

## USO DA *Harpagophytum procumbens* (GARRA DO DIABO) NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Amanda Vieira Barbosa<sup>1</sup>; Mayrla de Sousa Coutinho<sup>2</sup>; Alison de Oliveira Silva<sup>3</sup>; Ellen Tatiana Santos de Andrade<sup>4</sup>; Cristina Ruan Ferreira de Araújo<sup>5</sup>;

- (1) *Discente de Medicina e Bolsista do Pet Conexões e Saberes Fitoterapia da Universidade Federal de Campina Grande; amandavbarbosa@hotmail.com;*
- (2) *Mestranda em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba e Egressa do Pet Conexões e Saberes Fitoterapia da Universidade Federal de Campina Grande ; mayrlacoutinhomsp@gmail.com;*
- (3) *Discente de Enfermagem e Bolsista do Pet Conexões e Saberes Fitoterapia da Universidade Federal de Campina Grande; alisonsilvaass1@hotmail.com*
- (4) *Discente de Medicina e Bolsista do Pet Conexões e Saberes Fitoterapia da Universidade Federal de Campina Grande; ellenandrade-@hotmail.com*
- (5) *Prof. Dra. dos cursos de Enfermagem e Medicina e Tutora do Pet Fitoterapia da Universidade Federal de Campina Grande; profcristinaruan@gmail.com.*

**Resumo:** A osteoartrite (OA), conhecida também como artrose, é uma doença reumática crônica e degenerativa que afeta, em sua maioria, a população com mais de 65 anos. O tratamento atual desta enfermidade é baseado na utilização de analgésicos, anti-inflamatórios, cloroquina e opioides, todos com a finalidade de parar a fisiopatologia da doença e reduzir seus sintomas. O custo desta terapêutica anualmente na Europa pode chegar até 6000 euros por paciente. Uma das plantas utilizadas como terapia complementar por pacientes com esta enfermidade é a *Harpagophytum procumbens* conhecida popularmente como “garra do diabo”, sendo inclusive uma das plantas indicadas pelo Ministério da Saúde. Portanto, o objetivo deste artigo é avaliar o que a literatura traz de evidências científicas que validem o uso desta planta pelos pacientes. Esta avaliação foi feita a partir de pesquisa em base de dados, sem restrição de idiomas, entre os anos de 2005 a 2015, sendo selecionados oito artigos. Resultados favoráveis foram encontrados em pacientes na utilização da planta, ocorrendo redução da dor. Concluiu-se que são necessários mais estudos (principalmente ensaios clínicos) com mais rigor metodológico priorizando randomização e cegamento no seu processo e com maior duração para avaliação dos efeitos da *Harpagophytum procumbens*.

Palavras – Chave: Osteoartrite, *Harpagophytum procumbens*, terapias complementares, fitoterapia.

### INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma enfermidade reumática de caráter degenerativo, crônico e até o presente momento sem cura, sendo apenas tratável. É o tipo de artrite mais comum (LIN et al, 2004). Esta doença era conhecida anteriormente como osteoartrose, porém

como o sufixo (–ARTROSE) designa enfermidades causadas pelo envelhecimento foi preferível modificar esta denominação. É a doença reumática mais prevalente em indivíduos com mais de 65 anos de idade (SBR, 2003).

As articulações mais acometidas são joelho, quadril e mão. A pessoa é

diagnosticada com OA se tiver tanto os sintomas quanto exame físico com características da doença (HELMICK *et al*, 2008).

Em adultos nos Estados Unidos da América (EUA) a artrite é a terceira principal causa de limitações no trabalho, sendo a osteoartrite o tipo mais comum, ficando atrás apenas de doenças cardíacas e de enfermidades que afetam a coluna (NIDRR, 2016). O colégio americano de reumatologia divulga os critérios de diagnóstico da osteoartrite de acordo com a articulação a qual ela acomete, mas todos se resumem, basicamente, a presença de dor na articulação e a resultados de exames complementares (radiografias, exames laboratoriais) (JOHNS HOPKINS, 2016). Estudo realizado em 2011 concluiu que uma em quatro pessoas podem desenvolver OA no quadril durante a vida (MURPHY *et al*, 2010)

No Brasil não existem dados nacionais de prevalência, porém ROSIS ao avaliar 84 pacientes com mais de 60 anos verificou que 36,9% dos participantes tinham osteoartrite, sendo destes 70,9% do sexo feminino (ROISIS *et al*, 2010). Nos EUA dados de 2005 mostraram que 27 milhões de adultos tinham osteoartrite (LAWRENCE *et al*, 2008).

O tratamento também é individualizado pelo tipo de articulação afetada, sendo dividido em todos na parte farmacológica, não farmacológica e a

cirúrgica. A primeira tem como componentes principais os medicamentos para dor e os anti-inflamatórios esteroidais e não esteroidais (AINES), grande questão é que a maioria dos anti-inflamatórios tem muitos efeitos colaterais principalmente na faixa etária que a doença atinge.

Por exemplo, em caso de osteoartrite do quadril o Colégio Americano de Reumatologia indica o uso de acetaminofem para dor de moderada a leve e AINES para dores severas (JOHNS HOPKINS, 2016). Nestas duas opções já se tem alta porcentagem de efeitos colaterais e se tratando de pacientes com mais de 60 anos onde as taxas de metabolismo e excreção das drogas estão reduzidas (COHEN, 2000). No caso do primeiro medicamento sabe-se que a ingestão de altas doses (>4g/dia) resulta em hepatotoxicidade (LOPES, MATHEUS, 2012), chegando a incidência de 73% no Reino Unido e tendo sua venda proibida nos EUA (PARANÁ, 2012). Os AINES são extensivamente estudados pelo risco de sangramento gastrointestinal e insuficiência renal (DURRANCE, 2003). O uso de AINES em idosos é a principal causa de morte relacionada a morbidades nos EUA (WEHLING, 2014).

Devido a estes efeitos colaterais muitas terapias alternativas são procuradas pelos pacientes, entre elas está o uso de plantas medicinais e fitoterapia. Entre as plantas usadas está a *Harpagophytum procumbens*, conhecida popularmente como

garra do diabo. Já foram realizados muitos estudos em animais que confirmaram seu poder anti-inflamatório, sendo este último o tratamento de artrite em rato, atuando tanto na redução da dor quanto do edema. (ANDERSEN *et al*, 2014).

Estudo realizado em 2014 pela Universidade do Novo México (HERMAN *et al*, 2004) em pacientes com artrite (osteoartrite e artrite reumatoide) mostra que 90% destes recorrem ou já recorreram a algum tipo de medicina alternativa, sendo 13,6 % utilizado plantas oralmente e 25,1% usando pomadas a base de plantas. Ou seja, mesmo este tipo de terapia não sendo reportada nas principais diretrizes ainda é bastante recorrente entre os pacientes.

Na rede pública de saúde muitos materiais indicam o uso do *Harpagophytum procumbens*. Publicação do ano de 2014 da prefeitura de São Paulo sobre o uso de plantas medicinais e fitoterápicos indica a garra-do-diabo como tratamento de doenças reumáticas (JEREMIAS, 2014). Entre os fitoterápicos disponibilizados pela rede de saúde nacional também está presente o *Harpagophytum procumbens*, com as seguintes indicações: Anti-inflamatório (oral) para dores lombares, osteoartrite (artrose) (BRANDÃO, 2009). Enquanto que a farmacopeia Britânica indica para indicar como diurético e sedativo (SANDERS, 2011). Esse movimento de valorização das plantas medicinais se deu após a implantação da política nacional de

plantas medicinais e fitoterápicos lançada em 2006, que tinha como objetivo garantir acesso seguro à população destas formas de terapia (BRASIL, 2006), mostrando a importância na regularização desta cultura que se encontra enraizada na população.

Portanto, esta revisão tem como objetivo avaliar a eficácia do uso da *Harpagophytum procumbens* no tratamento da osteoartrite em seres humanos através da revisão sistemática de artigos. Analisando a metodologia dos estudos, o ano em que foram realizados, quais resultados conquistados e conclusão dos autores sobre o uso da *garra do diabo* na osteoartrite.

## METODOLOGIA

Os critérios de elegibilidade para seleção dos artigos foram: publicação entre 2005 e 2010; estudos relacionados com a osteoartrite; estudos realizados em humanos, estudos do tipo ensaio clínico e revisões sistemáticas. Não houve restrição de idioma.

Foi realizada uma pesquisa nas seguintes bases de dados: SCIELO, PUBMED, MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e WEB OF SCIENCE. Após análise quantitativa, avaliando o número de estudos selecionados em cada base de dados, e qualitativa, através do conteúdo dos artigos para evitar resultados duplicados. Foram selecionados oito estudos para compor esta revisão sistemática.

As informações extraídas dos estudos foram: perfil dos participantes, tipo de osteoartrite tratada, intervenções utilizadas, ano de realização, randomização e cegamento.

Os principais descritores usados foram: osteoartrite, *Harpagophytum procumbens*, plantas medicinais,

terapias complementares, terapêutica, Ensaio Clínico, humanos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após triagem foram selecionados oito artigos, sendo dois ensaios clínicos e seis revisões sistemáticas, suas características estão esquematizadas nas tabelas abaixo.

Tabela 1: Ensaios clínicos utilizados nesta revisão sistemática

Título	Ano	Autor	Produto usado	Duração
Patient-perceived benefit during one year of treatment with Doloteffin	2007	Chrubasik, et al	Doloteffin (60 mg harpagosideo)	54 semanas
Effectiveness and safe of Devil's Claw tablets in patients with General Rheumatic Disorders	2007	Warnock, et al	Tabletes de <i>Harpagophytum procumbens</i> com 480 mg, extrato a base de etanol (60%).	8 semanas

FONTE: Dados da pesquisa, 2016.

Tabela 2: Características dos ensaios clínicos analisados nesta revisão.

Título	Pacientes	Características	Conclusão
Patient-perceived benefit during one year of treatment with Doloteffin	114	Osteoartrite de quadril e de joelho. Sem randomização e sem cegamento.	Pacientes relataram melhora na qualidade de vida e não existiram poucos efeitos adversos e nenhum destes sério.
Effectiveness and safe of Devil's Claw tablets in patients with General Rheumatic Disorders	259	Osteoartrite de quadril e joelho Sem randomização e sem cegamento.	Harpagophytum é uma opção de tratamento efetiva e bem tolerada nas doenças reumáticas leves a moderadas.

FONTE: Dados da pesquisa, 2016.

(continua)

Título	Autor	Ano de publicação	Metodologia	Número de estudos analisados	Planta/fitoterápico avaliada	Conclusão
Devil's Claw ( <i>Harpagophytum procumbens</i> ) as a Treatment for Osteoarthritis: A review of efficacy and safety	Brien, <i>et al.</i>	2006	Artigos de 1996 a 2006;  Todos os idiomas;  14 estudos identificados.	14	<i>Harpagophytum procumbens</i>	Necessários mais estudos com melhor qualidade metodológica para responder se realmente a planta é segura e se funciona no tratamento da osteoartrite
Devil's Claw ( <i>Harpagophytum procumbens</i> DC): an evidence-based systematic review by Natural Standard Research Collaboration	Brendler, <i>et al.</i>	2006	Todo tipo de estudo incluídos.  Exceto os relacionados a eficácia, limitados a humanos;	68	<i>Harpagophytum procumbens</i>	Sem conclusão explícita pelos autores
Osteoarthritis and nutrition. From nutraceutical to functional foods: a systematic review of the scientific evidence	Ameye, <i>et al.</i>	2006	Artigos publicados até 2005;	2 estudos sobre a "garra do diabo"	Várias plantas, incluindo o <i>Harpagophytum procumbens</i> ;	Limitada evidência sobre a eficácia e necessidade de maiores e melhores ensaios clínicos.

Tabela 3 (Continuação): Revisões sistemáticas analisadas

(conclusão)

Título	Autor	Ano de publicação	Metodologia	Número de estudos analisados	Planta/fitoterápico avaliada	Conclusão
Evidence of effectiveness of herbal antiinflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis and chronic low back pain	Chrubasik, <i>et al.</i>	2007	Apenas revisões sistemáticas;  Período analisado: 1985 a 2006;	7 relacionados ao <i>Harpagophytum procumbens</i> .	<i>Harpagophytum procumbens</i> ; <i>Salix</i> ; <i>Urtica</i> ; <i>Rosa canina</i> ; <i>avocado</i> <i>soybean</i> ; <i>Oenothera biennis</i> ; <i>Ribes nigrum</i> ; <i>Zingiber officinale</i> , <i>Boswellia serrata</i> ; <i>Uncaria</i> .	Existe forte evidência que doses contendo > 50 mg/dia de harpagosídeo são efetivas.  Necessários estudos mais rigorosos para confirmar a utilidade das plantas medicinais nas queixas de osteoartrite e dor crônica nas costas para aceitação destas plantas nas diretrizes de tratamento.
Systematic Review on the Safety of Harpagophytum Preparations for Osteoarthritic and Low Back Pain	Vlachoianis <i>et al.</i>	2008	Período analisado: 1985 a 2006.	28 artigos analisados;	<i>Harpagophytum procumbens</i> ;	Necessários mais estudos sobre a segurança a longo termo acerca do uso desta planta. E com dosagens maiores.
Oral herbal therapies for treating osteoarthritis	Cameron M. and Chrubasik S.	2014	Período analisado: até 29 de agosto de 2013.  Sem restrição de linguagem	49 estudos	<i>Harpagophytum procumbens</i> ; <i>Curcuma domestica</i> ; <i>Derris scandens</i> ; <i>Petiveria alliacea</i> ; <i>Boswellia serrata</i> e outras plantas.	Sendo a osteoartrite uma doença crônica são necessários estudos com maior tempo para provar eficácia e segurança do uso do <i>Harpagophytum procumbens</i>

FONTE: Dados da pesquisa, 2016.

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

[www.conbracis.com.br](http://www.conbracis.com.br)

## Discussão

O principal componente do *Harpagophytum procumbens* responsável pelo seu efeito anti-inflamatório é o harpagosídeo, um tipo de glicosídeo que age inibindo percussores inflamatórios como a COX-2, fator de necrose tumoral alfa, óxido nítrico e metaloproteínas (CHRUBASIK, J. E.; ROUFOGALIS, B. D.; CHRUBASIK, S; 2007) e é justamente esta ação anti-inflamatória que inibe a fisiopatologia da osteoartrite. É neste pressuposto que os últimos ensaios clínicos (CHRUBASIK J., ROUFOGALIS, 2007 ; WARNOCK, 2007) foram feitos, e sendo mais seus fitoterápicos do que a planta em si ou apresentado como chá, uma mudança no paradigma das pesquisas com plantas medicinais. A ação nestes mediadores inflamatórios também é a base molecular de várias doenças, tendo inclusive papel na patogênese de aterosclerose e os eventos cardiovasculares, embora não existam trabalhos nesta área com esta planta medicinal (ARAUJO *et al*, 2005).

Os dois ensaios clínicos analisados não foram realizados de forma randomizada nem com cegamento, mostrando uma metodologia pobre na sua realização. Porém, mostraram segurança na administração e eficácia na redução da dor (CHRUBASIK, J, ROUFOGALIS, 2007; WARNOCK, 2007). WARNOCK (2007) realizou uma importante avaliação quanto às alterações sanguíneas no hemograma e nas enzimas hepáticas, com objetivo de avaliar

possível injúria celular de maneira objetiva e observou ausência de alterações nos exames clínicos.

Estudo realizado anteriormente (CHANTRE *et al*, 2000) com duplo-cegamento e randomização demonstrou que houve redução da dor com menor de uso de AINES pelos pacientes em uso do Harpadol. Também avaliou os efeitos adversos, presentes em 8,1%, pequena porcentagem e limitando-se a sintomas gastrointestinais.

As revisões sistemáticas entram em consenso ao concluírem que após estes anos de estudos o que mais precisa é a avaliação a longo termo do uso do *Harpagophytum procumbens*, visto que a osteoartrite é uma enfermidade que necessita não de meses, mas de anos de seguimento, pois é uma doença crônica.

A partir do ano de 2008 os materiais sobre o uso da “garra do diabo” são bem escassos. Avaliando a revisão de Vlachojannis (2008) foi observado que no período de 1995 até 2005 foram realizados 21 estudos clínicos, enquanto na nossa pesquisa também num período de dez anos apenas três ensaios foram encontrados. Além disso, foi concluído que é importante a não associação dos extratos do *Harpagophytum* com anticoagulantes (como warfarina).

Ensaio clínico de 2000 demonstrou que pacientes com osteoartrite do joelho e do quadril que estavam tomando Harpadol (fitoterápico feito a partir da “garra do diabo”) tiveram menos

efeitos adversos e obtiveram redução da dor (CHANTRE *et al*, 2000). Pesquisa mais recente (2014) randomizado, placebo e com cegamento em cachorros demonstrou que o uso de um fitoterápico a base do *Harpagophytum procumbens* foi capaz de melhorar a capacidade funcional dos animais com ausência de efeitos colaterais (MOREAU *et al*, 2014).

## CONCLUSÃO

Relevância deste artigo se deu justamente para demonstrar a necessidade de pesquisas em humanos nesta última década, visto que o número de artigos foi bem reduzido nestes últimos anos, mesmo com dados inconclusivos. Foi provado a eficácia em estudos com até 1 ano de acompanhamento, porém sem grupo placebo para comparação. E embora já existam estudos sobre os efeitos adversos, ainda são necessárias mais informações sobre doses mínimas, doses máximas, toxicidade da planta e seus extratos.

Portanto, é necessário o encaminhamento urgente de pesquisas com maior rigidez metodológica e de maior duração de avaliação (preferência estudos com mais de um ano de duração, com duplo-cego, randomização e avaliação de doses tóxicas) para assim dar mais subsídios aos médicos e profissionais de saúde para a prescrição segura do *Harpagophytum procumbens* nos casos de osteoartrite.

## Financiamento

FNDE através do programa PET- Conexões de Saberes.

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

[www.conbracis.com.br](http://www.conbracis.com.br)

## REFERÊNCIAS

AMEYE, L G; CHEE, W S. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Research & Therapy*, v. 8, n. 4, jul. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16859534>>. Acesso em: 01 abr. 2016.

ANDERSEN, M. L. et al. Evaluation of acute and chronic treatments with *Harpagophytum procumbens* on Freund's adjuvant-induced arthritis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 91, abr. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15120457>>. Acesso em: 21 mar. 2016.

ARAUJO, L. F. et al. Eventos cardiovasculares: um efeito de classe dos inibidores de COX-2. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.85, n.3, 2005.

BRASIL- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *POLÍTICA NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS*, Brasília - DF, jan. 2006.

BRANDÃO, Aloísio. Novos fitoterápicos na rede pública. *Pharmacia Brasileira*, dez. 2009. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/123/31a34.pdf>>. Acesso em: 22 mar. 2016.

BRENDLER, T. et al. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens* DC): an evidence-based systematic review by the Natural Standard Research Collaboration. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*, v. 5, n. 1, fev. 2006.

BRIEN, S; LEWITH, G.T.; MCGREGOR, G. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens*) as a Treatment for Osteoarthritis: A Review of Efficacy and Safety. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 12, n. 10, dez. 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17212570>>. Acesso em: 01 abr. 2016.

CAMERON, M; CHRUBASIK, S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 5, mar./mai. 2014. Disponível em:



<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24848732>>. Acesso em: 20 mar. 2016.

CHANTRE, P. et al. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine*, v. 7, n. 3, jun. 2000. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S094471130080001X>>. Acesso em: 21 mar. 2016.

CHRUBASIK, J. E.; ROUFOGALIS, B. D.; CHRUBASIK, S.. Evidence of Effectiveness of Herbal Antiinflammatory Drugs in the Treatment of Painful Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain. *Phytotherapy research*, v. 21, abr./abr. 2007.

CHRUBASIK, J.E.; NEUMANN, E.; MULLER-LADNER, U. Potential molecular basis of the chondroprotective effect of *Harpagophytum procumbens*. *Phytomedicine*, v. 12, jan. 2006.

CHRUBASIK, S. et al. A 1-year follow-up after a pilot study with Doloteffin® for low back pain. *Phytomedicine*, v. 12, jan. 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711304001047>>. Acesso em: 22 mar. 2016.

CHRUBASIK, S. et al. Patient-perceived benefit during one year of treatment with Doloteffins. *Phytomedicine*, v. 14, n. 6, p. 371-376, jun. 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S094471130700075X>>. Acesso em: 30 mar. 2016.

COHEN, JS. Avoiding adverse reactions. Effective lower-dose drug therapies for older patients. *Geriatrics*, v. 55, n. 2, p. 54-64, fev. 2000. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/med/10711307>>. Acesso em: 20 mar. 2016.

DURRANCE, S. A. Older Adults and NSAIDs: Avoiding Adverse Reactions. *Geriatric Nursing*, v. 24, n. 6, 2003. Disponível em: <[http://www.medscape.com/viewarticle/466796\\_5](http://www.medscape.com/viewarticle/466796_5)>. Acesso em: 10 abr. 2016.

EDZARD, Ernst. Herbal Medicine in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Search Results Rheumatic Disease Clinics of North America*, v.

37, jan. 2011.

GRANT, L. et al. A Review of the Biological and Potential Therapeutic Actions of *Harpagophytum procumbens*. *Phytotherapy research*, v. 21, n. 3, mar. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17128436>>. Acesso em: 01 abr. 2016.

HELMICK, C. G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis and rheumatism*, v. 58, n. 1, jan. 2008.

HERMAN, C. J. et al. Use of Complementary Therapies Among Primary Care Clinic Patients With Arthritis. *Preventing Chronic Disease*, v. 1, out. 2004.

JEREMIAS, SANDRA APARECIDA; CAIUBY, TIAGO MORAES CELO DALE. Memento de fitoterapia: Relação municipal de medicamentos-fito. *SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE*, São Paulo, v. 1, mai. 2014. Disponível em: <<http://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/assistenciafarmaceutica/memento.pdf>>. Acesso em: 21 mar. 2016.

JOHNS HOPKINS - ARTHRITIS CENTER. *ACR diagnostic guidelines diagnostic guidelines*. Disponível em: <[http://www.hopkinsarthritis.org/physician-corner/education/arthritis-education-diagnostic-guidelines/#class\\_hip](http://www.hopkinsarthritis.org/physician-corner/education/arthritis-education-diagnostic-guidelines/#class_hip)>. Acesso em: 01 abr. 2016.

LAWRENCE; R. C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis and rheumatism*, v. 58, n. 1, jan. 2008.

LIN, Jinying; ZHANG, Weiya; DOHERTY, Adrian Jones. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, p. 324-329, 2004.

LOPES, Juliana; MATHEUS, Maria Eline. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). *Revista Brasileira de Farmacologia*, v. 93, n. 4, jan. 2012. Disponível em: <<http://www.rbfarma.org.br/files/rbf-2012->

93-4-3.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2016.

MOREAU, M. et al. A medicinal herb-based natural health product improves the condition of a canine natural osteoarthritis model: A randomized placebo-controlled trial. *Research in veterinary science*. v.97, n.3, p.574-581, 2014.

MURPHY, L. et al. One in four people may develop symptomatic hip osteoarthritis in his or her lifetime. *Osteoarthritis and Cartilage*, v. 18, n. 11, nov. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S106345841000275X>>. Acesso em: 20 mar. 2016.

NIDRR - NATIONAL INSTITUTE ON DISABILITY AND REHABILITATION RESEARCH. *Chartbook on work disability*. Disponível em: <[http://www.infouse.com/disabilitydata/workdisability/3\\_2.php](http://www.infouse.com/disabilitydata/workdisability/3_2.php)>. Acesso em: 01 abr. 2016.

PARANÁ, RAYMUNDO. Mecanismos de hepatotoxicidade medicamentosa: o exemplo do acetaminofen/paracetamol. *GED - Gastroenterologia e endoscopia digestiva*, v. 30, fev. 2012. Disponível em: <<http://www.sbhepatologia.org.br/cientifico/ged/volume30/2.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2016.

ROSIS, D. et al. Osteoartrite: avaliação clínica e epidemiológica de pacientes idosos em instituição de longa permanência. *Revista da Sociedade*

*Brasileira de Clínica Médica*, v. 8, n. 2, abr. 2010.

SANDERS, M.; O Grundmann. The use of glucosamine, devil's claw (*Harpagophytum procumbens*), and acupuncture as complementary and alternative treatments for osteoarthritis. *Alternative Medicine Review*, v. 16, n. 3, p. 228-238, set. 2011.

SBR - Sociedade Brasileira de Reumatologia. Osteoartrite (artrose): tratamento. *Projeto Diretrizes*, 2003.

VLACHOJANNIS, J.; ROUFOGALIS, B. D.; CHRUBASIK, S.. Systematic Review on the Safety of Harpagophytum Preparations for Osteoarthritic and Low Back Pain. *PHYTOTHERAPY RESEARCH*, v. 22, jan. 2008.

WARNOCK, M. et al. Effectiveness and safety of Devil's Claw tablets in patients with general rheumatic disorders. *Phytotherapy Research*, v. 21, n. 12, dez. 2007.

WEHLING, M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 70, n. 10, out. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25163793>>. Acesso em: 21 mar. 2016.