

# Monografia

**FORTICE**  
Exclusivo Sistema  
ICE-II

 Eurofarma

# Índice

## 1 Monografia

Osteoartrite .....	04
Condromalácia .....	05
Colágeno nas articulações.....	05
<i>Natural Eggshell Membrane</i> (NEM®) .....	06
Estudos clínicos sobre NEM® em osteoartrite.....	07
Estudo sobre NEM® na dor articular induzida por exercício .....	14
Conclusão .....	16
Referências .....	17

## 21 Endocrinologia

Dr. Roberto Zagury

## 22 Reumatologia

Dra. Eliana Patron  
Chapira Viner

## 23 Ortopedia

Dr. Ricardo Kobayashi

**FORTICE**  
Exclusivo Sistema  
ICE-II

**TECNOLOGIA E CIÊNCIA  
PARA ARTICULAÇÕES.**



## Osteoartrite

A osteoartrite (OA) é a forma mais comum de artrite, **afetando cerca de 302 milhões de pessoas em todo o mundo.**<sup>1</sup> **Afeta 1 em cada 3 pessoas com mais de 65 anos de idade, mais mulheres do que homens, e é uma das principais causas de incapacidade entre os idosos.**<sup>2</sup> A prevalência de OA está aumentando, devido, pelo menos em parte, ao aumento da prevalência de fatores de risco como obesidade, sedentarismo e lesões articulares.<sup>2</sup>

Esse processo inflamatório envolve toda a articulação, causando degradação da cartilagem, remodelação óssea, formação de osteófitos e inflamação sinovial. Conseqüentemente, a OA leva a dor, rigidez, edema e perda da função normal da articulação. Os joelhos, quadris e mãos são as articulações mais frequentemente afetadas.<sup>1</sup>

Dessa forma, a OA é responsável por 2,4% de todos os anos vividos com deficiência (YLDs) globalmente. Entre 1990 e 2013, houve um aumento de 75% em YLDs relacionados à OA em todo o mundo, tornando a OA a terceira condição associada a incapacidade com maior número de casos no mundo, após o diabetes e a demência.<sup>2</sup>

A dor nas articulações relacionada à OA, especialmente no joelho, causa limitações funcionais, sono de má qualidade, fadiga, humor deprimido e perda de independência e é a principal indicação para cirurgia para substituição da articulação.<sup>2</sup>

Em comparação com pessoas saudáveis com a mesma idade e gênero, os pacientes com OA incorrem em maiores gastos com saúde e em custos substanciais devido à perda de produtividade.<sup>2</sup> Os tratamentos disponíveis são apenas modestamente eficazes e podem não ser seguros para uso no contexto de comorbidades específicas, como hipertensão ou doença cardiovascular.<sup>2</sup>

Atualmente, o manejo inclui perda de peso para pacientes com sobrepeso ou obesos, órteses, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) tópicos e orais, injeções intra-articulares de corticoides, além de exercícios físicos e uso de bengala.<sup>2</sup> Para evitar os riscos cardíacos e problemas gastrointestinais associados aos tratamentos tradicionais da OA (particularmente com o uso de longo prazo), muitos pacientes recorrem a medicamentos complementares e alternativos, como suplementos dietéticos.<sup>3</sup>

Devido à sua eficácia limitada e à carga já elevada e crescente da OA, é necessário um maior esforço para identificar tratamentos melhores – mais eficazes e seguros – para a maioria das pessoas com OA que vivem com outras condições crônicas.<sup>2,3</sup>

## Condromalácia

Outra condição clínica frequentemente encontrada com o envelhecimento é a condromalácia patelar. A etiologia da condromalácia pode envolver insuficiência vascular, variações patelares, trauma, luxação, fratura, doenças reumatológicas e comprometimento do equilíbrio do estresse mecânico na articulação. As principais alterações no tecido da cartilagem são amolecimento, edema, fissura ou ulceração.<sup>4</sup> A condromalácia ocorre em qualquer articulação, mas é especialmente frequente em articulações que sofrem traumas e deformidades, como o joelho e, em particular, a patela.<sup>5</sup>

As mulheres são mais afetadas do que os homens. Jovens adultos ativos que participam de esportes como corrida e trabalhadores com aumento do estresse na articulação patelofemoral por subir escadas ou ajoelhar-se repetidamente têm maior incidência da doença.<sup>5</sup>

O manejo do paciente com condromalácia é difícil e não há forma específica universalmente aceita como padrão de tratamento. No tratamento clínico, órteses, fisioterapia e AINEs podem estar indicados, assim como o plasma rico em plaquetas e a proloterapia.<sup>5</sup>

## Colágeno nas articulações

A cartilagem articular é um tecido conjuntivo altamente especializado e mecanicamente resiliente encontrado na superfície do osso subcondral em articulações diartrodiais. A cartilagem contém células especializadas, chamadas condrócitos, que ocupam 1% a 3% do volume total do tecido, e matriz extracelular (MEC), uma rede complexa composta de água, colágeno, proteoglicanos e outras proteínas não colágenas.<sup>6</sup>

Os colágenos são a família mais abundante de proteínas da MEC, responsáveis por dois terços da massa seca da cartilagem articular adulta. Numerosos subtipos de colágeno foram identificados na cartilagem articular, como colágeno tipos II, IX, X, XI, VI, XII e XIV. As fibrilas de colágeno da cartilagem articular consistem principalmente de colágeno do tipo II acompanhado de uma quantidade menor de outros colágenos, que fornecem à cartilagem resistência à tração e contribuem para as propriedades físicas da matriz.<sup>6</sup>

O colágeno da cartilagem articular é uma rede de diferentes tipos de colágeno que interagem especificamente em nível molecular. Os colágenos dos tipos II, IX e XI são reticulados, formando a estrutura extracelular do tecido. A reticulação desempenha um papel importante na malha da MEC, especialmente para os colágenos fibrilares (tipos I-III) e os colágenos menores (tipos IV-XIV) e, portanto, na integridade do tecido.<sup>6</sup>

O remodelamento da MEC é um equilíbrio delicado e um pré-requisito para a manutenção de um tecido saudável, no qual proteínas antigas são continuamente degradadas e novas proteínas são formadas. Se houver doença do tecido conjuntivo, resultando em alteração da renovação da formação e da degradação, pode ocorrer desequilíbrio nesse tecido. A degradação irreversível na rede de colágeno da cartilagem pode ser um evento crítico no progresso fisiopatológico da artrite. Durante o remodelamento do tecido, as proteases liberam pequenos fragmentos de proteínas na circulação que podem ser utilizados como biomarcadores sorológicos de diagnóstico ou prognóstico precoces, pois se originam da estrutura da cartilagem.<sup>5</sup> Entre eles estão as moléculas fragmentadas de colágeno tipo II.<sup>6</sup>

Os telopeptídeos reticulados C-terminais do colágeno tipo II (CTX-II), um subproduto da quebra da cartilagem articular, é um dos biomarcadores de degradação articular que pode ser detectado na urina e no líquido sinovial. Os níveis de CTX-II urinário são significativamente elevados em pacientes com OA de joelho, e as concentrações aumentam com a gravidade da doença.<sup>7</sup>

### *Efeitos da digestão no colágeno oral*

O colágeno, assim como outras proteínas, não é absorvido pelo intestino. A hidrólise luminal de proteínas e polipeptídeos em aminoácidos livres e peptídeos curtos ocorre no intestino delgado por meio da ação da enteropeptidase. Os aminoácidos livres e os pequenos peptídeos são hidrolisados e absorvidos, principalmente, no jejuno proximal. Os peptídeos de aminoácidos livres desempenham inúmeras funções, incluindo a síntese do próprio colágeno. Experimentos para quantificar a distribuição de peptídeos radioativos do colágeno indicaram que, após a absorção intestinal, os peptídeos do colágeno se acumulam preferencialmente na cartilagem e no osso. Dessa forma, devido ao perfil atípico de aminoácidos da molécula do colágeno, sua ingestão estimula a síntese de colágeno na cartilagem e na MEC de outros tecidos.<sup>8</sup>

Um estudo com coelhos com OA induzida demonstrou efeito benéfico na cartilagem articular, no osso subcondral e na membrana sinovial após a administração oral das combinações de sulfato de condroitina, cloridrato de glucosamina e ácido hialurônico, com ou sem o colágeno tipo II nativo. A adição de colágeno nativo à associação promoveu resultados significativamente melhores em termos de avaliação macroscópica da cartilagem e microscópica da membrana sinovial. Embora extrapolações entre as espécies devam ser feitas com cautela, esses dados suportam o potencial dessas combinações na medicina humana para o manejo multimodal de pacientes com doenças articulares.<sup>9</sup>



*Natural Eggshell  
Membrane (NEM<sup>®</sup>)*

As membranas da casca do ovo são compostas principalmente de proteínas fibrosas, como o colágeno tipo I. Essas membranas também contêm glicosaminoglicanos (GAGs), como sulfato de dermatana e sulfato de condroitina, hexosaminas, como glucosamina, bem como hexoses e fucose.<sup>3</sup>

O alto teor de componentes bioativos da membrana da casca do ovo, bem como as propriedades de retenção de umidade e biodegradabilidade, indica seu potencial para aplicações clínicas, cosméticas,

nutracêuticas e nanotecnológicas.<sup>10</sup> Assim, foram desenvolvidos métodos para separar de forma eficiente e eficaz a membrana da casca do ovo. Depois de isolada, a membrana é parcialmente hidrolisada e misturada a seco para produzir o NEM® 100% puro.<sup>3</sup>

O NEM® reduz a expressão de várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo os principais mediadores da inflamação – interleucina-1 beta e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) –, tanto *in vitro* quanto *in vivo*.<sup>11,12</sup>

Como fonte naturalmente rica em proteínas, elastina, colágeno, glucosamina, condroitina e ácido hialurônico, o NEM® tem sido estudado como auxílio do controle dos sintomas relacionados à OA.<sup>10</sup>

Diversos estudos clínicos robustos com o NEM® foram desenvolvidos com diferentes populações e enfermidades musculoesqueléticas, como a OA, em vários países.<sup>3,12-17</sup>



## Estudos clínicos sobre NEM® em osteoartrite

### Estudo Osteoarthritis Pain Treatment Incorporating NEM® (OPTION)

Ruff KJ, Winkler A, Jackson RW, DeVore DP, Ritz BW. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clin Rheumatol.* 2009;28(8):907-14

Um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo de oito semanas foi conduzido para avaliar a eficácia e a segurança de NEM® para o alívio da dor e rigidez associada à OA moderada do joelho – o *Osteoarthritis Pain Treatment Incorporating NEM®* (OPTION).<sup>3</sup>

O estudo incluiu 60 pacientes na população com intenção de tratar (ITT); 31 (51,6%) foram randomizados para o grupo placebo e 29 (48,3%) para o grupo NEM® (500 mg uma vez ao dia). Os desfechos primários de resposta à suplementação foram as avaliações clínicas em 10, 30 e 60 dias utilizando a versão de Escala Visual Analógica (100 mm) do Índice de Osteoartrite das *Western Ontario and McMaster Universities* (WOMAC).<sup>3</sup>

Os pacientes mostraram resposta relativamente rápida (10 dias) para todos os escores WOMAC, com resposta média de aproximadamente 15% (12,8% a 15,9%). Ao final do período de acompanhamento (60 dias), a resposta média permaneceu em aproximadamente 15% (13,5% a 15,4%) para todos os escores WOMAC, exceto rigidez, que foi de 26,6%.<sup>3</sup> **(Tabela 1)**

**Tabela 1. Porcentagem de pacientes com redução da dor em 10, 30 e 60 dias pós-tratamento**

% redução	10 dias		30 dias		60 dias	
	Placebo n=21	Tratamento n=24	Placebo n=20	Tratamento n=22	Placebo n=18	Tratamento n=19
≥20	24%	54%	35%	32%	39%	67%
≥30	14%	33%	20%	23%	33%	42%
≥40	10%	17%	10%	23%	22%	42%
≥50	5%	8%	5%	23%	12%	32%

Adaptada de: Ruff KJ, et al. *Clin Rheumatol.* 2009;28(8):907-14.<sup>3</sup>

Não houve eventos adversos graves, e foi bem tolerado pelos participantes do estudo.<sup>3</sup> Esse estudo demonstrou que o NEM<sup>®</sup> é uma opção eficaz e segura como adjuvante ao tratamento da dor e da rigidez associadas à OA do joelho. A suplementação com NEM<sup>®</sup> reduziu significativamente a dor e a rigidez nas articulações em comparação com o placebo em 10, 30 e 60 dias pós-tratamento.<sup>3</sup>

#### Estudo na Alemanha

Danesch U, Seybold M, Rittinghausen R, Treibel W, Bitterlich N. NEM<sup>®</sup> Brand Eggshell Membrane effective in the treatment of pain associated with knee and hip osteoarthritis: results from a six center, open label German clinical study. *J Arthritis.* 2014;3(3):1000136

O desfecho primário deste estudo prospectivo, multicêntrico e aberto conduzido na Alemanha foi a eficácia de NEM<sup>®</sup> no alívio da dor associada à OA moderada do joelho ou quadril em 10, em 30 e em 60 dias, avaliada por meio de um questionário abreviado de 10 perguntas com base no escore de OA WOMAC. Os desfechos adicionais foram a rigidez e o uso de analgésicos durante o estudo. No total, 37 pacientes receberam NEM<sup>®</sup> 500 mg por dia e completaram o protocolo de oito semanas de estudo.<sup>13</sup>

A suplementação com NEM<sup>®</sup> resultou em uma resposta significativa ao tratamento em 10 dias (8,6% a 18,1% de melhora). Essa melhora também ocorreu em 30 e 60 dias para todas as nove questões relacionadas à dor (22,4% a 35,6% de melhora) e em 30 e 60 dias para a questão relacionada à rigidez (27,4% a 29,3% de melhora). Mais de 59% dos pacientes classificaram a eficácia do NEM<sup>®</sup> como boa ou muito boa após 60 dias de suplementação.<sup>13</sup> (Tabela 2)

**Tabela 2. Avaliação global da eficácia e tolerabilidade pelo paciente após 60 dias de suplementação com NEM<sup>®</sup>**

	Eficácia		Tolerabilidade	
	Número	Frequência	Número	Frequência
Muito bom	10	27,0%	22	59,5%
Bom	12	32,4%	10	27,0%
Moderado	9	24,3%	2	5,4%
Pobre	6	16,2%	3	8,1%

Adaptada de: Danesch U, et al. *J Arthritis.* 2014;3(3):1000136.<sup>13</sup>

Os médicos também classificaram o tratamento como eficaz, com mais de 75% apresentando melhora moderada ou significativa após 60 dias de suplementação.<sup>13</sup> **(Tabela 3)**

**Tabela 3. Avaliação global da resposta ao tratamento pelo médico após 60 dias de suplementação com NEM®**

	Resposta ao tratamento	
	Número	Frequência
Sem sintomas	0	0,0%
Melhora significativa	17	45,9%
Melhora moderada	11	29,7%
Sem alteração	9	24,3%
Incapacitado	0	0,0%

*Adaptada de: Danesch U, et al. J Arthritis. 2014;3(3):1000136.<sup>13</sup>*

Não houve eventos adversos graves, e tendo sido bem tolerado.<sup>13</sup>

Os pesquisadores concluíram que NEM® pode ser uma opção viável para a suplementação da OA do joelho ou quadril. Nesse estudo clínico, o NEM® 500 mg uma vez ao dia reduziu significativamente a dor, tanto rápida (10 dias) quanto continuamente (60 dias). Uma proporção significativa de pacientes pode se beneficiar da suplementação com NEM®.<sup>13</sup>

### Estudo na Itália

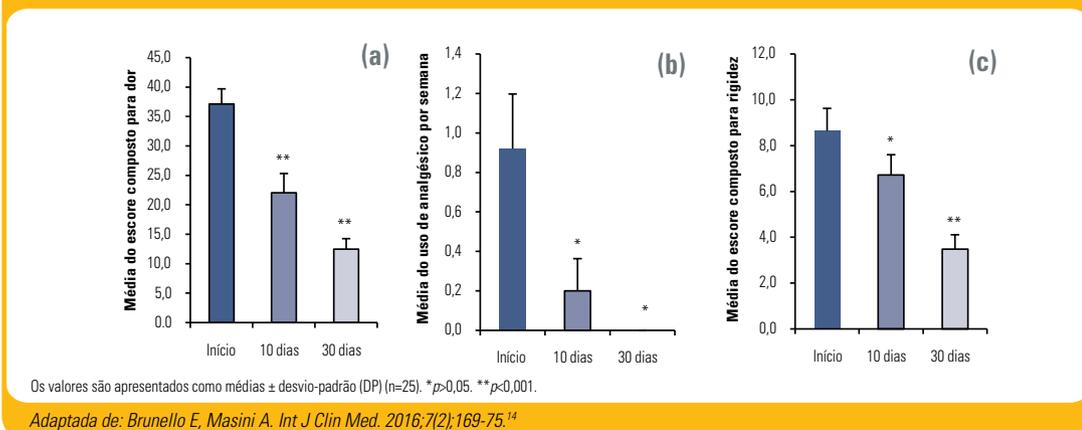
*Brunello E, Masini A. NEM® Brand Eggshell Membrane effective in the treatment of pain and stiffness associated with osteoarthritis of the knee in an Italian study population. Int J Clin Med. 2016;7(2):169-75.*

Um estudo prospectivo aberto realizado na Itália, com duração de um mês, avaliou a eficácia e a tolerabilidade de NEM® para o alívio da dor e desconforto associados à OA do joelho de 25 pacientes. Os desfechos primários de resposta foram os resultados das avaliações dos pacientes em 10 e 30 dias, por meio de um questionário curto de 10 perguntas derivado do Índice de Osteoartrite WOMAC, para avaliar a eficácia de NEM® 500 mg uma vez ao dia no alívio da dor associada à OA moderada do joelho.<sup>14</sup>

A suplementação com NEM® resultou em resposta significativa em 10 e 30 dias para a dor (redução de 40,6%,  $p < 0,001$ ; redução de 66,4%,  $p < 0,001$ , respectivamente). Ao mesmo tempo, houve redução estatisticamente significativa no uso de analgésicos durante o período de estudo de 30 dias. Além disso, observou-se resposta significativa para rigidez em 10 e em 30 dias (redução de 22,2%,  $p = 0,009$ ; redução de 59,7%,  $p < 0,001$ , respectivamente).<sup>14</sup> **(Figura 1)**

Não houve eventos adversos graves, tendo sido bem tolerado pelos participantes do estudo.<sup>14</sup>

**Figura 1. Média do escore composto de dor (a), média de uso de analgésico por semana (b), média do escore composto de rigidez (c) no início do estudo, em 10 e em 30 dias de suplementação**



Em conclusão, o NEM<sup>®</sup> mostrou-se uma opção terapêutica natural eficaz e segura para o auxílio da dor e da rigidez associadas à OA do joelho.<sup>8</sup> A suplementação com NEM<sup>®</sup> 500 mg uma vez ao dia reduziu a dor e a rigidez de forma significativa rapidamente, em 10 dias, e esse efeito demonstrou melhora contínua ao longo de 30 dias. Houve também redução significativa na quantidade de analgésico consumido semanalmente, o que aumentou ainda mais a segurança dos pacientes.<sup>14</sup>

### Estudo na Turquia

Eskiyurt N, Saridoğan M, Senel K, Günaydin R, Erdal A, Özyiğit E, et al. Efficacy and safety of Natural Eggshell Membrane (NEM<sup>®</sup>) in patients with grade 2/3 knee osteoarthritis: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, singlecrossover clinical study. *J Arthritis*. 2019;3(4):1000285.

Um grande ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e cruzado avaliou a eficácia e a segurança de NEM<sup>®</sup> em pacientes com dor e rigidez articulares significativas. No total, 160 pessoas com OA de joelho de graus 2 ou 3 por um a cinco anos foram randomizadas para NEM<sup>®</sup> (n=83) 500 mg uma vez ao dia ou placebo (n = 83) por 30 dias. Após 30 dias de tratamento com placebo, houve troca do medicamento do grupo placebo, que passou a receber NEM<sup>®</sup> (500 mg) por mais 60 dias, enquanto permanecia cega.<sup>15</sup> Os grupos NEM<sup>®</sup> e placebo foram comparados nos dias 7 e 30. Nas avaliações realizadas no dia 90, o grupo NEM<sup>®</sup> de 60 dias foi comparado com o grupo NEM<sup>®</sup> de 90 dias. O desfecho primário foi a diferença entre o grupo NEM<sup>®</sup> e o grupo placebo na pontuação total do WOMAC, avaliada no dia 30.<sup>15</sup>

Todos os índices clínicos de OA foram semelhantes entre os dois grupos no início do estudo. A pontuação do WOMAC-rigidez ao final de sete dias no grupo NEM<sup>®</sup> melhorou em aproximadamente 24% em relação à inicial ( $p=0,004$ ) e foi significativamente menor em comparação com o grupo placebo ( $p=0,034$ ). Da mesma forma, a pontuação do WOMAC-dor após sete dias no grupo NEM<sup>®</sup> melhorou em aproximadamente 22% desde o início ( $p=0,001$ ).<sup>15</sup>

Após 30 dias, todos os índices avaliados com base em WOMAC, incluindo o desfecho primário (WOMAC-total), foram significativamente menores no grupo NEM<sup>®</sup>, em comparação com o placebo: WOMAC-total (efeito absoluto do tratamento, 14,9%,  $p=0,004$ ); WOMAC-dor (efeito absoluto do tratamento, 12,3%,  $p=0,023$ ); WOMAC-rigidez (efeito absoluto do tratamento, 18,2%,  $p=0,001$ ); WOMAC-funcional (efeito absoluto do tratamento, 15,2%,  $p=0,001$ ).<sup>15</sup> **(Tabela 4)**

**Tabela 4. Índices clínicos de OA em grupos NEM® e placebo no início e no dia 30 do tratamento**

Índice de tempo	NEM	Placebo	P
Inicial	(n=83)	(n=83)	
WOMAC-total	42,4 ± 20,0	47,7 ± 23,9	0,123
WOMAC-dor	10,1 ± 4,1	10,8 ± 5,2	0,551
WOMAC-rigidez	3,4 ± 1,7	4,1 ± 2,0	0,105
WOMAC-funcional	28,9 ± 14,2	32,8 ± 16,7	0,107
Ângulo de flexão	127,2 ± 12,1	125,1 ± 14,1	0,481
Ângulo de extensão	0,2 ± 3,7	2,2 ± 21,7	0,643
Dia 30	(n=81)	(n=80)	
WOMAC-total	32,8 ± 18,7	44,0 ± 22,8	0,004
WOMAC-dor	6,8 ± 4,0	8,6 ± 5,0	0,023
WOMAC-rigidez	2,2 ± 1,7	3,4 ± 2,1	0,001
WOMAC-funcional	23,8 ± 13,0	32,0 ± 15,7	0,001
Ângulo de flexão	128,7 ± 10,7	126,6 ± 12,7	0,529
Ângulo de extensão	2,5 ± 22,6	2,7 ± 22,6	0,811

*Os dados são apresentados como média ± desvio-padrão.*

*WOMAC: The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.*

*Adaptada de: Eskiyurt N, et al. J Arthritis. 2019;8(4):1000285.<sup>15</sup>*

Após 90 dias, as avaliações clínicas finais foram realizadas no grupo NEM® original (NEM® de 90 dias) e no grupo placebo original (NEM® de 60 dias). A adição de NEM® ao grupo placebo original resultou em melhora clínica acentuada, conforme avaliado pela falta de significância estatística entre os grupos nos escores WOMAC-total, WOMAC-dor e WOMAC-rigidez ( $p=0,193$ ,  $p=0,140$  e  $p=0,079$ , respectivamente). Essa diferença ocorreu devido à melhora nas pontuações do WOMAC do grupo placebo original, e não devido a qualquer redução aparente na eficácia no grupo NEM® original. A diferença na pontuação do WOMAC-funcional permaneceu entre o grupo NEM® original e o grupo placebo original ( $p=0,002$ ).<sup>15</sup>

A análise das respostas dos dois grupos revelou que o número de pacientes com redução de pelo menos 15% no escore WOMAC-dor foi maior no grupo NEM® de 90 dias (71% dos pacientes), em comparação com o grupo NEM® de 60 dias (53% dos pacientes;  $p=0,025$ ). Da mesma forma, o número de pacientes com redução de pelo menos 20% no escore WOMAC-rigidez foi maior no grupo NEM® de 90 dias (48% dos pacientes), em comparação com o grupo NEM® de 60 dias (30% dos pacientes;  $p=0,022$ ).<sup>15</sup>

No geral, foi bem tolerado pelos pacientes, sem diferença estatística entre os grupos em relação aos eventos adversos.<sup>15</sup>

A partir dos resultados desse grande estudo multicêntrico com pacientes com OA de joelho de graus 2 e 3, em que NEM® reduziu a dor e a rigidez em 7 a 30 dias, e esses benefícios clinicamente significativos persistiram por 90 dias, concluiu-se que o NEM® pode ser considerado uma intervenção natural e segura para inclusão em um protocolo clínico abrangente para o tratamento da OA do joelho.<sup>15</sup>

### *Estudo nos Estados Unidos*

*Hewlings S, Kalman D, Schneider LV. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective clinical trial evaluating water-soluble chicken eggshell membrane for improvement in joint health in adults with knee osteoarthritis. J Med Food. 2019;22(9):875-84.*

Esse estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de desenho paralelo, foi conduzido em um único centro de pesquisa. O objetivo desse ensaio foi avaliar a segurança e a eficácia de um suplemento dietético de membrana da casca do ovo de galinha, 450 mg por dia, na função do joelho, mobilidade, saúde geral e bem-estar em 88 adultos com OA randomizados em grupos de intervenção (n=44) ou placebo (n=44).<sup>10</sup>

Os resultados foram avaliados periodicamente ao longo de 12 semanas, incluindo o índice de osteoartrite de WOMAC, o teste de caminhada de seis minutos (TC6), o teste de amplitude de movimento do joelho (ROM) e o perfil de segurança.<sup>10</sup>

Os pacientes com piores desempenhos no início do estudo se beneficiaram mais com o tratamento, de acordo com o TC6 do dia 5. O restante da população mostrou melhora significativa em relação ao placebo na semana 12. O escore WOMAC-rigidez normalizado também foi significativamente melhor em relação ao placebo no dia 5 ( $p < 0,05$ ).<sup>10</sup>

O consumo diário de suplemento dietético de membrana da casca do ovo de galinha aumentou significativamente a capacidade física média individual (distância e habilidade para caminhar), reduziu a rigidez no quinto dia de suplementação, com o maior benefício visto pelos indivíduos mais comprometidos. Esses resultados foram mantidos ao longo de 12 semanas.<sup>10</sup> O tratamento também foi considerado seguro nesse estudo.<sup>10</sup>

Em conclusão, um suplemento dietético de membrana da casca do ovo pode oferecer uma opção segura para o alívio dos sintomas e aumento da mobilidade para aqueles com OA.<sup>10</sup>

### *Estudo na Holanda*

*Kiers JL, Bult JHF. Mildly processed natural eggshell membrane alleviates joint pain associated with osteoarthritis of the knee: a randomized double-blind placebo-controlled study. J Med Food. 2021;24(3):292-8.*

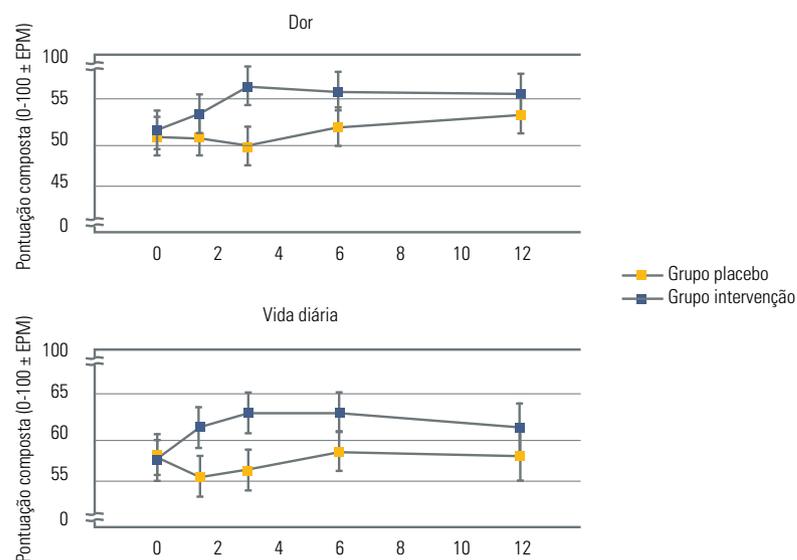
Esse estudo é um teste crítico da eficácia de uma forma levemente processada de membrana da casca do ovo para o alívio da dor da artrite, já que estudo duplo-cego randomizado comparou os efeitos longitudinais do tratamento com o placebo em uma grande amostra de adultos diagnosticados com OA do joelho.<sup>16</sup>

Os desfechos primários consistiam das pontuações na *Numerical Rating Scale Pain* (NRS-P) avaliadas a cada semana, por seis semanas, e de pontuações compostas nos dias 0, 10 e 21 para as cinco categorias dos *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* (KOOS): dor, sintomas, vida diária, esporte e recreação e qualidade.<sup>16</sup>

Os desfechos secundários incluem as pontuações na NRS-P nas semanas 7 a 12, bem como pontuações compostas dos KOOS nas cinco categorias nos dias 42 e 84. A tolerância ao consumo diário da membrana da casca foi avaliada por meio de um diário. Os 150 pacientes com diagnóstico de OA de joelho foram randomizados para o grupo intervenção (n=75) e para o grupo placebo (n=75). Durante 12 semanas, os pacientes receberam uma cápsula diária contendo 300 mg de membrana da casca do ovo ou placebo.<sup>16</sup>

Ambos os grupos demonstraram redução das pontuações da NRS-P para aproximadamente o mesmo valor, mas apenas o grupo intervenção demonstrou alívio nas pontuações de dor autorreferidas obtidas com os KOOS uma semana após o início do tratamento. Esse efeito foi significativo para duas das cinco categorias dos KOOS: "Dor" e atividades na "Vida Diária", ou seja, dor agregada e pontuações funcionais compostas de classificações de queixas para uma ampla variedade de atividades diárias, como se levantar da cama e caminhar. A melhora dessas pontuações de 5 a 8 pontos, em uma escala de 0 a 100, mostrou-se duradoura. Houve maximização do alívio da dor após três semanas e apenas uma leve redução até o final das avaliações na semana 12. **(Figura 2)**

**Figura 2. Médias das pontuações compostas de KOOS (- EPM) para as categorias "Dor" e "Vida Diária" dos grupos intervenção e controle**



KOOS: Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; EPM: erro-padrão da média.

Adaptada de: Kiers JL, Bult JHF. J Med Food. 2021;24(3):292-8.<sup>16</sup>



## Estudo sobre NEM<sup>®</sup> na dor articular induzida por exercício

Essas pontuações mostraram melhora duradoura e demonstraram que o extrato de membrana da casca do ovo alivia com sucesso a dor da OA no joelho e contribui para o funcionamento da vida diária.

Apesar de seus muitos benefícios para a saúde, os exercícios moderados podem induzir desconforto nas articulações quando feitos com pouca frequência ou com muita intensidade, mesmo em indivíduos com articulações saudáveis.<sup>17</sup>

Dessa forma, um estudo unicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi desenhado para avaliar se o NEM<sup>®</sup> reduziria a renovação da cartilagem induzida pelo exercício ou aliviaria a dor ou a rigidez nas articulações.<sup>17</sup>

No total, 60 mulheres saudáveis na pós-menopausa foram randomizadas para receber NEM<sup>®</sup> 500 mg oral (n=30) ou placebo (n=30), uma vez por dia, por duas semanas consecutivas durante a realização de exercícios (50 a 100 passos por perna) em dias alternados. O desfecho primário foi qualquer redução estatisticamente significativa no *turnover* da cartilagem induzido pelo exercício por meio do CTX-II em comparação com o placebo, avaliado após uma e duas semanas. Os desfechos secundários foram quaisquer reduções na dor ou na rigidez articulares induzidas pelo exercício em comparação com o placebo, avaliados diariamente por meio de questionário respondido pela participante.<sup>17</sup>

A análise estatística do desfecho primário (CTX-II) revelou que a suplementação com NEM<sup>®</sup> produziu uma resposta significativa *versus* placebo após uma semana (efeito absoluto do tratamento [ET<sub>abs</sub>] -17,2%,  $p=0,002$ ) e, também, após duas semanas de exercício (ET<sub>abs</sub> -9,9%,  $p=0,042$ ).<sup>17</sup>

Em relação à dor imediata, a tendência geral não foi significativamente diferente do placebo, apesar da redução estatisticamente significativa nos dias 7 a 13 no grupo NEM<sup>®</sup> (dia 13, ET<sub>abs</sub> = -38,1%), enquanto o grupo placebo não foi significativamente diferente do início do estudo em qualquer momento.<sup>17</sup>

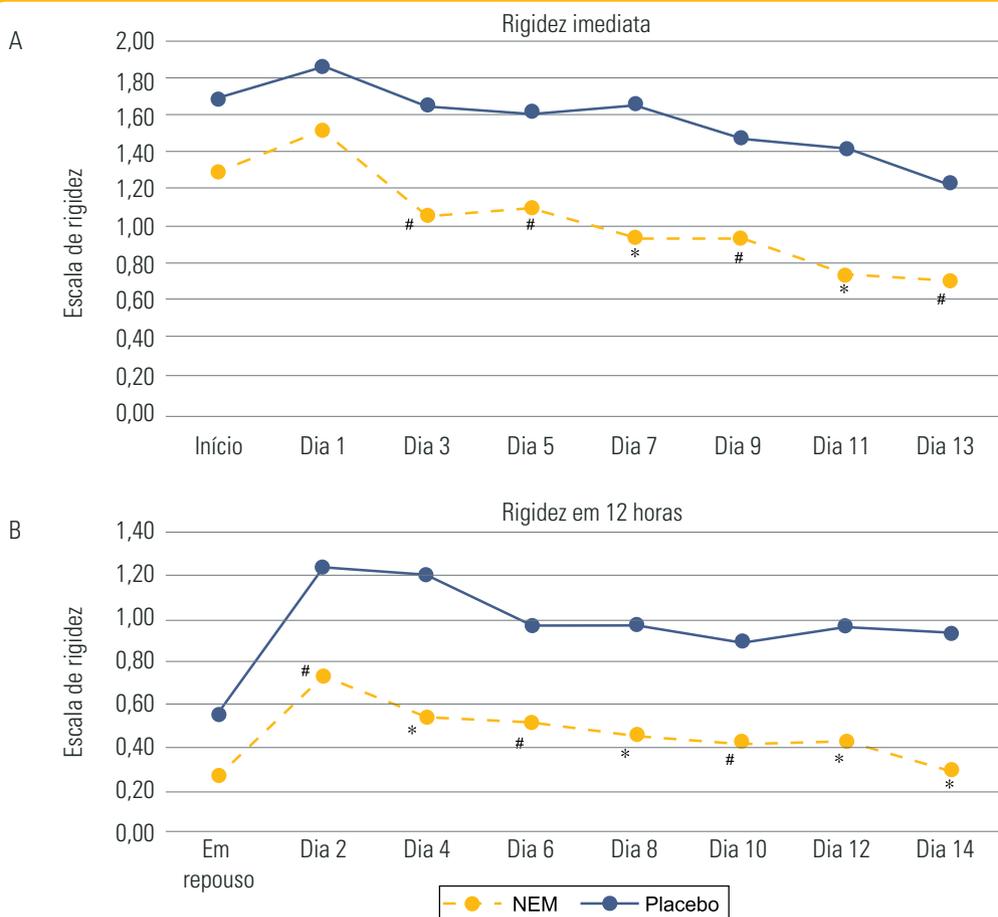
A tendência geral para a dor de recuperação (12 horas) foi significativamente diferente do placebo ( $p=0,016$ ), e essa diferença ocorreu no dia 8 e continuou até o dia 14 (final do estudo). Ao final do período de avaliação de duas semanas, a dor de recuperação quase havia retornado aos níveis de repouso para o grupo NEM<sup>®</sup> (dia 14, ETabs -11,8%), enquanto os níveis de dor de recuperação do grupo placebo permaneceram substancialmente elevados.<sup>17</sup>

A rigidez imediata mostrou tendência geral significativamente diferente do placebo ( $p=0,042$ ) e essa diferença ocorreu nos dias 7 e 11, com os dias 3, 5, 9 e 13 mostrando uma tendência positiva ( $p<0,10$ ) por ser diferente do placebo. Ambos os grupos apresentaram menor rigidez imediata ao realizar o regime de exercícios à medida que o estudo progredia; no entanto, o grupo NEM<sup>®</sup> mostrou maior benefício (dia 13, ETabs -18,5%).<sup>17</sup> **(Figura 3)**

A rigidez de recuperação (12 horas) também foi significativamente diferente do placebo ( $p=0,014$ ), e essa diferença ocorreu nos dias 4, 8, 12 e 14, com os dias 2, 6 e 10 mostrando uma tendência positiva ( $p<0,10$ ) por ser diferente do placebo. Semelhante à dor de recuperação, a rigidez de recuperação quase

retornou aos níveis de repouso para o grupo NEM® (dia 14, ETabS -56,3%), enquanto os níveis de rigidez de recuperação do grupo placebo permaneceram substancialmente elevados.<sup>17</sup> (Figura 3)

**Figura 3. Gráfico de rigidez imediata (A) e rigidez em 12 horas (B) em grupos suplementados com NEM® ou placebo ao longo de duas semanas de exercício**



\*  $p=0,05$ ; #  $p=0,10$  versus placebo.

Adaptada de: Ruff KJ, et al. *Clin Interv Aging*. 2018;13:285-95.<sup>17</sup>

Nesse estudo, o NEM® 500 mg uma vez ao dia melhorou rapidamente a recuperação da dor nas articulações induzida pelo exercício (dia 8) e a rigidez (dia 4) e também reduziu significativamente o desconforto da rigidez imediatamente após o exercício (dia 7). Além disso, a suplementação com NEM® demonstrou um efeito condroprotetor por meio da manutenção da redução do biomarcador de degradação da cartilagem CTX-II.<sup>17</sup>

Não houve desistências, e a suplementação com NEM® foi bem tolerada.<sup>17</sup>

Os efeitos benéficos do NEM®, em comparação com placebo, na dor nas articulações induzida pelo exercício, rigidez e renovação da cartilagem, em mulheres saudáveis na pós-menopausa, devem ajudar as mulheres dessa faixa etária a permanecerem ativas e a manterem as articulações saudáveis à medida que envelhecem.<sup>17</sup>

A capacidade de se recuperar rapidamente do desconforto induzido pelo exercício (tanto dor quanto rigidez) pode levar a exercícios mais frequentes e pode, em última instância, reduzir a taxa de interrupção do exercício. Ainda, a proteção da cartilagem da articulação de danos devidos ao exercício deve melhorar mais a adesão ao exercício e ajudar o indivíduo a continuar a se exercitando.<sup>17</sup>



## **Conclusão**

**O NEM® demonstrou segurança e eficácia em vários ensaios clínicos no alívio da dor e rigidez nas articulações em humanos com OA.<sup>3,12-17</sup> Esses estudos fornecem suporte consistente do potencial do NEM® na promoção de alívio rápido e sustentável para pacientes com OA.<sup>16</sup>**

**Os efeitos benéficos do NEM® na dor nas articulações induzida pelo exercício e na rigidez e renovação da cartilagem também podem auxiliar na manutenção das articulações e da atividade física ao longo do envelhecimento.<sup>17</sup>**

**Em todo o mundo, milhares de toneladas de cascas de ovo são produzidas anualmente como subproduto da indústria avícola. O descarte dessas cascas de ovo cria um ônus ambiental e financeiro, portanto usos alternativos para esses materiais resultam em um benefício óbvio.<sup>16</sup>**

**A eficácia demonstrada pelo NEM® para aliviar a dor em uma população que sofre de OA oferece uma combinação de cuidados de saúde acessíveis e uso sustentável de resíduos da indústria de alimentos.<sup>16</sup>**



## Referências

1. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62.
2. Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 120(5):S3-6.
3. Ruff KJ, Winkler A, Jackson RW, DeVore DP, Ritz BW. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clin Rheumatol*. 2009;28(8):907-14.
4. Resorlu M, Doner D, Karatag O, Toprak CA. The relationship between chondromalacia patella, medial meniscal tear and medial periarticular bursitis in patients with osteoarthritis. *Radiol Oncol*. 2017;51(4):401-6.
5. Habusta SF, Coffey R, Ponnarasu S, Griffin EE. Chondromalacia patella. 2020 Oct 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
6. Luo Y, Sinkeviciute D, He Y, Karsdal M, Henrotin Y, Mobasher A, et al. The minor collagens in articular cartilage. *Protein Cell*. 2017;8(8):560-72.
7. Cheng H, Hao B, Sun J, Yin M. C-Terminal cross-linked telopeptides of type II collagen as biomarker for radiological knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Cartilage*. 2020;11(4):512-20.
8. Porfírio E, Fanaro GB. Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2016;19(1):153-64.
9. Sifre V, Soler C, Redondo JI, Domenech L, Segarra S, Serra CI. Macroscopic and histologic improvements in joint cartilage, subchondral bone and synovial membrane with glycosaminoglycans and native type II collagen in a rabbit model of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*. 2020;28(Suppl 1):S206.
10. Hewlings S, Kalman D, Schneider LV. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective clinical trial evaluating water-soluble chicken eggshell membrane for improvement in joint health in adults with knee osteoarthritis. *J Med Food*. 2019;22(9):875-84.
11. Benson KF, Ruff KJ, Jensen GS. Effects of Natural Eggshell Membrane (NEM) on cytokine production in cultures of peripheral blood mononuclear cells: increased suppression of tumor necrosis factor- $\alpha$  levels after in vitro digestion. *J Med Food*. 2012;15(4):360-8.
12. Ruff KJ, DeVore DP. Reduction of pro-inflammatory cytokines in rats following 7-day oral supplementation with a proprietary eggshell membrane-derived product. *Mod Res Inflamm*. 2014;3(1):19-25.
13. Danesch U, Seybold M, Rittinghausen R, Treibel W, Bitterlich N. NEM® Brand Eggshell Membrane effective in the treatment of pain associated with knee and hip osteoarthritis: results from a six center, open label German clinical study. *J Arthritis*. 2014;3(3):1000136.
14. Brunello E, Masini A. NEM® Brand Eggshell Membrane effective in the treatment of pain and stiffness associated with osteoarthritis of the knee in an Italian study population. *Int J Clin Med*. 2016;7(2):169-75.
15. Eskiuyurt N, Saridoğan M, Senel K, Günaydin R, Erdal A, Özyiğit E, et al. Efficacy and safety of Natural Eggshell Membrane (NEM®) in patients with grade 2/3 knee osteoarthritis: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-crossover clinical study. *J Arthritis*. 2019;8(4):1000285.
16. Kiers JL, Bult JHF. Mildly processed natural eggshell membrane alleviates joint pain associated with osteoarthritis of the knee: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Med Food*. 2021;24(3):292-8.
17. Ruff KJ, Morrison D, Duncan SA, Back M, Aydogan C, Theodosakis J. Beneficial effects of natural eggshell membrane versus placebo in exercise-induced joint pain, stiffness, and cartilage turnover in healthy, postmenopausal women. *Clin Interv Aging*. 2018;13:285-95.

## 1 O que é FORTICE?

FORTICE É UMA FORMULAÇÃO EXCLUSIVA\* À BASE DE INGREDIENTES DESENVOLVIDA PARA A **MANUTENÇÃO DAS ARTICULAÇÕES**.

O **SUPLEMENTO ALIMENTAR FORTICE** ASSOCIA A INOVADORA FONTE DE **COLÁGENO NEM + COLÁGENO TIPO II** QUE ATUAM EM SINERGISMO PARA UM MÁXIMO APROVEITAMENTO DO ORGANISMO <sup>4,12</sup>.

\*EXCLUSIVIDADE DO GRUPO EUROFARMA



**NEM<sup>®</sup>**  
**Natural Egg**  
**Shell Membrane**

**Colágeno**  
**tipo II**

não desnaturado

**FONTE NATURAL DE COLÁGENO** COMBINADA COM GLUCOSAMINA, CONDROITINA E ÁCIDO HIALURÔNICO ORIUNDOS DA **MEMBRANA DA CASCA DE OVO** <sup>4</sup>

## 2 Colágeno e o ácido hialurônico, suas funções nas articulações

### Colágeno

É A CLASSE MAIS ABUNDANTE DE PROTEÍNAS DO CORPO HUMANO E ESTÁ EM CONSTANTE RENOVAÇÃO, OU SEJA, É PRODUZIDO E DEGRADADO CONSTANTEMENTE. ELE DESEMPENHA DIVERSAS FUNÇÕES NO ORGANISMO, COMO POR EXEMPLO, UNINDO E FORTALECENDO OS TECIDOS CARTILAGINOSOS <sup>1,2</sup>.

NAS ARTICULAÇÕES, O COLÁGENO (PREDOMINANTEMENTE TIPO II) É O PRINCIPAL RESPONSÁVEL PELA MANUTENÇÃO DA ESTRUTURA, FORÇA E RESISTÊNCIA DA CARTILAGEM, CORRESPONDENDO A CERCA DE 80% A 85% DO CONTEÚDO DE PROTEÍNAS DESSÉ TECIDO <sup>1,2</sup>.

### Ácido hialurônico

COMPONENTE DO LÍQUIDO SINOVIAL E DA CARTILAGEM, TEM A FUNÇÃO DE LUBRIFICAR E PROTEGER AS ARTICULAÇÕES. DURANTE O PROCESSO DE OSTEOARTRITE É SABIDO QUE SUA PROPRIEDADE VISCOELÁSTICA ESTÁ DIMINUÍDA <sup>3</sup>.

### 3 Quais os destaques da formulação do FORTICE?

**NEM:** COMBINAÇÃO DE COMPONENTES NATURAIS QUE PODEM AJUDAR NA REPARAÇÃO DA CARTILAGEM. A DEGRADAÇÃO DA CARTILAGEM RESULTA EM DOR E RIGIDEZ DA ARTICULAÇÃO E CONSEQUENTEMENTE LIMITAÇÃO DA MOBILIDADE<sup>3</sup>.

ESTUDOS CIENTÍFICOS COM PACIENTES COM OSTEOARTRITE, DEMONSTRAM QUE O NEM RAPIDAMENTE MELHOROU A DOR ARTICULAR E RIGIDEZ, **AUMENTANDO A FLEXIBILIDADE** REDUZINDO O USO DE ANALGÉSICOS<sup>4</sup>. **COM APENAS 7 DIAS DE SUPLEMENTAÇÃO**, OS PRIMEIROS SINAIS DE MELHORA RIGIDEZ JÁ SÃO PERCEBIDOS<sup>5-7</sup>.

**APROXIMADAMENTE COM 10 DIAS DE SUPLEMENTAÇÃO, HÁ MELHORA SIGNIFICATIVA DA DOR<sup>4,5,8-10</sup>**, E A MELHORA NOS 3 PARÂMETROS DA AVALIAÇÃO WOMAC (DOR, RIGIDEZ E FUNÇÃO) FORAM COMPROVADAS COM 30 DIAS DE SUPLEMENTAÇÃO<sup>6</sup>. A AVALIAÇÃO DA DEGRADAÇÃO DE PROGRESSÃO DA LESÃO CARTILAGINOSA PODE SER REALIZADA ATRAVÉS DO BIOMARCADOR C-TELOPEPTÍDEO DO COLÁGENO TIPO II (CTX-II), QUE DEMONSTRA DE MANEIRA EFICAZ DE VERIFICAR A **REPOSIÇÃO DO COLÁGENO TIPO II**<sup>11</sup>.

**ESTUDOS DEMONSTRARAM QUE O NEM PROMOVEU A DIMINUIÇÃO DESTE MARCADOR DE DEGRADAÇÃO DA CARTILAGEM APÓS 7 DIAS DE SUPLEMENTAÇÃO, CONFIRMANDO SEU EFEITO CONDROPROTETOR<sup>5</sup>.**

**COLÁGENO DO TIPO II, NÃO DESNATURADO:** AGE JUNTAMENTE COM O SISTEMA IMUNOLÓGICO, **REDUZINDO A DEGRADAÇÃO DAS CARTILAGENS** E PREVENINDO A REAÇÃO EXACERBADA PRÓ-INFLAMATÓRIA DO SISTEMA IMUNOLÓGICO CONTRA O TECIDO CARTILAGINOSO EM PACIENTES COM OSTEOARTRITE<sup>12,13</sup>.

A META-ANÁLISE QUE AVALIOU DIFERENTES SUPLEMENTOS PARA OSTEOARTRITE CONCLUIU QUE O COLÁGENO DO TIPO II APRESENTOU RELEVÂNCIA CLÍNICA NA REDUÇÃO DA DOR A MÉDIO PRAZO<sup>14</sup>.

## Recomendações de uso: Uso adulto (≥ 19 anos)

**INGESTÃO DIÁRIA RECOMENDADA:** INGERIR 1 COMPRIMIDO AO DIA.

O SEU USO DEVERÁ SER CONTÍNUO OU POR PELO MENOS 90 DIAS PARA QUE SE OBTENHA UM RESULTADO ÓTIMO<sup>6</sup>.

### AUXILIA NA MANUTENÇÃO DA FUNÇÃO ARTICULAR

#### INFORMAÇÃO NUTRICIONAL

##### Porção 893 mg (1 comprimido)

Quantidade por porção		%VD (*)
Ácido hialurônico	5,3 mg	*
Glicosaminoglicanos	5,3 mg	*
Colágeno	28 mg	*
Colágeno tipo II	1,6 mg	*

Não contém quantidade significativa de valor energético, carboidratos, proteínas, gorduras totais, gorduras saturadas, gorduras trans, fibra alimentar e sódio. \* %VD não estabelecida.

**QUANTIDADE TOTAL POR COMPRIMIDO: 500 MG NEM (MEMBRANA DA CASCA DO OVO) + 40 MG COLÁGENO DE FRANGO COM COLÁGENO TIPO II NÃO DESNATURADO.**

**INGREDIENTES:** MEMBRANA DA CASCA DO OVO, COLÁGENO DE FRANGO COM COLÁGENO TIPO II NÃO DESNATURADO, MALTODEXTRINA, TRIGLICERÍDEOS DE CADEIA MÉDIA, AGENTE DE MASSA CELULOSE MICROCRISTALINA, GLACEANTES HIDROXIPROPILCELULOSE, POLIETILENO GLICOL, POLIVINIL ÁLCOOL E HIDROXIPROPILMETILCELULOSE, ANTIUMECTANTES TALCO, DIÓXIDO DE SILÍCIO E ESTEARATO DE MAGNÉSIO, CORANTE DIÓXIDO DE TITÂNIO, ESPESANTE GOMA GUAR E EMULSIFICANTE MONO E DIGLICERÍDEOS DE ÁCIDOS GRAXOS.



**Colágeno  
tipo II**

não desnaturado

## **ALÉRGICOS: CONTÉM DERIVADOS DE OVO. NÃO CONTÉM GLÚTEN.**

**ESTE PRODUTO NÃO DEVE SER CONSUMIDO POR INDIVÍDUOS PORTADORES DE ALERGIA À PROTEÍNA DE OVO.**

**ESTE PRODUTO NÃO É UM MEDICAMENTO. NÃO EXCEDER A RECOMENDAÇÃO DIÁRIA DE CONSUMO INDICADA NA EMBALAGEM. MANTENHA FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS.**

**ESTE PRODUTO NÃO DEVE SER CONSUMIDO POR GESTANTES, LACTANTES E CRIANÇAS.**

**Conservar em local seco e fresco (entre 15 e 30°C), inclusive após aberto.**

**1.** Velosa APP, Teodoro WR, Yoshinari NH. Colágeno na cartilagem osteoartrotica. Rev. Bras. Reumatol. 2003; 43( 3 ): 160-166. **2.** Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo-Arcentales JN, et al. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. International journal of food sciences and nutrition 2009; 60 Suppl 2: 99-113. **3.** Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, et al. Recent advances in Hyaluronic Acid based therapy for osteoarthritis. Clin Transl Med. 2018 Feb 16;7(1):6. **4.** Brunello E, Masini A. NEM® Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain and Stiffness Associated with Osteoarthritis of the Knee in an Italian Study Population. International Journal of Clinical Medicine. 2016, 7, 169-175. **5.** Ruff KJ, Morrison D, Duncan SA, et al. Beneficial effects of Natural Eggshell Membrane versus placebo in exercise-induced joint pain, stiffness, and cartilage turnover in healthy, postmenopausal women. Clin Interv Aging. 2018 Feb 19;13:285-295. **6.** Eskiyyurt N, Saridoğan M, Senel K, et al. Efficacy and Safety of Natural Eggshell Membrane (NEM) in Patients with Grade 2/3 Knee Osteoarthritis: A Multi-Center, Randomized, Double blind, Placebo-Controlled, Single-crossover Clinical Study. J Arthritis 2019, 8:4 **7.** Hewlings S, Kalman D, Schneider LV. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Prospective Clinical Trial Evaluating Water-Soluble Chicken Eggshell Membrane for Improvement in Joint Health in Adults with Knee Osteoarthritis. J Med Food. 2019 Sep;22(9):875-884. **8.** Ruff KJ, Winkler A, Jackson RW, et al. Eggshell Membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. Clin Rheumatol. 2009 Aug;28(8):907-14. **9.** Danesch U, Seybold M, Rittinghausen R, et al. NEM® Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain Associated with Knee and Hip Osteoarthritis: Results from a Six Center, Open Label German Clinical Study. J Arthritis. 2014, 3: 136. **10.** Kierns JL, Bult JHF. Mildly Processed Natural Eggshell Membrane Alleviates Joint Pain Associated with Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. J Med Food. 2020 Jul 2. **11.** Miziara SR, Baches JP, Olivo MM, et al. Análise dos níveis séricos do biomarcador CTX-II em atletas profissionais de futebol de salão durante uma temporada. Rev. Bras. Ortop. 2015 June; 50(3): 331-335. **12.** Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, et al. O. Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. Eurasian J Med. 2016 Jun;48(2):95-101. **13.** Castrogiovanni P, Trovato FM, Loreto C, et al. Nutraceutical Supplements in the Management and Prevention of Osteoarthritis. Int J Mol Sci. 2016 Dec 6;17(12):2042. **14.** Liu X, Machado GC, Eyles JP, et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2018 Feb;52(3):167-175.

# Endocrinologia



## Dr. Roberto Zagury

CRM-RJ 52.79827-4

RQE 16.324 (Endocrinologia e Metabologia), RQE 14.084 (Clínica Médica)  
Endocrinologista do Laboratório de *Performance Humana* (LPH). Coordenador do  
Departamento de Diabetes, Exercício e Esporte da Sociedade Brasileira de Diabetes  
(SBD). Membro da diretoria da iniciativa "*Exercise is Medicine*" do *American College  
of Sports Medicine* (ACSM) no Brasil



Acesse o vídeo do  
Dr. Roberto Zagury.  
Use a câmera do  
smartphone ou tablet.

## COMENTÁRIO – MONOGRAFIA FORTICE

Após extensa revisão da literatura, vejo com bons olhos o emprego do NEM<sup>®</sup> como terapia adjuvante para a osteoartrite (OA). Em primeiro lugar, por conta da segurança do referido produto. É muito consistente esse dado nos trabalhos feitos até o momento. Eu diria que, virtualmente, em todos eles, não houve qualquer evento adverso digno de nota decorrente do uso de NEM<sup>®</sup>. Portanto, podemos prescrevê-lo sem medo de produzir malefício para os nossos pacientes. Isso faz sentido, uma vez que se trata de um subproduto do ovo. E é também por isso que ele se enquadra como um suplemento nutricional com propriedades funcionais/terapêuticas. Outro ponto que gostaria de ressaltar é o fato de que, hoje, muitos pacientes demandam de seus médicos terapias mais inócuas. Querem opções mais "naturais" e menos "medicamentosas". Nesse sentido, o NEM<sup>®</sup> se encaixa perfeitamente bem. O que se tem preconizado, nos últimos anos, para portadores de doenças crônicas (como é o caso da OA), é uma abordagem centrada no paciente (*patient centered-approach*). Ou seja, devemos tentar dar para o nosso cliente o que ele entende que seja melhor para sua saúde, e não o que nós percebemos como mais correto. É claro que existem limites nisso. Mas aqui neste contexto, sim, isso se aplica. O segundo aspecto que me chama muito a atenção com relação ao NEM<sup>®</sup> é a sua aplicação como estratégia "poupadora de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)". Em outras palavras, adicionar NEM<sup>®</sup> no pacote de tratamento do paciente com OA é reduzir um ou dois comprimidos de AINE por semana e diminuir o *burden* relacionado ao uso crônico de anti-inflamatórios, um problema sério no gerenciamento de longo prazo dessa condição. Sugiro entendermos o NEM<sup>®</sup> como uma terapia "AINE sparing".

A ideia de termos um tratamento que já produz impacto clínico com apenas sete dias de uso também me parece sedutora. Ainda mais sendo esse impacto em um sintoma que repercute muito na qualidade de vida da pessoa: a dor. Nada melhor para o médico do que um medicamento que atua de forma veloz. O paciente precisa sentir a eficácia daquilo que foi definido na consulta o mais brevemente possível. Isso funciona como uma motivação extra e aumenta a confiança que ele deposita no time médico.

Por fim, levanto o seguinte ponto: há uma grande necessidade não atendida (*unmet need*) no que tange ao tratamento da OA. Atualmente não existe uma terapia considerada padrão-ouro, e o que se faz, basicamente, é tratar a dor – principal sintoma referido pelos pacientes. Não há uma medicação que modifique a história natural da doença. Ou seja, o tratamento é paliativo, pautado em analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides, medicamentos esses associados, no longo prazo, a eventos adversos (alguns dos quais graves). Além disso, mesmo quando o tratamento é instituído, apenas 50% dos pacientes atingem um controle satisfatório da dor. Sendo assim, há espaço para se associarem outras estratégias às terapias "convencionais", como é o caso do NEM<sup>®</sup>.

# Reumatologia



## Dra. Eliana Patron Chapira Viner

CRM-SP 53.866

Título de Especialista em Reumatologia pela Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).  
Mestre em Biologia/Imunologia pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).  
Pós-graduanda (probatório) doutorado na Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) em  
Reumatologia. Docente da Universidade Santo Amaro (Unisa) – Curso de Medicina



Acesse o vídeo da  
Dra. Eliana Patron  
Chapira Viner.  
Use a câmera do  
smartphone ou tablet.

## COMENTÁRIO – MONOGRAFIA FORTICE

É fato que a osteoartrite (OA) faz parte do dia a dia do reumatologista, como comprovam os estudos epidemiológicos e a nossa experiência em atendimento público e privado. Não há um padrão-ouro de tratamento para a OA. Além das orientações dietéticas (para emagrecimento, em grande parte dos pacientes) e sobre mudança nos hábitos de vida e reabilitação, é necessário o uso de alguma medicação. Utilizamos analgésicos, anti-inflamatórios, pelo mínimo prazo, quando possível, infiltrações, antidepressivos, além de todas as medicações e/ou suplementos alimentares que propõem ação sobre a cartilagem. A maior parte dos colegas tem sua experiência pessoal com um ou vários produtos “naturais” industrializados e suplementos dietéticos, que demonstram seus resultados em menor ou maior grau na prática diária.

Em leitura dos artigos relacionados ao NEM® (*natural eggshell membrane* ou membrana de casca de ovo natural), pontuou positivamente o fato de que as publicações foram aprovadas em revistas conceituadas. O *Clinical Rheumatology* (2009) publicou um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado que utilizou o NEM® no tratamento de dor e rigidez em OA de joelhos, encontrando significativa redução de dor e rigidez, em comparação com o placebo, em 10, 30 e 60 dias. Pensei: “interessante, porém antigo”. Então, tive a oportunidade de ler um artigo de 2014 no *Journal of Arthritis* sobre um estudo clínico aberto, em seis centros, sobre a efetividade do tratamento da OA de joelhos e quadril, em que 44 pacientes apresentaram melhora da dor em 10 dias, bem como manutenção da melhora aos 60 dias. Em 2016, o *International Journal of Clinical Medicine* publicou um novo estudo com 25 pacientes italianos, o qual demonstrou melhora da dor e da rigidez. Houve boa tolerância ao uso da medicação, além da redução do uso de outros analgésicos. Em 2018, no *Clinical Investigations in Aging*, foi publicado um estudo sobre dor relacionada a exercícios em mulheres pós-menopausadas saudáveis. No *Journal of Arthritis*, em 2019, foi publicado um estudo maior, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado sobre a eficácia e a segurança em 160 portadores de OA de joelhos de grau 2/3 – homens e mulheres com idade superior a 40 anos –, tendo como resultado a melhora da dor e da rigidez, além da persistência dos benefícios por 90 dias, em comparação com o grupo placebo. Em 2020, o *Journal of Medical Food* publicou um estudo holandês com 150 pacientes.

Portanto, o NEM®, um composto de proteínas constituído por colágeno tipo I, glicosaminoglicanos, sulfato de condroitina e glucosamina, entre outros, mostrou aparente capacidade mediadora de citocinas pró-inflamatórias (interleucina 1 [IL1] e fator de necrose tumoral [TNF]) e efetiva redução da dor e da rigidez, com ação rápida (8/10 dias) e mantida (30 a 90 dias), na dosagem de 500 mg ao dia. O que particularmente me agradou é que, além dos bons resultados dos estudos, houve boa tolerância e poucos efeitos colaterais relatados, semelhante ao placebo. O NEM® deve ser evitado em alérgicos à proteína do ovo. É importante lembrar que a eficácia de um produto ocorre nas condições ideais do estudo, mas, só experimentando esse produto, conheceremos sua efetividade e sua ação na vida real.

# Ortopedia



## Dr. Ricardo Kobayashi

CRM-SP 130.678

RQE 32.758 (Ortopedia), RQE 39.964 (Acupuntura), RQE 399.641 (Área de Atuação em Dor). Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Ex-Presidente do Comitê de Dor da Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT). Ortopedista Colaborador do Centro de Dor do Hospital das Clínicas da FMUSP.



Acesse o vídeo do Dr. Ricardo Kobayashi. Use a câmera do smartphone ou tablet.

## COMENTÁRIO – MONOGRAFIA FORTICE

### INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma doença com elevada prevalência e que acarreta grande incapacidade funcional. Mesmo com tamanha importância para a sociedade, as pesquisas apontam que grande parte dos pacientes não considera seu tratamento adequado. Os principais guias de tratamento da OA apresentam recomendações divergentes, contudo é um consenso que os anti-inflamatórios podem ser efetivos em curto prazo e devem ser evitados em longo prazo devido ao risco de efeitos colaterais. Nesse cenário, o uso de opções mais seguras ganhou força nos últimos anos, dentre eles temos os componentes do Fortice, como colágeno tipo II **não** desnaturado, **ácido hialurônico** e *Natural Eggshell Membrane* (NEM). Com base na revisão da literatura e da monografia do produto, citaremos os principais destaques da formulação.

### DESTAQUES

#### Melhora da dor em curto prazo e sustentada em longo prazo

Alguns ensaios clínicos com o NEM demonstraram alívio dos sintomas em apenas sete dias e eficácia por 90 dias. Esse resultado rápido é incomum com esse tipo de tratamento, visto que a maioria dos suplementos alimentares e nutracêuticos entrega resultados positivos após dois a três meses de uso.

#### Melhora da rigidez

O NEM e o ácido hialurônico demonstraram melhora na rigidez articular, que é uma queixa comum na OA e que muitas vezes não apresenta melhora nos tratamentos convencionais.

#### Melhora da funcionalidade

Estudos demonstram a melhora da função dos pacientes com OA que usaram o NEM. Apesar de a maioria dos estudos avaliar como desfecho primário a melhora da dor, para muitos especialistas a melhora funcional é o resultado mais importante. Propiciar a melhora da funcionalidade e da qualidade de vida dos pacientes deve ser um dos objetivos principais do tratamento, visto que a completa eliminação da dor muitas vezes não é alcançada e não deve ser o foco do tratamento.

#### Segurança

Os estudos demonstram segurança e boa tolerabilidade dos componentes. Isso **é essencial para o tratamento da OA**, visto que é uma patologia crônica e que normalmente afeta pacientes com mais idade e com comorbidades.

### CONCLUSÃO

**O Fortice parece ser uma opção interessante para o tratamento da OA devido à combinação de componentes que conciliam rápido início de ação e manutenção do alívio por longo prazo. Além disso, a boa tolerabilidade e a comodidade posológica tornam o produto uma opção segura e promissora dentre as opções de tratamento para a OA.**

**Bibliografia consultada:** • Kolosinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. • Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 120(5):S3-6. • de Souza JB, Grossmann E, Perissinotti DM, de Oliveira Jr JO, da Fonseca PR, de Paula Posso I. Prevalence of Chronic Pain, Treatments, Perception, and Interference on Life Activities: Brazilian Population-Based Survey. *Pain Research and Management*. 2017 Jan 1;2017. • Ruffi KJ, Winkler A, Jackson RW, DeVore DP, Ritz BW. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clin Rheumatol*. 2009;29(8):907-14. • Eskiyurt N, Saridoğan M, Seneel K, Günaydin R, Erdal A, et al. (2019) Efficacy and Safety of Natural Eggshell Membrane (NEM<sup>®</sup>) in Patients with Grade 2/3 Knee Osteoarthritis: A Multi-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Single-crossover Clinical Study. *J Arthritis*. 8:285. • Yeng LT, Kobayashi R, Kobayashi CBC, et al. Avaliação funcional do doente com dor crônica. In: Martins MA, Carrilho FJ, Alves VAF, Castilho EA, Cerri GG. *Clinica Médica do HCFMUSP*. Barueri: Manole; 2015:38-44.

TECNOLOGIA E CIÊNCIA  
PARA ARTICULAÇÕES.\*

**FORTICE**

Exclusivo Sistema  
ICE-II

Efeito **NEM**  
condroprotetor<sup>3</sup>

**NEM**® auxilia em  
Redução de Dores  
Proteção de Cartilagem  
Redução de Rigidez<sup>2, 3</sup>

**NEM**®

Colágeno  
tipo II

não desnaturado

**NEM**®  
Natural Egg  
Shell Membrane

Produto isento de registro.



Imagem meramente ilustrativa.

**EXCLUSIVO SISTEMA ICE-II<sup>1</sup>**

QUE ATUAM EM SINERGIA PARA UM  
MÁXIMO APROVEITAMENTO DO ORGANISMO.\*

ALÉRGICOS: CONTÉM DERIVADOS DE OVO. NÃO CONTÉM GLÚTEN. ESTE PRODUTO NÃO DEVE SER CONSUMIDO POR INDIVÍDUOS PORTADORES DE ALERGIA À PROTEÍNA DE OVO. ESTE PRODUTO NÃO É UM MEDICAMENTO. NÃO EXCEDER A RECOMENDAÇÃO DIÁRIA DE CONSUMO INDICADA NA EMBALAGEM. MANTENHA FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS. ESTE PRODUTO NÃO DEVE SER CONSUMIDO POR GESTANTES, LACTANTES E CRIANÇAS. Conservar em local seco e fresco (entre 15 e 30°C), inclusive após aberto. 1. Folheto do produto Fortice; 2. Brunello E, Masini A. NEM® Brand Eggshell Membrane E ective in the Treatment of Pain and Stiffness Associated with Osteoarthritis of the Knee in an Italian Study Population. International Journal of Clinical Medicine. 2016, 7, 169-175. 3. Ruff KJ, Morrison D, Duncan SA, et al. Beneficial e effects of Natural Eggshell Membrane versus placebo in exercise- induced joint pain, stiffness, and cartilage turnover in healthy, postmenopausal women. Clin Interv Aging. 2018 Feb 19;13:285-295. \*SLOGAN PUBLICITÁRIO QUE REMETE À TECNOLOGIA DO PRODUTO - SISTEMA ICE-II E CIÊNCIA - EMBASAMENTO CIENTÍFICO.

**Eurofarma**  
Ampliando horizontes