores e pelo incentivo.

Aos docentes que encontrei durante o meu percurso que me levaram a querer continuar a aprender.

Resumo

Introdução: A osteoartrose é uma doença com importância crescente, dado que acarreta incapacidade física progressiva. A procura de uma melhor qualidade de vida tem levado a população a um maior consumo de suplementos alimentares, sejam estes vendidos em espaços físicos ou através da compra on-line. No entanto, não estando os suplementos alimentares sujeitos a um controlo igual ao dos medicamentos, a sua qualidade e a segurança dos consumidores podem ser afetadas. **Objetivo:** analisar a informação disponível on-line sobre suplementos alimentares utilizados na osteoartrose. **Métodos:** estudo descritivo observacional-transversal, com recolha de suplementos alimentares para a osteoartrose em 3 websites portugueses de venda de suplementos. O conteúdo dos websites foi analisado, tendo em conta alguns parâmetros científicos (composição dos suplementos, indicações de uso, reações adversas, interações, contra-indicações). **Resultados:** analisaram-se 103 suplementos alimentares. Os produtos são maioritariamente compostos por misturas de ingredientes (69/103) com predominância de ingredientes não vegetais (sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina, vitamina c, colagénio e metilsulfonilmetano). A referência a reações adversas e interações foi escassa (9 reações associadas a suplementos alimentares, e 16 interações num total de 103 produtos). **Conclusão:** Não existe homogeneidade no tipo de informação fornecida pelos diferentes sites. Alguns suplementos alimentares possuem um número elevado de ingredientes, e falta de informação relacionada com questões de segurança e eficácia dos produtos.

Palavras-chave: Suplementos Alimentares; Osteoartrose; Internet; Websites; Informações

Abstract

Introduction: Osteoarthritis is a disease of increasing importance, because involves progressive physical disability. In order to look for better quality of life, population are consuming more dietary supplements, whether they are sold in physical spaces or through websites. However, because dietary supplements don't have a control similar to drugs, the product quality and consumer's safety may be at risk. **Objectives:** to analyze information available online about dietary supplements used in osteoarthritis. **Methods:** descriptive observational cross-sectional study with data collection of dietary supplements for osteoarthritis in 3 Portuguese websites selling supplements. The content of the websites was analyzed, taking into account some scientific parameters (dietary supplements composition, indications for use, adverse effects, interactions, contraindications). **Results:** 103 products were analyzed. Dietary supplements are mostly composed of mixtures of ingredients (69/103) with predominance of non-plant ingredients (glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, vitamin c, collagen and methylsulfonylmethane). Reference to adverse effects and interactions was low (9 reactions associated with dietary supplements, and 16 interactions in a total of 103 products). **Conclusion:** There is no homogeneity in the type of information provided by the different websites. Some dietary supplements have a high number of ingredients, and a lack of information related to product safety and efficacy issues.

Keywords: Dietary supplements, Osteoarthritis, Internet, Websites, Information

Índice Geral

| | |
|---|-----|
| Agradecimentos | III |
| Resumo | IV |
| Abstract | V |
| Índice Geral | VI |
| Lista de Abreviaturas e Siglas | VII |
| Índice de Tabelas | IX |
| Índice de Figuras | X |
| 1. Introdução | 1 |
| 1.1. Osteoartrose | 1 |
| 1.1.1. Definição e sintomas | 2 |
| 1.1.2. Diagnóstico e tratamento | 2 |
| 1.2. Suplementos Alimentares | 4 |
| 1.2.1. Mercado e Consumo | 4 |
| 1.2.2. Potenciais Riscos: Reações adversas, Interações e Adulterações | 5 |
| 1.2.3. Venda On-line | 6 |
| 1.3. Suplementação na Osteoartrose | 8 |
| 1.3.1. Condroitina e Glucosamina | 8 |
| 1.3.2. Ácido eicosapentaenóico/Ácido docosapentaenóico | 10 |
| 1.3.3. Susbtâncias Antioxidantes | 11 |
| 1.3.4. Vitamina D | 11 |
| 1.3.5. Vitaminas do Complexo B | 12 |
| 1.3.6. Vitamina K | 12 |
| 1.3.7. Metilsulfonilmetano | 12 |
| 1.3.8. Colagénio | 13 |
| 1.3.9. Ácido Hialurónico | 13 |
| 1.3.10. Extratos Vegetais | 14 |
| 1.3.10.1. <i>Curcuma longa</i> | 14 |
| 1.3.10.2. <i>Boswellia serrata</i> | 14 |
| 1.3.10.3. <i>Harpagophytum procumbens</i> | 15 |
| 2. Objetivos | 16 |
| 3. Métodos | 17 |
| 3.1. Seleção dos Websites e Suplementos Alimentares | 17 |
| 3.2. Recolha e Análise dos Dados | 17 |
| 4. Resultados | 19 |
| 5. Discussão | 25 |
| 6. Conclusão | 29 |
| 7. Referências Bibliográficas | 30 |
| 8. Anexo | 41 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AINE – Anti-Inflamatórios Não Esteróides
- ALA – Ácido α -linolénico
- ASAE – Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
- CH – Colagénio Hidrolisado
- DHA – Ácido docosa-hexaenóico
- DPA – Ácido docosapentaenóico
- DSL D – *Dietary Supplement Label Database*
- EFSA – *European Food Safety Authority*
- EPA – Ácido eicosapentaenóico
- EpiReumat – Estudo epidemiológico das doenças reumáticas em Portugal
- EUA – Estados Unidos da América
- EULAR – Liga Europeia Contra o Reumatismo
- FDA – *Food and Drug Administration*
- DGAV – Direcção-Geral de Alimentação e Veterinária
- DMOADs – Medicamentos para Osteoartrose Modificadores da Doença
- DMSO – Dimetilsulfóxido
- GI- Reações gastrintestinais
- HON – *Health On the Net Foundation*
- GAGs – Glicosaminoglicanos
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
- LC-PUFA – Ácidos gordos poliinsaturados de cadeia longa
- MSM – Metilsulfonilmetano
- NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*
- NIH – *National Institutes of Health*
- OA – Osteoartrose
- OARSI – *Osteoarthritis Research Society International*
- OIMP – Observatório de Interações Planta-Medicamento
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- PNCDR – Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas
- PUFAs – Ácidos gordos poliinsaturados
- RASF – *Rapid Alert System for Food and Feed*
- SA – Suplemento alimentar
- SC-PUFA – Ácidos gordos poliinsaturados de cadeia curta

TNC – Terapêuticas Não Convencionais

WOMAC – *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*

INDICE DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Diferentes formas galénicas presentes nos suplementos alimentares analisados | 20 |
| Tabela 2. Número de suplementos alimentares com misturas de substâncias ou apenas com uma substância ativa | 20 |
| Tabela 3. Indicações de uso citadas nos suplementos alimentares dos websites analisados | 21 |
| Tabela 4. Reações adversas referidas nos suplementos alimentares presentes nos 3 websites analisados | 21 |
| Tabela 5. Principais interações descritas nos suplementos alimentares analisados, nos 3 websites | 22 |
| Tabela 6. Número de suplementos alimentares em cada website com determinada substância ativa .. | 23 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----------|
| Figura 1. Características patogénicas consistentes com a osteoartose | 2 |
|---|----------|

1. Introdução

O envelhecimento da população está a acontecer em todas as regiões do mundo. O declínio das taxas de natalidade e o aumento da longevidade têm levado ao envelhecimento progressivo das populações. A esperança de vida ao nascer aumentou substancialmente em todo o mundo. Entre 2010–2015, a esperança de vida ao nascer passou a ser de 78 anos nos países desenvolvidos e 68 anos nas regiões em desenvolvimento. Atualmente, as pessoas vivem mais, devido a melhorias na nutrição e das infraestruturas, aos avanços da medicina, dos cuidados com a saúde, do ensino e do bem-estar económico (UNFPA, 2012).

Também na população portuguesa, o processo de envelhecimento demográfico tem-se agravado nos últimos anos, tal como revela o índice de envelhecimento que passou de 129,6 idosos por cada cem jovens em 2011, para 133,5 em 2013 (PORDATA, 2014).

O aumento significativo da esperança de vida das populações, desde o século XX até ao presente, fez com que nos encontrássemos atualmente numa época, considerada como a época das doenças degenerativas e produzidas pelo homem – *The Age of Degenerative and Man-Made Diseases* (McKeown, 2009), entre as quais se destacam as que afetam o sistema músculo-esquelético.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) "as doenças músculo-esqueléticas são a principal causa de morbilidade a nível mundial, tendo uma influência substancial na saúde e qualidade de vida das pessoas e inflingindo uma enorme sobrecarga económica aos sistemas de saúde dos vários países" (WHO, 2003). Calcula-se que em 2050, uma projeção de 130 milhões pessoas sofrerão com osteoartrose (OA), constituindo um encargo social significativo. A importância cada vez maior deste tipo de patologias levou à criação internacional da década do osso e da articulação ("*Bone and Joint Decade*") para os anos 2000–2010 (WHO, 2003). Em Portugal, e segundo o Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas (PNCDR), as doenças músculo-esqueléticas são consideradas o primeiro motivo de consulta nos cuidados de saúde primários, e a principal causa de incapacidade temporária para o trabalho e de reformas antecipadas/invalidéz.

1.1. Osteoartrose

Segundo o projeto da "EpiReumat" – Estudo epidemiológico das doenças reumáticas em Portugal, elencado pela PNCDR que teve início em 2011, a OA e as lombalgias são as duas patologias mais prevalentes nas doenças reumáticas (Branco et al., 2016). A prevalência das doenças reumáticas em Portugal varia entre 16,0% e 24,0%, sendo a prevalência da OA no joelho de 11,1% e 5,5% na anca (Monjardino, Lucas & Barros, 2011). Contudo, a OA não é um processo que deriva forçosamente apenas do passar dos anos. Trata-se de uma doença articular que resulta de problemas que a articulação pode sofrer, e que tem condições para progredir melhor num terreno fragilizado, tal como em articulações já afetadas

por outras patologias ou em articulações envelhecidas (Briggs et al., 2018). Como tal, a doença não deve ser desvalorizada, e o seu tratamento deve envolver todos, desde os profissionais de saúde até à população em geral, num processo educativo que destaque os aspetos principais da doença.

1.1.1. Definição e Sintomas

A OA é a forma mais prevalente de artrite, resultando em dor, incapacidade, redução marcada na qualidade de vida, e num impacto socioeconómico relevante. Cerca de 10–20% da população adulta tem OA sintomática. A OA da anca e joelho estão entre as doenças que mais contribuem para a incapacidade a nível global. Trata-se de uma doença heterogénea que engloba a totalidade da articulação, com uma etiologia multifatorial, caracterizada por perda de cartilagem articular, remodelação do ósso subcondral, e com um estado de inflamação crónica de baixo grau (Figura 1). A cartilagem articular é constituída por condrócitos, água e substâncias proteicas produzidas por estas células (proteoglicanos e fibras de colagénio) (Zhang & Niu, 2016;).



Figura 1. Características patogénicas consistentes com a OA (A – OA da anca; B – OA da coluna; C – OA do joelho) (Narciso et al., 2016).

Na OA os condrócitos vão morrendo e produzem menor quantidade de proteoglicanos e de colagénio. Como referido, a OA manifesta-se principalmente com dor articular. No início é inconstante e de fraca intensidade, depois progride para uma dor contínua e difusa, com características basicamente mecânicas. Numa fase mais avançada leva à perda gradual da estabilidade articular e, conseqüentemente, a dor de maior intensidade e rigidez (Leão et al., 2014). Outros sintomas incluem inchaço nas articulações, fraqueza e/ou parestesias nas extremidades e diminuição da amplitude de movimento (Hughes, 2016).

1.1.2. Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico da OA é essencialmente baseado nos sintomas, na observação articular e na avaliação radiográfica das articulações (Instituto Português de Reumatologia, 2017).

Os tratamentos convencionais existentes baseiam-se principalmente no alívio dos sintomas, e incluem terapias não farmacológicas como a perda de peso, exercícios, fisioterapia, terapia ocupacional e terapias farmacológicas [das quais fazem parte o paracetamol, anti-inflamatórios não esteróides (AINE), opióides, anestésicos injetáveis, injeções intra-articulares de hialuronos, e injeções com corticóides nas estruturas peri-articulares (tendões, ligamentos, bolsas sinoviais)], e como último recurso a cirurgia (Lim et al., 2019; Williams & Spector, 2006). Um dado importante, é a falta de correlação entre a gravidade da doença, conforme observada nas radiografias, e os sintomas do paciente (Hughes, 2016).

A qualidade de vida destes doentes pode ser avaliada mediante a aplicação do questionário SF-36, que é um questionário multidimensional que não é específico para uma determinada idade, doença ou grupo de tratamento, ou mais especificamente pelo questionário WOMAC, desenvolvido em 1982 para ser usado em pacientes com OA de joelho ou quadril. É amplamente usado em ensaios clínicos, como medida de evolução dos resultados dos tratamentos, e também em estudos populacionais (Rampazo-Lacativa, 2015).

No entanto, as opções efetivas para a manutenção da dor são limitadas. Face à natureza crónica da OA, as opções farmacológicas devem ser seguras para um uso a longo prazo (Lim et al., 2019). Os tratamentos convencionais podem ter efeitos secundários de gravidade média a elevada, diminuindo a médio/longo prazo ainda mais a qualidade de vida dos doentes que sofrem destas patologias (Machado et al., 2015; da Costa et al., 2016). Com o mercado da saúde a crescer e a apresentar um leque cada vez mais variado de terapias, acessível ao consumidor, os pacientes começaram a recorrer à suplementação e a outras Terapêuticas Não Convencionais (TNC) para complementar a terapia convencional, numa tentativa de promover um aumento de bem-estar e de qualidade de vida (Bailey et al., 2013).

É importante a identificação de novas substâncias capazes de retardar ou reverter a progressão sintomática e estrutural da doença. O uso dos AINES tem-se mostrado eficaz no alívio da dor e na melhoria da função, em pacientes com OA. No entanto, os AINES atuam como medicação sintomática, não estando associados com a modificação da história natural da OA (Garner et al., 2002). Neste sentido, têm surgido evidências associadas ao papel dos fatores nutricionais na OA (Lim et al., 2019). Assim, embora um regime alimentar adequado e variado possa, em circunstâncias normais, fornecer à população todos os nutrientes necessários ao bom desenvolvimento e à manutenção do estado de saúde, alguns estudos têm revelado a necessidade de suplementação, facto que resulta quer de fatores externos, quer internos aos próprios indivíduos (Bailey et al., 2013). Por exemplo, pacientes com doenças crónicas representam um segmento de adultos onde o consumo de suplementos alimentares (SA) é comum (Bailey et al., 2013). Deste forma, a diversidade de oferta do mercado a nível de SA tem sido exponencial, sendo fundamental disciplinar esta oferta, de forma a garantir ao consumidor informação segura (APARD, 2019).

1.2. Suplementos Alimentares

De acordo com o Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, entretanto alterado e republicado pelo Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de Junho, os SA definem-se como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”.

Em Portugal, os SA não se encontram sujeitos à intervenção da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED), mas sim da Direcção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). A sua colocação no mercado deve ser precedida de uma notificação à DGAV e não envolve a apresentação de ensaios de segurança (Infarmed, 2017). A segurança dos produtos deve ser assegurada pelos operadores económicos que os colocam no mercado, através do cumprimento das regras comunitárias de Segurança Alimentar vigentes em toda a União Europeia. Desta forma, pode não estar garantida a qualidade, segurança e eficácia dos SA para os consumidores.

São várias as substâncias incluídas nos suplementos, podendo considerar-se três grandes grupos: vitaminas e minerais, plantas e extratos botânicos e outras substâncias (fibras e probióticos, ácidos gordos essenciais, aminoácidos e enzimas). As plantas/extratos (56%) e vitaminas/minerais (23%) representam os ingredientes mais prevalentes nos rótulos do mercado nacional de SA (Infarmed, 2017).

1.2.1. Mercado e Consumo

Os SA representam uma importante fonte de nutrientes essenciais, e milhões de pessoas em todo o mundo têm vindo a consumir estes produtos (Žeželj et al., 2018). As vendas de SA nos Estados Unidos da América (EUA) atingiram os 28 mil milhões de dólares em 2010, e os 31 mil milhões em 2018 (Statista, 2019). O envelhecimento da população e a procura por estilos de vida mais saudáveis constituem fatores importantes para a expansão do consumo de suplementos.

Sabe-se que metade da população adulta dos EUA reportou ter usado pelo menos um suplemento nos últimos 30 dias. As principais razões para o consumo incluem a melhoria do estado de saúde no geral, a manutenção da saúde e, em particular nas mulheres, a saúde óssea. Entre os SA mais consumidos incluem-se os multivitamínicos e minerais, a vitamina C, vitamina E, e o cálcio (Bailey et al., 2013; Radimer et al., 2004). Outras substâncias como os óleos de peixe, o ómega-3/DHA, a glucosamina, a equinácea, o óleo de linhaça, a condroitina e o ginseng encontram-se ainda entre as mais consumidas (Barnes, Bloom, Nahin, 2008).

Os produtores de SA não são obrigados a demonstrar a segurança e eficácia dos produtos. Como tal, é essencial que os consumidores tenham um bom conhecimento acerca dos suplementos para os utilizarem de forma segura e efetiva. Os indivíduos com maior nível de educação parecem ter um maior conhecimento dos produtos face à população geral (Marku et al., 2017).

Nos EUA, aproximadamente 68% da população adulta usa SA. Porém, em 2013, a Ásia e o Pacífico constituíram o maior mercado de SA (31,2% do mercado mundial, seguido da Europa e América do Norte, com 30,1 e 25,4%, respetivamente). Entre 2014 e 2020, espera-se que o mercado de SA na Ásia e Pacífico cresça cerca de 9,1% (PMR, 2015).

Relativamente ao consumo de SA em Portugal, um estudo da *Marktest* revelou que em 2018, dois milhões e 259 mil indivíduos referiram ter consumido vitaminas e/ou outros suplementos nos últimos 12 meses (26,4% dos residentes no Continente). O valor é duas vezes superior ao observado pela mesma empresa de estudos de mercado nos cinco anos anteriores, quando 13% destes indivíduos também referiam ter este hábito. De realçar que são os consumidores de 65 e mais anos os que apresentam a taxa mais elevada, de 33,4%.

1.2.2. Potenciais Riscos: Reações adversas, Interações e Adulterações

Os consumidores têm tendência para escolher SA em detrimento de medicamentos, porque acreditam que como estes produtos são “naturais”, não irão provocar efeitos adversos, nem vão apresentar interações com medicamentos (Martins, 2012). Na prática, a realidade do mercado nem sempre é essa e tem sido verificado que vários SA podem originar riscos para a saúde pública, nomeadamente por se encontrarem adulterados com substâncias farmacologicamente ativas (Cohen, 2018). Além disso, a maior parte dos consumidores não percebe que se um suplemento não for administrado na posologia ajustada ao indivíduo, pode originar efeitos adversos e quando administrado em concomitância com medicamentos, podem ocorrer interações (Fernandes, 2009; Raposo & Caetano, 2011).

Os efeitos tóxicos dos produtos naturais envolvem geralmente (1) a toxicidade direta da substância; (2) a identificação incorreta da planta; (3) as interações produto-medicamento; (4) o desequilíbrio de eletrólitos; e (5) os efeitos tóxicos de adulterantes e contaminantes presentes no produto final (Vamenta-Morris et al., 2014).

Atualmente em todos os estados membros da União Europeia existe uma tentativa de harmonização regulamentar no que diz respeito à legislação dos SA, com o objetivo de proteger os consumidores contra potenciais riscos de saúde que advenham da toma destes produtos, e por outro evitar que sejam fornecidas, a esses mesmos consumidores, informações erradas (Coppens et al., 2006).

Define-se **reação adversa** como uma reação nociva e inesperada, que ocorreu com a dose recomendada, e resultou numa lesão ou doença (OMS, 2002). Segundo a OMS deram entrada aproximadamente 5 mil

notificações de efeitos adversos entre 2000 e 2014, relativos a SA (Ernest, 1998; Farah et al., 2000; Zhou et al., 2004).

A notificação de reações adversas a SA visa melhorar a qualidade e segurança dos suplementos em defesa do consumidor através da deteção, avaliação e prevenção das mesmas. Em 2014 a DGAV disponibilizou em Portugal um formulário para notificação de reações adversas. As notificações são registadas e têm o devido seguimento (DGAV, 2019). Nos EUA as reações adversas a SA são reportadas à *Food and Drug Administration* (FDA). Além da FDA existe ainda uma base de dados denominada *Dietary Supplement Label Database* (DSLDB), que contém informação acerca de 50.000 SA comercializados no mercado norte-americano. As informações contidas nesta base de dados incluem: constituintes de cada suplemento, assim como instruções e precauções de utilização, e outras alegações relacionadas com a saúde. Esta base de dados pode ser utilizada quer por profissionais de saúde, quer por consumidores (NIH, n.d.). O website da agência governamental dos EUA – *National Institutes of Health* (NIH) disponibiliza a todos os profissionais de Farmácia e cidadãos uma plataforma com *fact sheets* sobre os SA comercializados e os seus principais constituintes (NIH, 2011).

Estima-se que mais de 15 milhões de adultos correm o risco de interações entre medicamentos e SA (Tarn et al., 2013). As interações entre SA e medicamentos não estão ainda bem totalmente estudadas, uma vez que há poucos ensaios clínicos disponíveis. Os casos reportados às autoridades também não estão ainda documentados em número suficiente (Marques et al., 2014). O mesmo se aplica às interações entre SA e alimentos. No entanto, em Portugal até agosto de 2018 foram registadas, pelo Observatório de Interações Planta Medicamento, 423 interações deste tipo (OIPM, 2015).

A Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) tem assinado alguns protocolos com outras instituições, como o Infarmed, I.P. e o Observatório de Interações Planta-Medicamento (OIPM) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no sentido de recolher todos os dados possíveis que validem cientificamente estas interações e permitam sinalizar, na prática, os SA (FFUC, 2015).

Uma interação medicamentosa ocorre quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro. Embora os resultados possam ser positivos (aumento da eficácia) ou negativos (diminuição da eficácia, toxicidade ou idiosincrasia), as interações são geralmente imprevisíveis e indesejáveis na farmacoterapia. O risco de ocorrência e a gravidade dependem de alguns fatores, entre os quais, o número de medicamentos prescritos, a duração do tratamento, a idade do paciente e o estado da doença (Hartshorn, 1982; Jankel & Speedie, 1990; Streetman, 2000).

1.2.3. Venda On-line

A facilidade com que os consumidores podem ter acesso a estes produtos, sobretudo através das vendas on-line, é preocupante. Em Portugal, os SA podem ser comercializados através de diferentes canais de

distribuição, como farmácias, parafarmácias, supermercados, lojas de dietética e pela internet (Felício, 2006). Em 2008 foi estimado que 1,4 bilhões de pessoas usavam a internet em todo o mundo. A pesquisa por tópicos de saúde ou por informação relativa a saúde, foi considerada a terceira atividade mais popular, logo a seguir ao uso do correio eletrônico e a compras no geral (Sutherland et al., 2005).

A pesquisa internacional realizada em 2011 pela *Health On the Net Foundation* (HON) revelou a Internet como a segunda fonte de informações em saúde após consultas médicas, devido à sua acessibilidade e facilidade de uso (Pletneva et al., 2011). O indivíduo que usa a internet para obter informações de saúde aparece como alguém jovem e com ensino superior, tendo consultado, pelo menos uma vez, um médico no ano anterior, e usado a Internet para ler websites de saúde, e solicitar medicamentos/produtos de saúde (Santana et al., 2011).

A internet é atualmente uma importante fonte de informação relacionada com a saúde. Estima-se que a percentagem de pessoas que usam a internet para pesquisa de informações sobre saúde seja superior a 70%, tanto nos EUA (Sadasivam et al., 2013; Ybarra & Suman, 2006) como na Europa (Andreassen et al., 2007). Um estudo Europeu, que incluiu 7 países (Noruega, Alemanha, Dinamarca, Grécia, Polónia, Portugal e Letónia), e um total de 7934 inquiridos, reportou percentagens de utilizadores da internet para pesquisa de informações relativas a saúde, entre os 30–62% da amostra total (e 54–79% do total de utilizadores de internet).

Na Internet, e segundo um estudo polaco realizado em 2014, os termos mais pesquisados através do motor de busca Google foram: “suplementos” (243.000.000), “suplemento” (9.290.000), e “loja de suplementos” (8.200.000) (Wróbel-Harmas et al., 2014).

A Internet constitui um método rápido e discreto para o marketing e venda de SA. Assim, face à popularidade do mercado de SA, tem havido um aumento significativo de websites de venda destes produtos (Dennehy et al., 2005). O mercado de SA na Internet também tem suscitado algumas preocupações. Por um lado, porque contribui para a rápida e extensa disseminação da informação, que se é incorreta ou inadequada, pode levar a problemas sérios de saúde. Por outro lado, porque é mais complicado para as autoridades competentes controlar a informação que aparece todos os dias na Internet (Tejedor-García et al., 2018).

Dados preocupantes referem que entre 52–93% dos consumidores acreditam que “quase toda” ou “toda” a informação que obtêm sobre saúde na Internet é fiável (Fox & Rainie, 2002; Schmidt, 2002). Os principais problemas quanto à informação disponibilizada na Internet sobre SA são o exagero na eficácia dos produtos, chegando inclusive a observar-se a referência ilegal a indicações terapêuticas; e a omissão de resultados negativos relacionados com o consumo de SA (Morris & Avorn, 2003; Temple, 2010).

Assim, é importante alertar e educar a populações e profissionais de saúde para os potenciais riscos decorrentes do uso de suplementos; e para a necessidade de se consultarem websites de alerta, como o *Rapid Alert System for Food and Feed*(RASFF).

1.3. Suplementação na Osteoartrose

Um dos primeiros passos no tratamento da OA é o alívio da sintomatologia. A diminuição da dor e a melhoria funcional da articulação são os dois aspetos mais importantes a ter em conta para melhorar a qualidade de vida destes doentes (Hunter, Neogi, Hochberg, 2011). Dada a natureza crónica deste tipo de patologias, a abordagem farmacológica deve apresentar um grau de segurança elevada devido ao seu uso prolongado no tempo. Os fármacos normalmente usados, como o paracetamol e os AINEs, recomendados por sociedades internacionais, causam graves problemas gastrointestinais e efeitos adversos cardiovasculares, não tendo efeito benéfico nas estruturas articulares (Richette, Latourte, Frazier, 2015).

O uso de terapêuticas não convencionais (incluindo a Fitoterapia, Acupuntura, e a suplementação) tem aumentado em doentes com AO. De facto, a artrite está entre as seis principais condições onde estas terapêuticas são utilizadas (Lapane et al., 2012)

Existem evidências recentes de que muitos nutrientes e SA têm propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, ou efeitos condroprotetores que podem modular a dor crónica e o curso da doença. Alguns SA têm demonstrado potencial para aliviar os sintomas da OA em ensaios clínicos. A identificação destes suplementos é, portanto, crucial nos dias atuais para os doentes que sofrem desta patologia (Liu et al., 2018). Porém, o grande problema dos ensaios com SA é que muitos continuam a ser efetuados pela indústria farmacêutica. São vários os SA que podem ser utilizados na OA, nomeadamente, o hidrolisado de colagénio, a curcuma (*Curcuma longa*), o incenso-indiano (*Boswellia serrata*), o picnogenol e a L-carnitina. Estes suplementos parecem ter um efeito positivo e clinicamente importante na redução da dor a curto prazo. Outras substâncias podem ser utilizadas na patologia, como o colagénio desnaturado tipo II, o metilsulfonilmetano (MSM), a glucosamina e a condroitina (Liu et al., 2017).

1.3.1. Condroitina e Glucosamina

A condroitina e a glucosamina são exemplos de substâncias muito presentes em SA para a OA, conhecidas como substâncias condroprotetoras porque parecem ter um efeito modificador da evolução da doença, seja promovendo diminuição da degradação e/ou aumento da produção da matriz cartilaginosa. Quando determinados agentes parecem alterar o curso da doença (por exemplo, modificando as cascatas bioquímicas que contribuem para a OA), estes são denominados de "medicamentos para OA modificadores da doença" (DMOADs) (Losina et al., 2013) como é o caso da condroitina e glucosamina (Vasiliadis & Tsikopoulos, 2017).

A glucosamina foi aprovada para o tratamento da OA na Europa para promover a cartilagem e a saúde das articulações e é vendida sem receita como um suplemento alimentar nos EUA. Trata-se de uma substância essencial para a biossíntese de proteínas e lípidos glicosilados. É um constituinte principal das macromoléculas da matriz extracelular, como glicosaminoglicanos (GAGs), glicolipídios e glicoproteínas na forma acetilada. Está presente em grandes quantidades na cartilagem articular, disco intervertebral e líquido sinovial (Hamerman, 1989). Pode ser extraída do exosqueleto de crustáceos, como mariscos, e pode ser estabilizada como um sal (cloridrato de glucosamina ou sulfato de glucosamina) para administração oral. O sulfato de glucosamina requer estabilizadores compostos na forma de sais e tem 74% de pureza enquanto o cloridrato de glucosamina não possui o grupo sulfato e possui 99% de pureza. Desse modo uma dose de 1.500 mg de cloridrato é igual a uma dose de 2.608 mg de sulfato de glucosamina (Owens et al., 2004).

Embora muitos estudos tenham sido publicados demonstrando um efeito significativo no tratamento da OA, aliados a uma grande segurança, a controvérsia em relação à sua eficácia em comparação com placebo ou outros tratamentos, e sua relação custo-benefício tem sido levantada recentemente por entidades como a *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) e a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR). Seguindo a mesma linha, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), no Reino Unido, também publicou novas *guidelines*.

Nenhuma de três meta-análises publicadas sobre a glucosamina sugere um efeito de modificação estrutural das cartilagens envolvidas (Kongtharvonskul et al., 2016; Zeng et al., 2015; Wandel., 2010). No entanto, um estudo feito durante seis meses com 1500 mg de glucosamina administrada uma vez por dia demonstrou efeitos anti-inflamatórios e condroprotetores nas articulações (Nakamura, 2011). Em relação ao alívio da dor, alguns estudos sugerem alívio a curto prazo, outros a longo prazo, e outros não demonstraram qualquer efeito quando comparado com o placebo (Liu et al., 2018).

O sulfato de condroitina é o maior componente da cartilagem articular e pertence ao grupo dos GAGs, sendo obtido a partir das cartilagens de tubarão e bovina. Estudos recentes concluíram que a condroitina estimula a síntese de cartilagem, além de atuar na inibição da IL-1 e das metaloproteases (Mathieu, 2002). A condroitina está normalmente associada a outras substâncias nas preparações comerciais. Um estudo sugere como dose recomendada de condroitina 1200 mg/dia (Toffoletto et al., 2005).

A eficácia da condroitina no alívio da dor permanece inconsistente. Os estudos avaliados em três meta-análises recentes parecem apontar para uma redução da dor estatisticamente significativa, mas sem grande importância clínica (Liu et al., 2018), ou seja, um alívio real, mas mínimo da dor (Zeng, 2015) em tratamentos de curto prazo (Singh, 2015). Em relação à possibilidade da condroitina promover benefícios estruturais das articulações, os estudos também permanecem inconsistentes (Liu et al., 2018; Zeng et al., 2018).

O uso de SA com condroitina e glucosamina em conjunto, englobam cerca de um terço dos custos anuais com SA (Marra, 2002). Os potenciais efeitos sinérgicos da associação de glucosamina e condroitina estão ainda a ser estudados. Um estudo aponta para uma melhoria ao nível da dor nesta associação em comparação com o placebo (Zeng et al, 2015). A condroitina, juntamente com a glucosamina, não devem ser utilizadas para tratar pacientes que possuem OA sintomática do joelho, já que as evidências demonstraram falhas no alívio para esta condição (Clegg, 2006).

A partir de 2010 as diretrizes da OARSI, deixaram de recomendar o uso de glucosamina e condroitina no tratamento da OA, por não considerarem efetivas na redução da dor. A suplementação com estas duas substâncias continua no mercado, apesar dos resultados contraditórios presentes em muitos estudos. Assim, mais investigação sobre esta associação é necessária (Nallamothu, Hayward & Bates, 2008).

1.3.2. EPA/DHA

Os lípidos são armazenados na matriz e condrócitos da cartilagem articular, e contribuem para inflamação, degradação da cartilagem e estrutura danificada dos condrócitos. Os ácidos gordos ómegas-3 são gorduras polinsaturadas (PUFAs), que incluem ácidos gordos de cadeia curta (SC-PUFA), como o ácido α -linolénico (ALA) e ácido estearidónico; e ácidos gordos de cadeia longa (LC-PUFA), como o ácido eicosapentaenóico (EPA), o ácido docosapentaenóico (DPA) e ácido docosa-hexaenóico (DHA) (Saify et al., 2000).

Os PUFAs são bem conhecidos pelo seu potencial anti-inflamatório através de vários mecanismos. Estudos realizados em animais observaram que os PUFAs reduzem a expressão dos marcadores inflamatórios, reduzem a degradação da cartilagem e o stress oxidativo nos condrócitos. Enquanto que todos os ácidos gordos parecem reduzir os marcadores do stress oxidativo, os PUFAs diminuíram ainda a produção de prostaglandinas. Também os estudos realizados em humanos com PUFAs parecem indicar um efeito benéfico na dor, podendo estar associado a um menor dano estrutural (Loef et al., 2019).

Uma revisão sistemática e meta-análise recente concluíram que não existem efeitos estatisticamente significativos para os suplementos com óleo de peixe na dor da OA. No entanto, a qualidade dos ensaios foi considerada como "muito baixa", e os resultados para o grupo da OA foram muito heterogéneos, levando os autores a referir que a evidência não é suficientemente robusta para determinar o efeito destes óleos na OA (Senftleber et al., 2017).

Assim, embora sejam necessários mais estudos com controlos adequados, parece haver alguma eficácia na redução da dor com baixa dose de óleos de peixe, equivalente a cápsulas com 1g/dia (Hill et al., 2016). Além disso, a suplementação com EPA/DHA melhora a saúde cardiovascular (Marchioli et al., 2002), que pode ser relevante na população com OA, associada por exemplo, a síndrome metabólica (Zhuo et al., 2012). Uma forte associação entre a OA e aumento do colesterol sérico, juntamente com efeitos clínicos

em consumidores de estatinas, sugere um benefício potencial da redução do colesterol por meios alimentares (Thomas, 2018).

1.3.3. *Susbtâncias Antioxidantes*

Existem evidências de que as espécies reativas de oxigênio podem ter um papel importante na patogênese da OA (Henrotin et al., 1993). Assim, o uso de agentes antioxidantes pode atuar a nível do desenvolvimento e progressão da doença (McAlindon et al., 1996).

As vitaminas antioxidantes A, C e E têm recebido grande atenção no contexto da OA, com a vitamina C a ser particularmente relevante, face ao requisito desta vitamina para a formação de colagénio. No entanto, os estudos existentes são controversos (Lim et al., 2019). O α -tocoferol consiste no isómero da vitamina E mais prevalente no corpo humano e natureza (Chin & Ima-Nirwana, 2014). No caso da vitamina E, ensaios clínicos de curta-duração e com um número reduzido de pacientes sugerem que o tratamento com vitamina E pode ser mais efetivo que o placebo, no alívio da dor (Blankenhorn, 1986), podendo ainda ter uma eficácia similar ao diclofenac (Scherak et al., 1990). No seu estudo, Bhattacharya, Saxena & Gupta (2012) observaram que a vitamina E (200 mg/dia) na OA do joelho teve um efeito benéfico da dor, com níveis significativamente superiores de enzimas antioxidantes circulantes.

A maioria dos estudos refere que não existe até ao momento dados suficientes que demonstrem os efeitos da suplementação com antioxidantes na OA. Desta forma, mais ensaios clínicos controlados e randomizados, a longo prazo, são necessários para determinar se as vitaminas antioxidantes melhoram os resultados clínicos e estruturais da doença (Lim et al., 2019). Ainda assim, aconselha-se para a população no geral, uma dieta equilibrada que inclua quantidades adequadas de antioxidantes naturais.

1.3.4. *Vitamina D*

Embora a vitamina D tenha muitas funções biológicas, a sua função primária parece ser a regulação do metabolismo ósseo e a homeostasia do cálcio (Mabey & Honsawek, 2015). A vitamina D parece ainda ter efeitos na inflamação e síntese de citocinas (Shen et al., 2013). Resultados de estudos observacionais, em particular na OA do joelho, sugerem uma associação positiva entre a deficiência de vitamina D, a perda de cartilagem e a prevalência/progressão da doença (Bergink et al., 2016; Cao et al., 2013). A maioria dos estudos apontam para um pequeno a moderado efeito da suplementação com vitamina D no alívio da dor em OA sintomática do joelho (Lim et al., 2019). Assim, embora a Autoridade Europeia da Segurança Alimentar considere que uma dieta que forneça uma concentração sérica de 25(OH)D, de 50 nmol/l seja suficiente, outras organizações preferem definir como suficientes, valores de 75 nmol/l (Holick et al., 2011). Evidências sobre o papel da suplementação de vitamina D na OA não são convincentes (Thomas, 2018).

1.3.5. Vitaminas do Complexo B

As vitaminas do complexo B [tiamina (B1), niacina (B3) e cobalamina (B12)] têm sido utilizadas não apenas para o tratamento da dor e inflamação, mas também, de forma isolada ou em associação com o diclofenac, em várias doenças, como as doenças reumáticas (Mibielli et al., 2009). Dados existentes na literatura sugerem que a atividade dos osteoblastos depende da vitamina B12 e que o metabolismo ósseo é afetado pela deficiência nesta vitamina. No entanto, a maioria dos estudos referem que as evidências são muito limitadas para determinar se o consumo de vitaminas do complexo B está associado a sintomas ou à progressão da AO. Assim, também no caso das vitaminas do complexo B, mais estudos são necessários (Lim et al., 2019).

1.3.6. Vitamina K

A vitamina K integra o grupo de vitaminas solúveis em lípidos que o corpo humano precisa para a síntese completa de certas proteínas, que são pré-requisitos para a coagulação sanguínea e para a manutenção do esqueleto. Assim baixos níveis plasmáticos de vitamina K estão associados a um aumento da prevalência, incidência, e progressão da OA no joelho. Os pacientes devem garantir que atendem às doses recomendadas para micronutrientes, como a vitamina K, que tem um papel na mineralização óssea/cartilagem (Thomas, 2018).

1.3.7. MSM

O metilsulfonilmetano (MSM) é um composto de enxofre orgânico utilizado sob vários nomes, incluindo dimetilsulfona, metilsulfona, sulfonilbismetano, enxofre orgânico ou dimetilsulfóxido cristalino (Bertken, 1983). Consiste de um produto de oxidação normal do dimetilsulfóxido (DMSO) mas ao contrário do DMSO, o MSM é livre de odor e é considerado um SA. Fontes exógenas de MSM são introduzidas no organismo através da suplementação ou consumo de alimentos como frutas, vegetais, grãos, cerveja, café, chá e leite de vaca (Butawan, Benjamin, & Bloomer, 2017).

O MSM é utilizado pelas suas propriedades anti-inflamatórias e analgésicas. É reconhecido como uma substância *Generally Recognized As Safe* (GRAS) pela FDA (Borzelleca et al., 2007), sendo bem tolerado pela maioria da população, em doses até 4 g/dia (Butawan, Benjamin, & Bloomer, 2017). É encontrado em suplementos associado normalmente à glucosamina e/ou condroitina (Vidyasagar et al., 2004), embora a sua associação também possa ser feita com outras substâncias, nomeadamente com o ácido bosvéllico (Notarnicola et al., 2016).

Dados de ensaios clínicos randomizados têm demonstrado a eficácia do MSM na melhoria da dor e da função, em pessoas com OA do joelho por um curto período, sem grandes efeitos adversos. Num ensaio

clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com OA de quadril e/ou joelho, utilizou-se MSM (3 g/2x/dia) por 26 semanas. Observou-se que o MSM melhorou todos os sintomas físicos na escala de WOMAC durante a curta intervenção, sem efeitos adversos (Pagonis et al, 2014). No entanto, dado o número reduzido de evidências quanto à eficácia e segurança a longo prazo, e ao número limitado de ensaios clínicos na OA, o MSM deve ser aconselhado com prudência para tratamento da doença.

1.3.8. Colagénio

O colagénio é a proteína mais abundante do organismo, responsável pela formação de vários tecidos, como a pele, cartilagens, ossos e tendões, além de proteger os órgãos, sendo, portanto, fundamental para a manutenção de várias estruturas do corpo. À medida que se envelhece, o organismo diminui a sua produção. O colagénio pode ter um efeito analgésico direto ou fornecer um conjunto de aminoácidos que melhoram a estrutura da matriz. Existem vários tipos de colagénio estudados e que se encontram no nosso organismo. O tipo de colagénio mais predominante é o tipo I, e que junto aos tipos II e III praticamente constituem 90% do total de colagénio.

Os derivados de colagénio são atualmente candidatos a DMOAD. Os três maiores grupos de derivados são baseados no seu grau de hidrólise: colagénio desnaturado, gelatina e colagénio hidrolisado (CH). O colagénio é composto por vários aminoácidos predominado três, em particular: glicina, lisina e prolina.

1.3.8.1. Colagénio Hidrolisado (CH)

O CH é feito principalmente a partir de ossos e da cartilagem de animais. Estudos recentes mostraram que o CH enzimaticamente, é absorvido e distribuído nos tecidos articulares e possui propriedades analgésicas e anti-inflamatórias (Trč & Bohmová, 2010). O CH parece atuar por três possíveis mecanismos de ação. Primeiramente, estudos *in vitro* utilizando CH sugerem que os péptidos podem ser usados como blocos construtores da cartilagem (Schunck et al., 2006). No entanto, os dados dos ensaios a curto prazo não foram confirmados em estudos a longo prazo com condrócitos 3D. Assim, não é certo se os possíveis efeitos do CH são causados pelo conteúdo de certos aminoácidos (uma grande quantidade de prolina e glicina), ou pelos efeitos dos péptidos que atravessem a mucosa intestinal. Além disso, as alterações ósseas têm um papel importante na patogénese da OA. Desta forma, o CH pode influenciar o metabolismo ósseo (Nomura et al., 2005). Por fim, outro possível mecanismo de ação é via sistema vascular (Zhang et al., 2010).

1.3.9. Ácido Hialurónico

O ácido hialurónico é um componente natural, presente também no organismo. Pertence ao grupo dos glicosaminoglicanos (estruturas moleculares polissacarídeas que integram o tecido conjuntivo). É um dos

membros mais relevantes na matriz extracelular, dando suporte estrutural às células, além das articulações e da pele. Entre os seus benefícios encontram-se manter um correto estado de saúde do tecido articular e combater a osteoartrite. É responsável, em parte, de fornecer à cartilagem as características de resistência e a habilidade para suportar os esforços mecânicos de compressão (Campbell et al., 2007).

1.3.10. Extratos Vegetais

Pela literatura é possível observar que os SA são geralmente seguros para o tratamento de OA. Alguns suplementos pouco conhecidos (como o extrato de incenso-indiano, o picnogenol, e a curcumina) parecem ter efeitos maiores a curto prazo.

1.3.10.1. *Curcuma longa*

A curcuma ou açafrão-da-índia (*Curcuma longa* L.), pertencente à família Zingiberaceae. Trata-se de uma especiaria amarela usada em pós de caril e é conhecida no mercado internacional como "turmeric". É originária da Índia, mas muito cultivada nos países tropicais como planta medicinal ou condimentar (Matos, 2000). O constituinte farmacologicamente ativo é a curcumina, que parece ter efeitos anti-inflamatórios devido à inibição da COX-2, prostaglandinas e leucotrienos (Rosenbaum, 2010).

A curcuma parece apresentar segurança e eficácia na OA. Num estudo randomizado em pacientes com OA do joelho primária, com um score de dor igual a 5, avaliou-se a eficácia e segurança de cápsulas contendo 250 mg de curcuminoides, comparativamente com ibuprofeno. Um grupo recebeu ibuprofeno (800 mg/dia) e outro grupo recebeu curcuminoides (cápsulas com 2 g/dia), durante 6 semanas. Em ambos os grupos houve uma melhoria significativa ao nível da dor e da função, face aos valores basais (Kertia et al., 2012). Também no seu estudo, Madhu et al., (2013) obtiveram um efeito idêntico para cápsulas com extrato padronizado de *C. longa* (1000 mg/dia) após 42 dias de tratamento.

Embora os estudos existentes sobre a planta não sejam ainda suficientes, a ponto de recomendar de forma definitiva o uso da curcumina como tratamento para a AO, estes justificam o seu uso como adjuvantes da terapêutica convencional. Além disso, providenciam ainda evidências suficientes para que sejam realizados estudos clínicos que podem confirmar o seu uso como uma terapia usual para muitas formas de AO e outras condições inflamatórias (Daily, Yang & Park, 2016).

1.3.10.2. *Boswellia serrata*

Trata-se de uma planta originária das regiões tropicais de África e da Ásia, utilizada na Índia por centenas de anos na medicina local. A parte usada é o caule, o qual possui uma resina constituída por óleo essencial, terpenóides e goma. Dentro dos terpenóides existe o ácido bosvélicos que tem demonstrado ser um dos componentes mais ativos da planta, com atividade anti-inflamatória por inibição da enzima 5-lipogenase.

Um número limitado de estudos clínicos foi realizado de forma a estudar a eficácia e segurança do extrato de *B. serrata* para a OA (Gupta et al., 2011; Kimmatkar et al., 2003; Sengupta et al., 2008; Sontakke et al., 2007). Embora os estudos tenham demonstrado efeitos benéficos na OA do joelho, um número reduzido de pacientes envolvidos, curtos períodos de tempo empregues nos estudos, ausência de um controlo, e falta de caracterização adequada dos extratos são algumas das limitações verificadas e que impedem a generalização dos resultados e o uso da planta no tratamento da AO (Majeed et al., 2019). No seu estudo, Majeed et al., (2019) administraram aos pacientes com OA no joelho, um suplemento contendo extrato de *B. serrata*, por 120 dias. Observaram que os compostos ativos do extrato, em particular o 3-acetil-11-keto- β -ácido bosvélico com β -ácido bosvélicos atuaram sinergicamente de modo a exercer atividade anti-inflamatória e antiartrítica, demonstrando ainda melhorias na função física e funcional e reduzindo a dor e a rigidez.

1.3.10.3. *Harpagophytum procumbens*

O harpagófito (*Harpagophytum procumbens* DC. ex Meisn.) é uma planta nativa do sul de África que pode ser encontrada no deserto Kalahari na Namíbia, Botswana, África do Sul, Zâmbia e Zimbabwe, e que pertence à família Pedaliaceae (Sanders & Grundmann, 2011). É comumente conhecida como garra-do-diabo devido à morfologia dos frutos, que se apresentam cobertos com farpas espinhosas e curvadas (Da Rosa & Machado, 2007).

A garra do diabo tem sido utilizada ao longo dos tempos como analgésico, entre outras propriedades (Mncwangi et al., 2012). A quantidade de ingredientes ativos pode variar fazendo com que nem todos os extratos de harpagófito sejam igualmente eficazes. Assim, para determinar a qualidade dos tubérculos secos usa-se a quantidade de harpagósido como referência sendo a quantidade requerida de pelo menos 1,2% de harpagósido nos produtos europeus (Gagnier et al., 2004; Mncwangi et al., 2012). A eficácia do harpagófito em diminuir a dor e a inflamação associada com a artrite reumatóide e OA pode ser explicada pela sua capacidade em bloquear a produção de mediadores inflamatórios, tais como prostaglandina E2 (PGE2) (Mncwangi et al., 2012).

Dados de uma revisão elaborada por Gagnier et al., (2004) quanto à efetividade de preparações de *H. procumbens* no tratamento de várias formas de dor músculo-esquelética, incluindo a AO, observaram que existem evidências limitadas para o extrato etanólico da planta, contendo valores inferiores a 30 mg de harpagósido por dia, no tratamento da AO do joelho e anca; evidências moderadas para a efetividade no uso de pó da planta (60 mg de harpagósido) no tratamento da AO da coluna, anca e joelho.

2. Objetivos

O presente trabalho tem como principal objetivo:

- Analisar a informação on-line disponibilizada aos consumidores de suplementos alimentares para osteoartrose.

Objetivos específicos:

- Identificar as principais substâncias incluídas em suplementos alimentares para a osteoartrose, vendidos on-line;
- Identificar as principais indicações de uso associadas aos suplementos alimentares vendidos on-line para osteoartrose;
- Identificar as reações adversas, interações e precauções de uso referidas nos suplementos alimentares para a osteoartrose, vendidos on-line.

3. Métodos

Trata-se de um estudo descritivo observacional-transversal, uma vez que as variáveis em estudo na amostra apenas foram observadas, registadas e descritas. Para além disso, este estudo decorreu num período de tempo definido e curto (Fontelles et al., 2009). O trabalho consiste na análise da informação disponível on-line relativa a SA vendidos para a OA.

3.1. Seleção dos Websites e Suplementos Alimentares

A pesquisa foi feita de forma a simular a compra de um consumidor típico. A maioria da população que pesquisa on-line usa motores de pesquisa para localizar a informação que procura (Fox & Rainie, 2002). Além disso, a maioria das pessoas opta por usar poucos termos de pesquisa e veem apenas um número reduzido de páginas, ficando pela 1ª ou 2ª página de resultados (Spink et al., 2001).

Desta forma, a seleção dos websites foi feita no motor de busca mais utilizado em Portugal – Google® (Trellian Limited, 2018), durante os meses de março e junho de 2019, utilizando os seguintes termos de pesquisa: [compra] AND [Suplementos] AND [Osteoartrose OR Articulações]. Após a aplicação das palavras-chave selecionaram-se os websites, com venda de SA, presentes na primeira página de resultados, totalizando uma amostra de 103 produtos.

Adotaram-se os seguintes critérios de inclusão:

- ✓ Websites com suplementos alimentares para venda ao público;
- ✓ Suplementos alimentares com indicação na OA;
- ✓ Suplementos alimentares sob a forma de cápsulas ou comprimidos;
- ✓ Suplementos alimentares com a descrição da composição do produto;
- ✓ Suplementos alimentares contendo plantas e outras substâncias ativas;
- ✓ Websites com informações em português;
- ✓ Websites retirados da 1.ª página do motor de busca.

Aplicaram-se igualmente os seguintes critérios de exclusão:

- ✓ Websites repetidos;
- ✓ Websites apenas com informações gerais sobre os SA, sem venda direta ao público;
- ✓ Suplementos Alimentares repetidos;
- ✓ Suplementos não repetidos, mas com dimensões diferentes das embalagens.

3.2. Recolha e Análise dos Dados

A recolha dos dados foi feita recorrendo a um formulário próprio, elaborado pelo autor do estudo (Anexo), contendo as seguintes informações:

- ✓ Nome comercial do produto;
- ✓ Forma galénica;
- ✓ Indicação de produto contendo uma substância ativa ou misturas de substâncias;
- ✓ Composição qualitativa/quantitativa do produto;
- ✓ Indicações de uso associadas ao produto;
- ✓ Reações adversas associadas ao produto;
- ✓ Interações com medicamentos ou outras substâncias ativas, associadas ao produto;
- ✓ Precauções de uso e outras informações relevantes disponibilizadas ao consumidor

Os dados foram analisados recorrendo ao programa Microsoft Office Excel®.

4. Resultados

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão obtiveram-se três websites para recolha dos SA (presentes na 1.ª página de pesquisa), com um total de 103 produtos (website 1 – 44 SA; website 2 – 42 SA; website 3 – 17 SA).

Excluíram-se SA comercializados noutras formas galénicas, que não cápsulas e comprimidos (ex: saquetas, pó, ampolas, soluções, suspensões); assim como todos aqueles que tinham indicação do nome comercial, mas não apresentavam imagem da embalagem ou indicação de composição.

As tabelas seguintes referem o total de SA, por website, na forma de cápsulas ou comprimidos (Tabela 1), assim como o total de SA contendo misturas de substâncias ativas, ou apenas um ingrediente ativo na sua composição (Tabela 2).

Tabela 1. Diferentes formas galénicas presentes nos SA analisados.

| | Cápsulas | Comprimidos | Total |
|------------------|-----------|-------------|------------|
| Website 1 | 16 | 28 | 44 |
| Website 2 | 22 | 20 | 42 |
| Website 3 | 11 | 6 | 17 |
| Total | 49 | 54 | 103 |

Tabela 2. Número de SA com misturas de substâncias ou apenas com uma substância ativa.

| | Misturas | Ingrediente Ativo Único | Total |
|------------------|-----------|-------------------------|------------|
| Website 1 | 39 | 5 | 44 |
| Website 2 | 24 | 18 | 42 |
| Website 3 | 6 | 11 | 17 |
| Total | 69 | 34 | 103 |

Relativamente à forma galénica, obtiveram-se no total, 54 SA na forma de comprimidos e 49 na forma de cápsulas (Tabela 1). Quando às substâncias presentes nos produtos, a maioria surgiu na forma de misturas, e apenas 34 SA surgiram com apenas um ingrediente ativo (Tabela 2).

Ainda relativamente aos SA, e no caso das misturas, obteve-se um total de 27 SA com mais de 5 ingredientes ativos na composição (website 1 – 17 SA; website 2 – 6 SA; website 3 – 4 SA).

No caso do website 1, dos 44 SA analisados, 5 continham apenas 1 ingrediente ativo [Bromeleína, vitamina D3, harpagófito (*Harpagophytum procubens* L), cartilagem de tubarão e cálcio). Os restantes 39 SA

continham misturas de vários ingredientes, sendo que 11 eram à base de plantas (de forma isolada ou em associação). As plantas ou extratos descritos foram: harpagófito, açafrão (*Curcuma longa*), incenso indiano (*Boswellia serrata*), bambu preto (*Phyllostachys nigra*).

O suplemento com maior número de ingredientes apresentava 12 substâncias diferentes, nomeadamente: sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina, cartilagem de tubarão, metilsulfonilmetano (MSM), extrato de bambu, silício, ómega 3, harpagófito, colagénio hidrolisado tipo II, vitamina C, ácido hialurónico, e manganês.

No que diz respeito ao website 2, o SA com maior número de ingredientes (10) continha: fosfato tricálcico, colagénio hidrolisado, sulfato de glucosamina, salgueiro branco, óxido de magnésio, vitamina C, sulfato de condroitina, cartilagem de tubarão, vitamina K2, e vitamina D3.

Por fim, no website 3, o SA com maior número de ingredientes totalizava 13 compostos, incluindo: açafrão, salgueiro branco, sulfato de condroitina, incenso indiano, MSM, harpagófito, colagénio marinho, quercetina, magnésio, vitamina B6, ácido hialurónico, zinco, e selénio.

Quanto às **indicações de uso** associadas aos SA analisados, nos diferentes websites, a tabela seguinte (Tabela 3) resume as principais indicações. As indicações de uso mais referidas nos websites são a utilização para a saúde óssea e cartilagens; e a obtenção de articulações mais flexíveis e saudáveis. Relativamente ao website 1, dos 44 SA analisados, 23 apresentaram indicações de uso; no website 2, dos 42 SA todos apresentaram indicações de uso; e no caso do website 3, todos os SA referiram indicações de uso, à exceção de um SA.

Analisando as **reações adversas**, no website 1 foram encontrados 5 SA com indicação de reações adversas num universo de 44 produtos (Tabela 4). Os problemas gastrointestinais foram descritos num SA com harpagófito; as náuseas e vômitos num suplemento composto por sulfato de condroitina e fosfato bi-cálcico; a dor abdominal e cólicas numa mistura com sulfato de glucosamina, sulfato condroitina, MSM, colagénio marinho, ácido hialurónico, quercetina e silício; as náuseas e desconforto abdominal também num suplemento composto por sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina, MSM, colagénio tipo II e harpagófito; e por fim um suplemento com vários ingredientes (cálcio, magnésio, boro, zinco, manganês, cobre, vitamina K2 e vitamina D3) referiu a possibilidade de distúrbios gastrointestinais ligeiros associados ao uso prolongado do magnésio.

Tabela 3. Indicações de uso citadas nos SA dos websites analisados.

| Indicação de Uso | Frequência Absoluta | | |
|-------------------------------------|---------------------|-----------|-----------|
| | Webiste 1 | Website 2 | Website 3 |
| Saúde óssea/Cartilagens | 15 | 6 | 3 |
| Articulações flexíveis, saudáveis | 11 | 37 | 7 |
| Articulações, desportistas | 0 | 5 | 1 |
| Propriedade anti-inflamatórias | 0 | 1 | 0 |
| Propriedades anti-oxidantes | 0 | 2 | 0 |
| Depressão (SNC)/ Neurotransmissores | 0 | 2 | 2 |
| Coração e Circulação | 1 | 5 | 2 |
| Fígado e vesícula | 0 | 1 | 0 |
| Cabelo, pele, unhas | 0 | 4 | 2 |
| Dor | 0 | 2 | 1 |
| Reforço imunitário | 2 | 2 | 3 |
| Saúde masculina e próstata | 0 | 1 | 1 |
| Força muscular | 5 | 0 | 4 |
| Metabolismo produção de energia | 0 | 0 | 3 |
| Outros | 2 | 0 | 0 |

Tabela 4. Reações adversas referidas nos SA presentes nos 3 websites analisados.

| Websites | Reações Adversas | Descrição Reação Adversa |
|-----------|------------------|---|
| Website 1 | 5 | <ul style="list-style-type: none"> - Problemas gastrointestinais; - Náuseas e vômitos; - Dor abdominal e cólicas; - Náuseas e desconforto intestinal; - Distúrbios gastrointestinais ligeiros. |
| Website 2 | 4 | <ul style="list-style-type: none"> - Desconforto intestinal; - Dores musculares e fadiga; - Raramente reações gastrintestinais ligeiras; - Desconforto gástrico. |
| Website 3 | 0 | - Sem indicação de reações adversas |

Por sua vez, no website 2, apenas 4 dos 42 suplementos recolhidos fizeram menção a reações adversas. Um deles, contendo glucosamina, referiu desconforto intestinal, se usado com fármacos para úlceras e diuréticos; outro com manganês, referiu que a toma continuada pode desencadear dores musculares e fadiga. As reações gastrointestinais raras e o desconforto gástrico foram descritos num SA composto por glucosamina, ácido hialurónico, condroitina, MSM; e num suplemento contendo um extrato de açafrão, respetivamente. Nenhum dos SA do website 3 (17 SA) referiu este tipo de informações no website.

No caso das interações descritas nos SA analisados, no website 1 encontraram-se 9 SA, num total de 44, com referências a possíveis interações medicamentosas. A maioria delas (6) referiu o cuidado da administração concomitante de anticoagulantes orais como a varfarina, com suplementos contendo glucosamina e/ou condroitina. Foi referida uma interação com a vitamina C, aquando da administração de um suplemento contendo colagénio. Por fim, dois suplementos referiram que a toma de antibióticos do grupo das tetraciclina e quinolonas deveria ser afastada da administração de suplementos contendo cálcio e magnésio (Tabela 5).

No website 2, 4 SA (num total de 42) referiram potenciais interações. Assim, foi referida uma potencial interação entre um suplemento contendo glucosamina e outro contendo uma mistura de extratos vegetais (açafrão, gengibre, incenso indicano e pimenta negra) com medicamentos para úlceras ou diuréticos. Um dos websites recomendava também a consulta a um profissional de saúde em caso de toma de anticoagulantes. Encontraram-se mais dois suplementos contendo glucosamina e condroitina com a indicação de evitar no caso de toma de anticoagulantes.

O website 3 referiu interações medicamentosas em 3 suplementos, nomeadamente: interação com anticoagulantes em dois produtos (um contendo vitamina K como único ingrediente e outro com uma mistura de vitamina K, glucosamina e condroitina). A interação com medicamentos anti-hipertensores foi também referida num suplemento contendo uma mistura de glucosamina, condroitina, MSM, colagénio, magnésio, laranja amarga e extrato de raiz de gengibre.

Tabela 5. Principais interações descritas nos SA analisados, nos 3 websites.

| Website | Número de Interações | Tipo Interação |
|-----------|----------------------|--|
| Website 1 | 9 | - Anticoagulantes orais (ex: Varfarina) |
| | | - Vitamina C |
| | | - Antibióticos (tetraciclina e quinolonas) |
| Website 2 | 4 | - Medicamentos para úlceras |
| | | - Diuréticos |
| | | - Anticoagulantes |
| Website 3 | 3 | - Anticoagulantes |

Por fim, analisou-se as precauções de uso/advertências/menções referidas nos diferentes SA analisados. Todos os SA dos websites 1, 2 e 3 referiram as seguintes informações: “Não deve ser excedida a toma diária indicada”; “Os suplementos alimentares não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado”; e uma advertência de que “Os produtos devem ser guardados fora do alcance das crianças”. Estas informações encontravam-se descritas nos itens “Modo de Tomar/Usar” e em “Menções Complementares”. Para além das informações acima referidas, outra informação apareceu na maioria dos SA analisados no website 1 – “Não tome em caso de alergia a algum dos constituintes do suplemento”. Ainda neste website foi possível verificar a existência de indicações a várias substâncias, que não sendo ingredientes ativos do suplemento, podem desencadear reações alérgicas. Entre estas indicações destacam-se as seguintes: “SA não recomendado em caso de alergia ao marisco”, “SA não recomendado em caso de alergia a óleos de peixe”; “SA tolerado por diabéticos”; “Não adequado para vegetarianos”. Indicações a mencionar a existência ou não de substâncias como a lactose, glúten, açúcares, corantes artificiais, leveduras, edulcorantes, ovos, amendoim, leite, aipo, e sementes de mostarda, foram também encontrados nos produtos analisados.

Relativamente à contra-indicação do SA na gravidez ou amamentação, no website 1 essa informação apareceu em 24 dos 44 produtos; no website 2 apareceu em 32 dos 42 produtos; no website 3 apareceu em 7 dos 17 SA analisados.

Por fim, analisou-se a composição dos SA, quanto à presença das substâncias ativas com mais evidência para a osteoartrose na literatura. A tabela seguinte (Tabela 6) resume essa informação.

Tabela 6. Número de SA em cada website com determinada substância ativa.

| Substância Ativa | Website 1 | Website 2 | Website 3 | Total |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| Colagénio | 16 | 6 | 4 | 26 |
| Cartilagem de tubarao | 6 | 5 | 1 | 12 |
| Glucosamina (sulfato) | 22 | 12 | 4 | 38 |
| Condroitina (sulfato) | 25 | 13 | 6 | 44 |
| Acido hialurónico | 11 | 5 | 1 | 17 |
| MSM | 12 | 7 | 4 | 23 |
| Vitamina D3 (colecalfiferol) | 13 | 3 | 3 | 19 |
| Vitamina C (ácido ascórbico) | 17 | 10 | 1 | 28 |
| Extrato de incenso indiano | 3 | 3 | 2 | 8 |
| Harpagófito | 7 | 3 | 1 | 11 |
| Açafrão | 5 | 5 | 2 | 12 |
| Óleo de peixe | 4 | 2 | 0 | 6 |

Pela análise da tabela verificou-se que a condritina (sob a forma de sulfato) e a glucosamina (também na forma de sulfato) são as substâncias que mais aparecem nos SA analisados. Segue-se a vitamina C, o colagénio (em particular o marinho) e o MSM (Tabela 6). As plantas e os óleos de peixe parecem ser as substâncias menos representativas nos produtos analisados.

5. Discussão

Sabe-se que entre as doenças articulares, a OA é a mais prevalente, evoluindo de uma forma lenta ao longo do tempo com episódios de dor até chegar à perda de função da articulação. As alterações ósseas podem iniciar ou influenciar a degradação da cartilagem. Quanto aos tratamentos disponíveis, estes atuam na redução dos sintomas, nomeadamente na dor, inflamação e perda de mobilidade (Henrotin et al., 2011).

Porém, muitos dos tratamentos convencionais mostram-se pouco eficazes em algumas pessoas, podendo apresentar, alguns deles, numerosos efeitos adversos. Desta forma, o recurso às TNC tem aumentado nos últimos anos, em pacientes com OA (Long et al., 2001). A suplementação alimentar está entre as principais opções alternativas e/ou complementares para utilização na OA, quer seja através de plantas medicinais (harpagófito, açafraão, incenso indiano) ou de outras substâncias ativas (condroitina, glucosamina, colagénio, MSM, entre outras).

A venda de SA é feita atualmente através de inúmeros canais de distribuição, nomeadamente farmácias, parafarmácias, ervanárias, lojas de dietética, supermercados e através da venda on-line. Quanto à venda on-line deste tipo de produtos, está também a aumentar nos últimos anos. A internet não é apenas usada pelos consumidores para a compra de suplementos, sendo também usada para a pesquisa de informação sobre saúde (60% da população Europeia e 57% da população dos EUA). De acordo com o estudo Wolters Kluwer's de 2012, 65% dos inquiridos nos EUA acreditam que a informação apresentada on-line é de confiança (Wolkers Kluwer Health, 2012).

No entanto, a falta de informação ou informação errada pode surgir com maior facilidade quando os consumidores compram SA on-line, uma vez que este mercado é menos regulado que os espaços físicos (Jordan & Haywood, 2007). Desta forma, o presente estudo teve como principal objetivo analisar a informação disponível aos consumidores em websites de compra de SA para a OA.

Quando o consumidor adquire um SA, a principal fonte de informação é o rótulo. No entanto, a informação requerida pela DGAV para estar no produto físico não é mesma requerida para estar nos websites que vendem este tipo de produtos (Jordan & Haywood, 2007). O conhecimento do conteúdo de um SA permite ao consumidor procurar informações relacionadas com a segurança e eficácia dos ingredientes ativos.

O presente estudo analisou 103 suplementos alimentares distribuídos por 3 websites de venda de suplementos on-line. Como critério de inclusão para o estudo, escolheu-se as formas sólidas de cápsulas e comprimidos, uma vez que são formas galénicas muito utilizadas em SA. As cápsulas, por exemplo, têm vantagens importantes, nomeadamente, a boa apresentação, a fácil administração, o mascarar de odores e sabores mais desagradáveis que alguns componentes ativos podem ter, e a boa estabilidade (García & Solis, 2007).

Outro aspecto importante foi a observação de que a maioria dos produtos tem na sua composição misturas de substâncias ativas, e não apenas um único ingrediente ativo. Além disso, as outras substâncias, que não plantas/extratos de plantas predominaram nos SA estudados. As misturas de substâncias são utilizadas nos SA, também com o objetivo de haver um sinergismo em termos de atividades biológicas. Na literatura, surgem muitos casos de evidências de sinergismos com misturas de plantas, mas os seus mecanismos de ação exatos não são ainda totalmente conhecidos (Rasoanaivo et al., 2011). Porém, foi possível observar uma grande variedade no número de substâncias ativas presentes nos SA (tendo sido encontrado um SA no website 1 com 12 ingredientes, outro com 10 ingredientes no website 2 e um com 13 ingredientes ativos no website 3). Por exemplo, é normal ver-se estudos com algumas misturas de substâncias, porém não existem evidências para um número tão elevado de combinações. O MSM surge frequentemente combinado com o sulfato de glucosamina e condroitina. Porém, existem algumas controvérsias em saber se a combinação de sulfato de glucosamina e condroitina, ou a sua combinação com MSM poderão efetivamente reduzir a dor na OA (Lubis et al., 2017). No seu estudo, Lubis et al., (2017) demonstraram que a combinação de glucosamina + sulfato de condroitina + MSM tiveram melhores resultados clínicos em pacientes com OA do joelho comparativamente com a combinação de glucosamina e condroitina, e com o placebo. Por sua vez, num outro estudo de Nakasone et al., (2011), os autores investigaram o potencial efeito da glucosamina (1200 mg/dia) combinada com sulfato de condroitina e três micronutrientes antioxidantes, nomeadamente o MSM, o extrato de folha de guava e a vitamina D, na OA do joelho. Embora os resultados obtidos no estudo não tenham sido conclusivos, a combinação usada teve um efeito benéfico na dor e em outros sintomas associados à OA do joelho.

No caso da composição dos SA, e mais concretamente quanto à presença de plantas medicinais, as que mais surgiram nos produtos foram o harpagófito, o açafraão e o incenso indiano. O uso e a eficácia, no tratamento da OA, de plantas é uma prática já recorrente (Dragos et al., 2017). Além disso, estudos recentes têm confirmado a importância das plantas, nomeadamente do açafraão (e em particular dos curcuminóides) na OA do joelho, demonstrando ser seguros a curto prazo, e podendo reduzir a necessidade de medicação (Onakpoya et al., 2017). A *European Scientific Cooperative on Phytotherapy* (ES COP) recomenda a utilização de harpagófito no controlo da dor provocada por artrite (Gagnier, 2004). Também num estudo recente, os compostos ativos do incenso indiano demonstraram agir sinergicamente para exercer atividade anti-inflamatória e anti-artrítica de forma eficaz, na redução da dor nas articulações e na melhoria da capacidade funcional física (Majeed et al., 2019).

Outro dado importante é a referência em muitos webistes de outras substâncias presentes nos SA, sem atividade biológica (ex: lactose, glúten, açúcares, corantes artificiais, edulcorantes, ovos, amendoim, entre outros). Num estudo de Baudischova et al., (2018), os autores também verificaram nos websites estudados a referência à composição total do produto, incluindo os aditivos (em 51,3%). No entanto,

informação relativa a alergénios (gluten, lactose, ou produtos resultantes das abelhas) surgiu apenas em 25,9% dos websites. Este facto pode ser negativamente percecionado pelos consumidores que sofrem mais frequentemente de alergias.

Os suplementos utilizados na OA podem apresentar indicações de uso que não exclusivamente as associadas à parte óssea e articular, como se pode ver na tabela 3. Isto tem a ver com os ingredientes que integram os SA, como as vitaminas, o colagénio e extratos de plantas que também são utilizados para outros fins. Por exemplo, o uso de colagénio para os cuidados da pele começa a ser frequente. No seu estudo, Choi et al., (2019) observaram resultados promissores para um tratamento a curto e longo prazo de suplementos de colagénio oral na cicatrização de feridas e envelhecimento cutâneo. O colagénio oral também aumenta a elasticidade da pele e a hidratação. Também no caso do incenso indiano, a planta possui atividade antioxidante e anti-inflamatória, podendo ser utilizada com potencial farmacológico em situações de artrite, mas também na asma, colite e cancro (Kunnumakkara et al., 2018).

Apesar de muitos websites apresentarem hoje em dia informações relativas a tratamento, cura ou prevenção de doenças (Baudischova et al., 2018), tal facto não se verificou nos websites analisados no estudo. Noutros países, o número de operadores que coloca alegações de saúde não provadas clinicamente, nos seus websites, variam entre 28 e 55% (Morris & Avorn, 2003).

A presença de reações adversas nos SA analisados mostrou-se escassa, ou seja, apenas 9 suplementos mencionaram reações adversas num total de 103 produtos. Estes dados vão de encontro a outros estudos semelhantes já publicados (Baudischova et al., 2018; Jordan & Haywood, 2007; Thakor et al., 2011). De realçar que o website que apresentou maior informação sobre cada produto, não destaca reações adversas para os mesmos.

As reações adversas relatadas são essencialmente perturbações digestivas. Um dos suplementos que refere desconforto intestinal, tem a ver com o uso da glucosamina com fármacos para úlceras e diuréticos. Outro suplemento que refere a ocorrência de reações gastrointestinais ligeiras muito raramente, tem na sua composição MSM, sulfato de condroitina, colagénio, sulfato de condroitina e ácido hialurónico. E por fim, um suplemento que refere poder surgir desconforto gástrico (náuseas, diarreia, vómitos e gastralgias) apresenta na composição sulfato de condroitina, sulfato de glucosamina, MSM e sais de magnésio. Embora sejam pouco frequentes os efeitos adversos reportados mais comuns, relativamente aos SA de glucosamina (Zhang et al., 2008), estes incluem as perturbações gastrointestinais, como dor, diarreia, náuseas e pirose (Huskisson, 2008). No caso do sulfato de condroitina, a boa tolerabilidade e aspetos de segurança têm sido largamente documentados em ensaios clínicos (Uebelhart, 2008). Também a suplementação de colagénio é geralmente segura, sem efeitos adversos reportados (Choi et al., 2019).

Os SA são geralmente utilizados em combinação com outros fármacos ou outros suplementos, o que pode levar a um aumento nas interações suplemento-medicamento, e conseqüente falha na terapêutica

convencional, com possibilidade de ocorrência de reações adversas. Assim, é importante que os produtores de SA providenciem informação relativa às contra-indicações, interações e reações adversas na cartomagem dos produtos. Além disso, este tipo de informação aparece normalmente num número muito reduzido de websites (em cerca de 10%) (Owens et al., 2014).

As interações medicamentosas presentes nos suplementos analisados revelaram-se escassas (16 interações num total de 103 SA), tal como se verificou com as reações adversas. As mais frequentes estão relacionadas com o uso de anticoagulantes (juntamente com suplementos contendo condroitina e/ou glucosamina), e a necessidade de espaçamento das tomas de suplementos contendo sais de cálcio e magnésio com antibióticos do grupo das tetraciclina e quinolonas. A literatura refere a necessidade de se ter que ajustar a dose, além de testar o tempo de protrombina ou a Razão Normalizada Internacional (INR), quando é administrada glucosamina a doentes que fazem anticoagulantes orais. Por sua vez, a interação de sais de cálcio com tetraciclina já é reportada há algum tempo (Pereira-Maia et al., 2010). Sabe-se ainda que a absorção de quinolona é acentuadamente reduzida com antiácidos contendo alumínio, magnésio e /ou cálcio, podendo resultar em falha terapêutica (Brouwers, 1999).

Por fim, as contra-indicações dos SA na gravidez e amamentação foram tópicos com algum destaque nos SA analisados. Estes resultados vão de encontro a outros estudos que referem que 65,5% dos websites referiu informação sobre o uso dos SA na gravidez (Jordan & Haywood, 2007). Muitas grávidas acreditam que a informação obtida na internet é útil e segura, e apenas um número reduzido de mulheres consulta o médico para falar sobre este assunto. Ao mesmo tempo, um número relativamente grande de grávidas usam SA durante a gravidez uma vez que acreditam que o suplemento é natural e, como tal, de uso seguro (Baudischova et al., 2018).

6. Conclusão

O uso de SA com potencial de abrandar o decurso da evolução nos doentes com OA e com capacidade de redução da dor e da incapacidade associada a esta patologia tem-se apresentado como uma alternativa promissora. No entanto, as evidências científicas existentes sobre as substâncias com possível efeito benéfico são ainda pouco conclusivas.

Este estudo demonstrou que existe uma grande variedade de SA para tratamento da OA. Além disto, e embora a regulamentação nacional tenha vindo a orientar o mercado para aumentar a segurança do consumidor, verificou-se que a qualidade da informação nos websites analisados apresenta falhas. Estes dados são consistentes com outros estudos e sugerem que o comércio on-line existe para servir os interesses do consumidor, melhorando o acesso aos produtos. No entanto, isto não quer dizer que os consumidores façam necessariamente escolhas informadas e seguras acerca das opções de tratamento disponíveis. A inexistência de estudos que permitam comparar o comportamento do consumidor numa compra on-line e numa compra em espaço físico, não permite concluir que o mercado de vendas de SA on-line é mais ou menos seguro que as compras em espaço físico (por exemplo em farmácias, parafarmácias, lojas de dietéticas, ervanária ou supermercados).

No entanto, os resultados deste estudo indicam que há uma grande necessidade de melhorar a qualidade e quantidade da informação que é disponibilizada aos consumidores. Os resultados obtidos permitem concluir que a informação existente on-line, relativa às questões de segurança dos produtos são, regra geral, escassas. Assim, no caso das reações adversas, apenas foram relatadas 9 reações associadas a SA, num total de 103 produtos; o mesmo aconteceu para as interações, em que apenas foram descritas 16 interações com medicamentos ou outras substâncias em 16 SA, num total de 103 produtos.

Como limitações á realização deste estudo é possível apontar a escassez de estudos realizados em humanos por um período de tempo adequado que avaliem a eficácia das substâncias usadas no tratamento da OA, quer isoladas, quer em associação. Além disto, a ausência de estudos que abordem a venda de SA on-line impediu a comparação e discussão de resultados.

Desta forma, e como perspetivas futuras seria importante alargar este estudo a websites existentes em outros países, nomeadamente da União Europeia. Assim como, avaliar a existência de informações sobre posologia, dose de substância ativa, duração de tratamento, preço, testemunhos de consumidores e possibilidade de contato de um profissional de farmácia para esclarecimento de dúvidas.

7. Referências Bibliográficas

- Andreassen H, Bujnowska-Fedak M, Chronaki C, Dumitru R, Pudule I, Santana S, Voss H, Wynn R. (2007). European citizens' use of E-health services: a study of seven countries. *BMC Public Health*. 7:53. doi: 10.1186/1471-2458-7-53.
- APARD - Associação Portuguesa de Suplementos Alimentares. (2019). APARD - Suplementos Alimentares. Available from: <http://www.apard.pt/informacoes/suplementos-alimentares>.
- Bailey RL, Gahche JJ, Miller PE, Thomas PR, Dwyer JT. (2013). Why US adults use dietary supplements. *JAMA Intern Med*. 11;173(5):355-61. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2299.
- Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. (2008). Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl. Health Stat. Rep*. 12:1-23.
- Baudischova L, Straznicka J, Pokladnikova J, Jahodar L. (2018). The quality of information on the internet relating to top-selling dietary supplements in the Czech Republic. *Int J Clin Pharm*. 40(1):183-189. doi: 10.1007/s11096-017-0564-x.
- Bergink AP, Zillikens MC, Van Leeuwen JP, et al. (2016). 25-Hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a meta-analysis including new data. *Semin Arthritis Rheum*; 45:539-46.
- Bertken R. (1983). Crystalline DMSO: DMSO₂. *Arthritis & Rheumatology*. 26:693-694. doi: 10.1002/art.1780260525.
- Bhattacharya I, Saxena R, Gupta V. (2012). Efficacy of vitamin E in knee osteoarthritis management of North Indian geriatric population. *Ther Adv Musculoskelet Dis*; 4:119.
- Blankenhorn G. (1986). Clinical effectiveness of Spondyvit (vitamin E) in activated arthroses. A multicenter placebo-controlled double-blind study. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 124(3):340-343.
- Borzelleca JF, Sipes IG, Wallace KB. (2007). Dossier in Support of the Generally Recognized as Safe (GRAS) Status of Optimism (Methylsulfonylmethane; MSM) as a Food Ingredient. Food and Drug Administration. Vero Beach, FL, USA.
- Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, Eusébio M, Ramiro S, Machado PM, da Costa LP, Mourão AF, Silva I, Laires P, Sepriano A, Araújo F, Gonçalves S, Coelho PS, Tavares V, Cerol J, Mendes JM, Carmona L, Canhão H. (2016). Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt- a national health survey. *RMD Open*. 2016 Jan 19;2(1):e000166. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000166.
- Briggs AM, Woolf AD, Dreinhöfer K, Homb N, Hoy DG, Kopansky-Giles D, Åkesson K, March L. (2018). Reducing the global burden of musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 1;96(5):366-368. doi: 10.2471/BLT.17.204891.

- Brouwers, JR. (1999). Drug Interactions with Quinolone Antibacterials. *Drug Safety*. 7;4(19):268–281. doi:10.2165/00002018-199207040-00003.
- Butawan M, Benjamin RL & Bloomer RJ. (2017). Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. *Nutrients* 9, <https://doi.org/10.3390/nu9030290>.
- Camilo, M. (2009). Perspectiva Legal e Regulamentar dos Suplementos Alimentares. *Segurança e Qualidade Alimentar*, N.º 6, pp. 6–10.
- Campbell J, Bellamy N, Gee T. (2007). Differences between systematic reviews/meta-analyses of hyaluronic acid/hyaluronan//hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 15:1424–1436.
- Cao Y, Winzenberg T, Nguo K et al. (2013). Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology*; 52:132334.
- Chin KY, Ima-Nirwana S. (2014). The Effects of alpha-tocopherol on bone: a double-edged sword? *Nutrients* 6 1424–1441. DOI: 10.3390/nu6041424.
- Choi FD, Sung CT, Juhasz ML, Mesinkovsk NA. (2019). Oral Collagen Supplementation: A Systematic Review of Dermatological Applications. *J Drugs Dermatol*. 18(1):9–16.
- Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. (2006). Glucosamine, chondroitin sulphate and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*, 354:795–808.
- Cohen PA. (2018). The FDA and Adulterated Supplements–Dereliction of Duty. *JAMA Netw Open*. 5;1(6):e183329. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3329.
- Coppens P, Fernandes Da Silva M, & Pettman S. (2006). European regulations on nutraceuticals, dietary supplements and functional foods: A framework based on safety. *Toxicology*, 221, 59–74.
- Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. (2016). Effectiveness of non-steroidal antiinflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 390(10090): Pe21–e33.
- Da Rosa C, Machado CA. (2007). Plantas medicinais utilizadas no tratamento de doenças reumáticas: revisão. *Rev. Bras. Farm.* 88(1).
- Daily, J. W., Yang, M., and Park, S. (2016) Efficacy of turmeric extracts and curcumin for alleviating the symptoms of joint arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Med. Food* 19, 717–729.
- Dennehy CE, Tsourounis C, Miller AE. (2005). Evaluation of herbal dietary supplements marketed on the internet for recreational use. *Ann Pharmacother*. 39(10):1634–9.
- DGAV – Direção-Geral de Veterinária e Alimentação (2019). *Nutrição e Alimentação – Rotulagem E Nutrição – Suplementos Alimentares – Notificação de Reações Adversas*. Acedido em 15 de Junho de 2019

em:<http://www.dgv.min->

[agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=10128953&cboui=10128953](http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=10128953&cboui=10128953).

Dragos D, Gilca M, Gaman L, Vlad A, Iosif L, Stoian I, Lupescu O. (2017). Phytomedicine in Joint Disorders. *Nutrients*. 16;9(1). pii: E70. doi: 10.3390/nu9010070.

Ernest E. (1998). Harmless herbs? A review of the recent literature. *Am. J. Med.* 104(2):170–8.

Hughes EJ. (2016). Nutritional Protocol for Osteoarthritis (Degenerative Joint Disease). *J Clin Nutr Diet*, Vol. 2 No. 4: 25. DOI: 10.4172/2472-1921.100032.

Farah MH, Edwards R, Lindquist M, et al. (2000). International monitoring of adverse health effects associated with herbal medicines. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 9(2):105–12.

Felício JA. (2006). Estudo de Mercado – Consumo de Suplementos Alimentares em Portugal. Centro de Estudos de Gestão do Instituto Superior de Economia e Gestão.

Fernandes, P. (2009). Comportamento do consumidor face aos suplementos alimentares. *Segurança e qualidade alimentar*, 12–13.

Fontelles M, Simões M, Farias S, & Fontelles R. (2009). Metodologia Da Pesquisa Científica: Diretrizes Para a Elaboração De Um Protocolo De Pesquisa. *Revista Paraense de Medicina*, 23(2), 1–8. [https://doi.org/10.1016/S0004-9514\(06\)70002-2](https://doi.org/10.1016/S0004-9514(06)70002-2).

Fox S, Rainie L. (2002). Vital decisions: how Internet users decide what information to trust when they or their loved ones are sick. Washington DC: Pew Internet Health Report.

Gagnier JJ, Chrubasik S, & Manheimer E. (2004). *Harpagophytum procumbens* for osteoarthritis and low back pain: A systematic review. *BMC Complement Altern Med.* 4: 13. doi:10.1186/1472-6882-4-13.

García EC, Solís IM. (2007). *Manual de Fitoterapia*. Elsevier, Barcelona, Espanha.

Garner S, Fidan D, Franklin R, Judd M, Shead B, Towheed T, et al. (2002). Celecoxib for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD003831.

Gupta P, Samarakoon S, Chandola H, & Ravishankar B. (2011). Clinical evaluation of *Boswellia serrata* (Shallaki) resin in the management of Sandhivata (osteoarthritis). *Ayu*, 32(4), 478–482. 10.4103/0974-8520.96119.

Hamerman D. (1989). The biology of osteoarthritis. *N Engl J Med.* 320:1322–1330. doi: 10.1056/NEJM198905183202006.

Hartshorn EA. Drug interactions. *Fam Community Health.* 1982;5(2):45–57.

Henrotin Y, Deby-Dupont G, Deby C, De Bruyn M, Lamy M, Franchimont P. (1993). Production of active oxygen species by isolated human chondrocytes. *Br J Rheumatol.* 32(7):562–567. 11.

Henrotin Y, Lambert C, Couchourel D, Ripoll C, Chiotelli E. (2011). Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? A narrative review from the lessons taken with five products. *Osteoarthr Cartil.* <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.10.017>.

Hill CL, March LM, Aitken D, et al. (2016). Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis*; 75:239.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*; 96:191130.

Hunter DJ, Neogi T, Hochberg MC. (2011). Quality of osteoarthritis management and the need for reform in the US. *Arthritis Care Res.* 63(1):31–38.

Huskisson, EC. (2008). Review Glucosamine and chondroitin for osteoarthritis. *J Int Med Res.* 2008 Nov-Dec; 36(6):1161–79.

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (2017). Boletim de Farmacovigilância. 21:3(1).

Instituto Português de Reumatologia 2017. (consultado em 2017 ago 26). Disponível em: <http://www.ipr.pt/>

Jankel CA, Speedie SM. (1990). Detecting drug interactions: a review of the literature. *DICP.* 24(10):982–9.

Jordan MA, Haywood T. (2007). Evaluation of internet websites marketing herbal weight-loss supplements to consumers. *J Altern Complement Med.* 13:1035–43.

Kertia N, Asdie AH, Rochmah W, Marsetyawan. (2012). Ability of curcuminoid compared to diclofenac sodium in reducing the secretion of cyclooxygenase-2 enzyme by synovial fluid's monocytes of patients with osteoarthritis. *Acta Medica Indonesiana.* 44(2): 105–113.

Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, & Khiyani R. (2003). Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee—A randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine*, 10(1), 3–7. [10.1078/094471103321648593](https://doi.org/10.1078/094471103321648593).

Kongtharvonskul J, Woratanarat P, McEvoy M, et al. (2016). Efficacy of glucosamine plus diacerein versus monotherapy of glucosamine: a double-blind, parallel randomized clinical trial. *Arthritis Res Ther.* 18: 233.

Kunnumakkara AB, Banik K, Bordoloi D, Harsha C, Sailo BL, Padmavathi G, Roy NK, Gupta SC, Aggarwal BB. (2018). Googling the Guggul (*Commiphora* and *Boswellia*) for Prevention of Chronic Diseases. *Front Pharmacol.* 6:9:686. doi: 10.3389/fphar.2018.00686.

Lapane KL, Sands MR, Yang S, McAlindon TE, Eaton CB. (2012). Use of complementary and alternative medicine among patients with radiographic-confirmed knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 20(1):22–8. doi: 10.1016/j.joca.2011.10.005.

Leão MJS, Santoro ES, Avelino RL, Coutinho LI, Granjeiro RC, & Orlando Junior, N. (2014). Avaliação da qualidade de vida em pacientes submetidos à artroplastia total do joelho em Manaus. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 49(2), 194–201. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rboe.2014.03.017>.

Lim YZ, Hussain SM, Cicuttini FM, & Wang Y. (2019). Nutrients and Dietary Supplements for Osteoarthritis. In *Bioactive Food as Dietary Interventions for Arthritis and Related Inflammatory Diseases*, 97–137.

Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. (2018). Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 52(3):167–175. doi: 10.1136/bjsports-2016-097333.

Loef M, Schoones JW, Kloppenburg M, Ioan-Facsinay A. (2019) Fatty acids and osteoarthritis: different types, different effects. *Joint Bone Spine*. 86(4):451–458. doi:10.1016/j.jbspin.2018.07.005.

Long L, Soeken K, Ernst E. (2001). Herbal medicines for the treatment of osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology*, 40, 779–793.

Losina E, Daigle ME, Suter LG, Hunter DJ, Solomon DH, Walensky RP, Jordan JM, Burbine SA, Paltiel AD, Katz JN. (2013). Disease-modifying drugs for knee osteoarthritis: can they be cost-effective? *Osteoarthritis Cartilage*. 21:655–667.

Lubis AMT, Siagian C, Wonggokusuma E, Marsetyo AF, Setyohadi B. (2017). Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones*. 49(2):105–111.

Mabey T, Honsawek S. (2015). Role of vitamin D in osteoarthritis: molecular, cellular, and clinical perspectives. *Int J Endocrinol*; 2015:383918.

Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. (2015). Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 350:h1225.

Madhu K, Chanda K, Saji MJ. (2013). Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 21:129–136.

Majeed M, Majeed S, Narayanan NK, Nagabhushanam K. (2019). A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel *Boswellia serrata* extract in the management of osteoarthritis of the knee. *Indian Journal of Pharmacology*, 39(1), 27.

Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al. (2002). Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)- Prevenzione. *Circulation*; 105:1897903.

Marku, Mikel & C. McCarthy, Bryan. (2017). Dietary Supplement Use, Knowledge, and Perceptions Among Student Pharmacists. *American Journal of Pharmaceutical Education*. 81. 6775. 10.5688/ajpe6775.

- Marques AL, Costa L, Ramos F. (2014). Interações entre Suplementos Alimentares e Medicamentos. p. 156-157 In: Ramos F, Santos L, Castilho MC, Campos MG, Medicamentos, Alimentos e Plantas: As Interações esquecidas? 1ª Edição, Lisboa: Hollyfar, Marcas e Comunicação. P. 155-178. ISBN: 978-989-96318-6-1.
- Marra J. (2002). The state of dietary supplements—even slight increases in growth are better than no growth at all. *Nutraceuticals World*, 32-40.
- Martins AP. (2012). Suplementos alimentares adulterados com medicamentos. Um problema de saúde pública. *ASAE. Riscos e Alimentos* nº3, 19-22.
- Mathieu P. (2002). A new mechanism of action of chondroitin sulfates ACS4-ACS6 in osteoarthritic cartilage. *Press Med.* 31(29):1383-5.
- Matos FJA (2000). Plantas medicinais: guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil. Fortaleza: Imprensa Universitária UFC.
- McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, et al. (1996). Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 39(4):648-656.
- McKeown RE (2009). The Epidemiologic Transition: Changing Patterns of Mortality and Population Dynamics. *Am J Lifestyle Med.* 2009 Jul 1; 3(1 Suppl): 19S-26S. doi: 10.1177/1559827609335350.
- Mibielli MA, Geller M, Cohen JC, et al. (2009). Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. *Curr Med Res Opin.* 25(11):2589-2599.
- Mncwangi N, Chen W, Vermaak I, Viljoen A, & Gericke N. (2012). Devil's Claw- A review of the ethnobotany, phytochemistry and biological activity of *Harpagophytum procumbens*. *Journal of Ethnopharmacology*, 143, 755-771. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.013>.
- Monjardino T, Lucas R, Barros H. (2011). Frequency of rheumatic diseases in Portugal: a systematic review. *Acta Reumatol Port.* 2011 Oct-Dec;36(4):336-63.
- Morris CA, Avorn J. (2003). Internet marketing of herbal products. *JAMA.* 11:1505-9.
- Nakamura H. (2011). Application of glucosamine on human disease—Osteoarthritis. *Carbohydrate Polymers*, 84(2), 835-839. doi:10.1016/j.carbpol.2010.08.078
- Nakasone Y, Watabe K, Watanabe K, Tomonaga A, Nagaoka I, Yamamoto T, Yamaguchi H. (2011). Effect of a glucosamine-based combination supplement containing chondroitin sulfate and antioxidant micronutrients in subjects with symptomatic knee osteoarthritis: A pilot study. *Exp Ther Med.* 2(5):893-899.
- Nallamotheu BK, Hayward RA & Bates ER. (2008). Beyond the randomized clinical trial: The role of effectiveness studies in evaluating cardiovascular therapies. *Circulation.* 118, 1294-1303.

Narciso L, Capela S, Fernandes S, Seixas MI, Cruz M, Fonseca JEC. (2016). Manual Informativo para o doente com Osteoartrose. http://www.chln.pt/media/k2/attachments/servico_reumatologia/Manual%20da%20Osteoartrose.pdf

NIH – National Institute for Health. (n.d.). Dietary Supplement Label Database. Retrieved June 2019, from <http://dsld.nlm.nih.gov/dsdl/index.jsp>.

NIH – National Institutes of Health. Dietary supplements: What you need to know. (2011) Acesso em junho de 2019. Disponível em: https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/DS_WhatYouNeedToKnow.aspx.

Nomura Y, Oohashi K, Watanabe M, Kasugai S. (2005). Increase in bone mineral density through oral administration of shark gelatin to ovariectomized rats *Nutrition*, 21:1120–1126

Notarnicola A, Maccagnano G, Moretti L, Pesce V, Tafuri S, Fiore A, Moretti B. (2016). Methylsulfonylmethane and boswellic acids versus glucosamine sulfate in the treatment of knee arthritis: Randomized trial. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 29:140–146. doi: 10.1177/0394632015622215.

OIPM – Observatório de Interações Planta Medicamento, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Interações Planta-Medicamento: Base de dados de Interações (2015). Acesso em dezembro 2018. Disponível em: <http://www.oipm.uc.pt/interacoes/index.php?target=list>.

OMS (2002). The importance of Pharmacovigilance – Safety Monitoring of medicinal products. *Who*, 1–52. <https://doi.org/10.1002/0470853093>.

Owens S, Wagner P, Vangsness CT. (2004). Recent advances in glucosamine and chondroitin supplementation. *J Knee Surg.* 17:185–193.

Onakpoya, I. J; Spencer, E. A.; Perera, R; Heneghan, C. J. (2017). Effectiveness of curcuminoids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Rheum Dis*, 20 (4) : pp. 420–433

Owens CH, Baergen R, Puckett D. Online sources of herbal product information. *Am J Med.* 2014;127:109–15.

Pagonis T, Givissis A, Aristidis KC, Anastasios CC. (2014). The Effect of Methylsulfonylmethane on Osearthritic Large Joints and Mobility. *Int Journal of Orhtopaedics* 1: 19–24.

Pereira-Maia, Elene Cristina, Silva, Priscila Pereira, Almeida, Wagner Batista de, Santos, Hélio Ferreira dos, Marcial, Bruna Luana, Ruggiero, Reinaldo, & Guerra, Wendell. (2010). Tetraciclina e gliciliclinas: uma visão geral. *Química Nova*, 33(3), 700–706.

<https://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422010000300038>.

PMR – Persistence Market Research. (2015). Global Market Study on Dietary Supplements: Botanical Supplements to be the Largest Market by 2020. Persistence Market Research (PMR).

Pletneva N, Vargas A, Boyer C. (2011). How Do General Public Search Online Health Information. Health On the Net Foundation. http://www.hon.ch/Survey/khresmoi_general_public_survey_results.html

- PORDATA (2014). Envelhecimento e Saúde – Prioridades Políticas num Portugal em Mudança, Autores: Teresa Ferreira Rodrigues, Maria do Rosário Oliveira Martins e outros Edição: Instituto Hidrográfico Nº de Edição: 1ª Edição. ISBN: 978-989-705-075-6.
- Radimer K, Bindewald B, Hughes J et al. (2004). Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Am J Epidemiol.* 160(4):339–349.
- Raposo, H& Caetano LA. (2011). Um olhar interdisciplinar sobre os suplementos alimentares: reconfiguração dos papéis profissionais no contexto das novas tendências de consumo terapêutico. *Saúde & Transformação social*, 1(3):12–22.
- Rampazo-Lacativa, Mariana Kátia, Santos, Ariene Angelini dos, Coimbra, Arlete Maria Valente, & D'Elboux, Maria José. (2015). WOMAC and SF-36: instruments for evaluating the health-related quality of life of elderly people with total hip arthroplasty. A descriptive study. *Sao Paulo Medical Journal*, 133(4), 290–297. <https://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2014.8381508>.
- Rasoanaivo P, Wright CW, Willcox ML, Gilbert B. (2011). Whole plant extracts versus single compounds for the treatment of malaria: synergy and positive interactions. *Malar J.* 15;10 Suppl 1:S4. doi: 10.1186/1475-2875-10-S1-S4.
- Richette P, Latourte A, Frazier A. (2015). Safety and efficacy of paracetamol and NSAIDs in osteoarthritis: which drug to recommend? *Expert Opin Drug Saf.* 14(8):1259–1268.
- Rosenbaum CC, O'Mathuna DP, Chavez M, Shields K. (2010). Antioxidants and antiinflammatory dietary supplements for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Altern Ther Health Med*, 16 (2):32–40.
- Sadasivam R, Kinney R, Lemon S, Shimada S, Allison J, Houston T. (2013). Internet health information seeking is a team sport: analysis of the Pew Internet Survey. *Int J Med Inform.* 82(3):193–200. doi:10.1016/j.ijmedinf.2012.09.008.
- Saify Z, Akhtar S, Hassan S, Arif M, Ahmed F, Siddiqui S. (2000). A study on fatty acid composition of fish oil from two marine fish, *Eusphyra blochii* and *Carcharhinus bleekeri*. *Pak J Pharm Sci.* 13(2):5–12.
- Sanders M, Grundmann O. (2011). The use of glucosamine, devil's claw (*Harpagophytum procumbens*), and acupuncture as complementary and alternative treatments for osteoarthritis. *Altern Med Rev.* 2011 Sep;16(3):228–38.
- Santana S, Lausen B, Bujnowska-Fedak M, Chronaki CE, Prokosh HU, Wynn R. (2011). Informed citizen and empowered citizen in health: results from an European survey. *BMC Fam Pract.* 12:20. doi: 10.1186/1471-2296-12-20.
- Scherak O, Kolarz G, Schodl C, Blankenhorn G. (1990). High dosage vitamin E therapy in patients with activated arthrosis. *Z Rheumatol.* 49(6):369–373.

Schunck M, Schulze CH, Oesser S. (2006). Disparate efficacy of collagen hydrolysate and glucosamine on the extracellular matrix metabolism of articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 14:5114.

Senftleber NK, Nielsen SM, Andersen JR et al. (2017). Marine oil supplements for arthritis pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nutrients*; 9:42.

Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, Mishra S, Golakoti T, Sarma KV, ... Raychaudhuri SP. (2008). A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin® for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Research & Therapy*, 10(4), R85 10.1186/ar2461.

Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, et al. (2015). Chondroitin for osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1:Cd005614.

Spink A, Wolfram D, Jansen MJB, Saracevic T. (2001). Searching the web: the public and their queries. *J Am Soc Inf Sci Technol*. 52:226.

Statista – The Statistics Portal. Retail sales of vitamins & nutritional supplements in the United States from 2000 to 2017 (in billion US dollars). <http://www.statista.com/statistics/235801/retail-sales-of-vitamins-and-nutritional-supplements-in-the-us/>. Accessed July 16, 2019.

Streetman DS. (2000). Metabolic basis of drug interactions in the intensive care unit. *Crit Care Nurs Q*. 22(4):1-13.

Schmidt K. (2002). CAM and the desperate call for cancer cures and alleviation what can websites offer cancer patients. *Complement Ther Med*. 10:179–80.

Shen M, Luo Y, Niu Y et al. (2013). 1,25(OH)₂D deficiency induces temporomandibular joint osteoarthritis via secretion of senescence-associated inflammatory cytokines. *Bone*; 55:4009.

Sontakke S, Thawani V, Pimpalkhute S, Kabra P, Babhulkar S, & Hingorani L. (2007). Open, randomized, controlled clinical trial of *Boswellia serrata* extract as compared to valdecoxib in osteoarthritis of knee. *Phytother Res*. 2019 May;33(5):1457–1468. doi: 10.1002/ptr.6338..

Sutherland LA, Wildemuth B, Campbell MK, and Haines PS. (2005). Unraveling the Web: an evaluation of the content quality. *J Nutr Educ Behav*. 37(6):300–5.

Tarn DM, Paterniti DA, Good JS, Coulter ID. (2013). Physician–patient communication about dietary supplements. *Patient Educ Couns*. 91(3): 287–294.

Tejedor–García, N; García–Pastor, C; Benito–Martínez, S; Lucio–Cazaña, FV. Medicina herbal china ofertada en páginas web en español:calidad de la información y riesgos. *Gac Sanit*. 2018;32(1):54–60.

Temple NJ. (2010). The marketing of dietary supplements in North America: the emperor is (almost) naked. *J Altern Complement Med*. 16:803–6.

Thakor V, Leach MJ, Gillham D, Esterman A. (2011). The quality of information on websites selling St. John's wort. *Complement Ther Med*. 2011 Jun;19(3):155–60. doi: 10.1016/j.ctim.2011.05.005.

Thomas S, Browne H, Mobasheri A, et al. (2018). What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 57 :iv 61–74.

Toffoletto O, Tavares A, Casarini DE, Redublo BM, Ribeiro AB. (2005). Farmacocinética da associação de glucosamine e sulfato de condroitina em humanos sadios do sexo masculino. *Acta Ortop Bras*. 13(5):235–7.

Trč T & Bohmová J. (2010). Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). *Int Orthop*, 35:341–348.

Trellian Limited. Keyword and search engines statistics. 2018. Portugal: <https://www.keyworddiscovery.com/keyword-stats.html>.

Uebelhart, D. (2008). Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16 Suppl 3:S19–21. doi: 10.1016/j.joca.2008.06.006.

UNFPA – Fundo de População das Nações Unidas (2012). Envelhecimento no século XXI: celebração e desafio (Resumo Executivo). Nova York.

Vamenta-Morris H, Dreisbach A, Shoemaker-Moyle M, Abdel-Rahman EM. (2014). Internet Claims on Dietary and Herbal Supplements in Advanced Nephropathy: Truth or Myth. *Am J Nephrol*. 40(5):393–8. doi: 10.1159/000368724.

Vasiliadis HS & Tsikopoulos K. (2017). Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. *World J Orthop*. 2017 Jan 18; 8(1): 1–11. doi: 10.5312/wjo.v8.i1.1.

Vidyasagar S, Mukhyaprana P, Shashikiran U, Sachidananda A, Rao S, Bairy KL, Adiga S, Jayaprakash B. (2004). Efficacy and tolerability of glucosamine chondroitin sulphate-methyl sulfonyl methane (MSM) in osteoarthritis of knee in indian patients. *Iran. J. Pharmacol. Ther*. 3:61–65.

Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villinger PM, Welton NJ, et al. (2010). Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network metaanalysis. *BMJ*. 341:c4675.

Williams, F. e Spector, T. (2006). Osteoarthritis. *Medicine*, 34(9), pp. 364–368.

WHO (2003). Scientific Group on the Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. World Health Organ Tech Rep Ser 2003; 919: i– x, 1–218.

Wolters Kluwer Health. Wolters Kluwer Health Q1 Poll: Self-Diagnosis. 2012. <http://wolterskluwer.com/binaries/content/assets/wk-health/pdf/company/newsroom/white-papers/selfdiagnosis-poll.pdf>. Accessed 14 June 2019.

Wróbel-Harmas M, Krysińska M, Postupolski J, Wysocki MJ (2014). Food supplement-related risk in the light of internet and RASFF data. *Przegl Epidemiol*. 68: 613–619.

- Ybarra M, Suman M. (2006). Help seeking behavior and the Internet: a national survey. *Int J Med Inform.* 75(1):29–41. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2005.07.029.
- Zeng C, Wei J, Li H, et al. (2015). Effectiveness and safety of glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Sci Rep.* 18;5:16827. doi: 10.1038/srep16827.
- Žeželj SP, Tomljanović A, Jovanović GK, Krešić G, Pelozo OC, Dragaš-Zubalj N, Prokurica IP. (2018). Prevalence, Knowledge and Attitudes Concerning Dietary Supplements among a Student Population in Croatia. *Int J Environ Res Public Health.* 23;15(6). pii: E1058. doi: 10.3390/ijerph15061058.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. (2008). Review OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Feb; 16(2):137–62.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman D, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ (2010). OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartilage.* 18:476–499.
- Zhou S, Koh HL, Gao Yet, al. (2004). Herbal bioactivation: the good the bad and the ugly. *Life Sci.* 74(8):935–68.
- Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. (2012). Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol;* 8:72937

8. ANEXO

ANEXO I - Formulário de recolha da informação disponibilizada em websites

Website:

Nome do Suplemento Alimentar (SA):

Forma galénica:

Mistura de plantas ou SA com ingrediente ativo único:

Informações a analisar nos SA:

1. Apenas a composição qualitativa presente?

Se sim, qual?

2. Composição quantitativa presente?

Se sim, qual?

3. Indicações de uso?

Se sim, qual(ais)?

4. Reações adversas?

Se sim, qual(ais)?

5. Possíveis interações?

Se sim, qual(ais)?

6. Precauções de uso/Contraindicações?

Se sim, qual(ais)?

7. Outras Informações relevantes
